

UNIVERSIDAD NACIONAL DEL SANTA
FACULTAD DE CIENCIAS
ESCUELA ACADÉMICO PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA



“INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS CON WARFARINA
ASOCIADAS A MALA CALIDAD DE ANTICOAGULACIÓN EN
PACIENTES CON FIBRILACIÓN AURICULAR NO VALVULAR DEL
HOSPITAL III ESSALUD CHIMBOTE AÑO 2020”

PRESENTADO POR:

Bach. CRUZ FLORES Juan Carlos

TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICO
CIRUJANO

NUEVO CHIMBOTE – PERÚ

2020

UNIVERSIDAD NACIONAL DEL SANTA
FACULTAD DE CIENCIAS
ESCUELA ACADÉMICO PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA



Revisado y V°B° de:

A handwritten signature in blue ink, consisting of several loops and a long horizontal stroke extending to the left.

Med. Esp. DR. ARANA MORALES Guillermo Alberto

ASESOR

UNIVERSIDAD NACIONAL DEL SANTA
FACULTAD DE CIENCIAS
ESCUELA ACADÉMICO PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA



Revisado y V° B° de:

Dr. TRUJILLO ULLOA Washington

PRESIDENTE

Dr. ARANA MORALES Guillermo Alberto

SECRETARIO

Dr. PÉREZ LUJÁN Lorenzo Emilio

INTEGRANTE

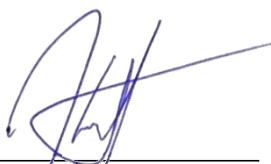
ACTA DE CALIFICACIÓN DE LA SUSTENTACIÓN DE LA TESIS

En el distrito de Nuevo Chimbote, en la Universidad Nacional del Santa en el EAP. Medicina Humana (aula virtual), siendo las 18:00 horas del día 16 de mayo del 2020, dando cumplimiento a la Resolución N° 089-2020-UNS-FC Virtual se reunió el Jurado Evaluador presidido por Mc. Esp. TRUJILLO ULLOA Washington, teniendo como miembros a Mc. Esp. ARANA MORALES Guillermo Alberto (secretario) (a), y Mc. Esp. PÉREZ LUJÁN Lorenzo Emilio (integrante), para la sustentación de tesis a fin de optar el título de médico cirujano, realizado por el, (la) (los) tesista (as) Bach. CRUZFLORES Juan Carlos, quien (es) sustentó (aron) la tesis intitulada: "INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS CON WARFARINA ASOCIADAS A MALA CALIDAD DE ANTICOAGULACIÓN EN PACIENTES CON FIBRILACIÓN AURICULAR NO VALVULAR DEL HOSPITAL III ESSALUD CHIMBOTE AÑO 2020".

Terminada la sustentación, el (la), (los) tesista (as) respondió (eron) a las preguntas formuladas por los miembros del jurado.

El jurado después de deliberar sobre aspectos relacionados con el trabajo, contenido y sustentación del mismo y con las sugerencias pertinentes, declara la sustentación como MUY BUENA asignándole un calificativo de Dieciocho (18) puntos, según artículo 103° del Reglamento General de Grados y Títulos de la Universidad Nacional del Santa, vigente (Resolución N° 492-2017-CU –R-UNS).

Siendo las 19:30 horas del mismo día se dio por terminado el acto de sustentación firmando los miembros del Jurado en señal de conformidad.



Nombres: TRUJILLO ULLOA Washington
Presidente

Nombres: ARANA MORALES Guillermo
Secretario

Integrante

Nombres: PÉREZ LUJÁN Lorenzo

Distribución: Integrantes J.L. (), tesis () y archivo (02).



DEDICATORIA

A Dios por ser mi creador y sustentador, quien en su constante amor permitió sea una realidad este anhelo.

A mis padres por su apoyo incondicional en la consolidación de mi carrera como profesional, a mis hermanos por ser fuente de inspiración para superarme en la vida.

A mis maestros por ser haberme impartido sus enseñanzas, de manera especial a mi asesor por guiarme en la elaboración de este estudio.

Juan Carlos

AGRADECIMIENTOS

A mi querida Universidad Nacional del Santa por haber contribuido en mi formación médica.

A mi asesor Med. Esp. Arana Morales Guillermo Alberto, por guiarme, orientarme y compartir sus conocimientos en favor de la elaboración del presente estudio.

Al hospital III Essalud Chimbote, por permitir la realización del estudio en sus instalaciones.

Amigos que ayudaron en la recolección de datos para la elaboración del estudio, a Kattia quien fue mi aliento en los momentos de flaqueza, y cuyo profesionalismo inspiró la concreción de este trabajo de investigación; a Erick M. por ser guía, amigo cuya amistad es bendición.

De manera especial, a los pacientes que voluntariamente decidieron participar de este estudio.

Juan Carlos

ÍNDICE

RESUMEN	11
ABSTRACT	12
I. INTRODUCCIÓN		
1.1	Antecedentes	15
1.2	Formulación del Problema	18
1.3	Objetivos	18
1.3.1	Objetivo General	18
1.3.2	Objetivo Específico	18
1.4	Formulación de Hipótesis	18
1.5	Justificación	19
II. MARCO TEÓRICO		
2.1	Fibrilación Auricular	20
2.2	Clasificación	20
2.3	Epidemiología	21
2.4	Etiología y Factores de riesgo	22
2.5	Manifestaciones Clínicas	22
2.6	Evaluación Diagnóstica	23
2.7	Complicaciones	23
2.8	Tratamiento	24
2.9	Anticoagulación	24
2.10	Warfarina	25
2.11	Limitaciones, reacciones adversas y contraindicaciones de la warfarina	28
2.12	Nuevos anticoagulantes orales.....	28
2.13	Calidad de Anticoagulación	29

III.	MATERIALES Y MÉTODOS	
3.1	Diseño de Estudio	30
3.2	Universo y Población	30
3.3	Unidad de Análisis	30
3.4	Marco Muestral	31
3.5	Criterio de Inclusión	31
3.6	Criterios de Exclusión	31
3.7	Diseño Muestral	31
3.8	Cálculo del número de la Muestra	32
3.9	Aspectos Éticos	32
3.10	Definición y Operalización de Variables	34
3.10.1	Variable Dependiente	34
3.10.2	Variable Independiente	34
3.11	Técnicas e instrumentos para Recolección de Datos ...	36
3.12	Procedimiento	36
3.13	Técnica de Proceso de Recolección de Datos	37
3.14	Análisis e interpretación de Resultados	37
IV.	RESULTADOS Y DISCUSIÓN	
4.1.	Resultados	38
4.2.	Discusión de Resultados	44
V.	CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	
5.1.	Conclusiones	50
5.2	Recomendaciones	50
VI.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	51
VII.	ANEXO: INSTRUMENTOS Y OTROS	60

ÍNDICE DE TABLAS:

Tabla N°1:	Distribución de características sociodemográficas de pacientes con fibrilación auricular no valvular en el hospital III Essalud Chimbote	38
Tabla N°2:	Distribución de comorbilidades y antecedentes según grupo de edad en pacientes con fibrilación auricular no valvular en el hospital III Essalud Chimbote	39
Tabla N°3:	Distribución según score de CHA2D2-VASC Y HAS-BLED en pacientes con fibrilación auricular no valvular en el hospital III Essalud Chimbote.	40
Tabla N°4:	Porcentaje (%) de pacientes con fibrilación auricular no valvular, que tomaron medicamentos con alta probabilidad de interacciones con warfarina y su frecuencia de uso, en el hospital III Essalud Chimbote	41
Tabla N°5:	Distribución de la calidad de anticoagulación y el TRT en su forma cuantitativa (%), en pacientes con fibrilación auricular no valvular en el hospital III Essalud Chimbote	42
Tabla N°6:	Distribución de calidad de anticoagulación según uso de fármacos con alta probabilidad de interacciones en pacientes con fibrilación auricular no valvular del hospital III Essalud Chimbote.	43

ÍNDICE DE FIGURAS:

Figura N°1: Patrones de Fibrilación Auricular	21
--	-------	----

ÍNDICE DE ANEXOS

Anexo N°01: Interacciones medicamentosas de fármacos con la warfarina	59
Anexo N°02: Ficha de recolección de datos	61
Anexo N°03: Consentimiento informado	63

RESUMEN

Introducción: El presente trabajo de investigación tiene como objetivo determinar las interacciones medicamentosas con la warfarina y su asociación con la mala calidad de anticoagulación en pacientes con fibrilación auricular no valvular del hospital III Essalud Chimbote año 2020.

Materiales y métodos: Estudio analítico transversal en pacientes con fibrilación auricular no valvular (FANV) en tratamiento con Warfarina. Se seleccionó una muestra no probabilística de 142 pacientes, los mismos que recibieron anticoagulación oral mayor o igual de 15 meses con no menos de 8 controles de TP-INR en el año. Se procedió a encuestar a los pacientes utilizando una ficha elaborada para el estudio. Se determinó la frecuencia de pacientes que presentaron interacciones farmacológicas y se calculó el tiempo en rango terapéutico (TRT), así como el porcentaje de pacientes con mala calidad de anticoagulación ($TRT < 60\%$). Para determinar la asociación entre la presencia de interacciones y la mala calidad de anticoagulación se utilizó el test Chi cuadrado con un valor $\alpha = 0,05$.

Resultados y Discusiones: El 77.46 % de pacientes tienen interacciones farmacológicas con Warfarina y el 73,9% de pacientes presentan mala calidad de anticoagulación. Se encontró asociación entre presencia de interacciones farmacológicas con Warfarina y mala calidad de anticoagulación ($\chi^2 = 4,55$ y $p = 0,033$) además, el uso de estos fármacos favorece en 2,45 veces la probabilidad de presentar una coagulación no óptima.

Conclusiones: Los pacientes con FANV que toman warfarina, en su mayoría presentan mala calidad de anticoagulación, asimismo existe asociación entre la mala calidad de anticoagulación y el uso de medicamentos de alta probabilidad de interacción con la Warfarina, y casi todos los pacientes usaron fármacos de alta probabilidad de interacción favoreciendo la probabilidad de presentar una anticoagulación no óptima.

Palabras clave: fibrilación auricular, calidad de anticoagulación, Warfarina.

ABSTRACT

Introduction: The present research work aims to determine drug interactions with warfarin and its association with the amiss quality of anticoagulation in patients with non-valvular atrial fibrillation at Hospital III Essalud Chimbote, 2020.

Materials and methods: transversal type analytical study in patients with non-valvular atrial fibrillation (NVAF) with Warfarin, a non-probabilistic sample of 142 patients was selected, the same ones who received oral anticoagulation greater than or equal to 15 months, with not less than 8 controls of TP- INR in the year. Patients were surveyed using a sheet prepared for the study. The frequency of patients who presented pharmacological interactions was determined and the time in therapeutic range (TRT) was calculated, as well as the percentage of patients with amiss anticoagulation quality (TRT <60%). To determine the association between the presence of interactions and the poor quality of anticoagulation, the Chi-quadrat-test was used with a value $\alpha = 0.05$.

Results and Discussions: 77.46% of patients have pharmacological interactions with Warfarin and 73.9% of patients have amiss quality anticoagulation. An association was found between the presence of pharmacological interactions with Warfarin and amiss quality of anticoagulation ($\chi^2 = 4.55$ and $p = 0.033$). also the use of these drugs favors 2.45 times the probability of presenting non-optimal coagulation.

Conclusions: Patients with non-valvular atrial fibrillation (NVAF) who take warfarin mostly have amiss quality of anticoagulation, there is also an association between the amiss quality of anticoagulation and the use of drugs with a high probability of interaction with warfarin, and almost all patients used drugs with high interaction probability favoring the probability of presenting a non-optimal anticoagulation.

Key words: atrial fibrillation, anticoagulation quality, warfarin.

I. INTRODUCCIÓN

La fibrilación auricular (FA), es la arritmia cardiaca más frecuente (Cervantes, C. 2017, p. 01) (Zipes, D. et al, 2019, p. 202) (Forero, J et al, 2017, p. 404), es además un factor de riesgo independiente para presentar un Accidente Cerebro Vascular (ACV) (Hickey, K. 2012, p. 146), aumentando dicho riesgo de 3 a 5 veces en pacientes no anticoagulados; además de ser responsable de 1 cada 6 eventos cerebro vasculares y del 20 al 50% de los ACV cardioembólicos con un incremento de dos veces la mortalidad. (Forero, J. et al, 2017, p. 404).

En la actualidad el incremento de la prevalencia e incidencia de la fibrilación auricular es cada vez más preocupante, pues se está convirtiendo en un problema de salud que genera serias complicaciones en la población, es hoy en día considerada como “una nueva epidemia” (Hickey, K. 2012, p. 146), por ello la terapia anticoagulante en pacientes con (FA) reduce el riesgo de ACV.

Los antagonistas de la vitamina K (AVK) han demostrado reducir el riesgo de ACV y muerte, pero tienen como inconveniente un estrecho rango terapéutico, por lo cual se requiere la monitorización con el tiempo de protrombina- relación internacional normalizada (TP- INR) (Chaverry, J. 2015, p. 57).

En la actualidad existen anticoagulantes directos (NOAC) que han demostrado superioridad o no inferioridad comparados con los AVK en reducir el ACV y hemorragia mayor, pero en la práctica los AVK son los más usados, sobre todo en Latinoamérica por su bajo costo (Corbalán, R. 2017, p. 963).

Para una adecuada prevención con tratamiento anticoagulante con AVK, es preciso mantener el rango de anticoagulación ideal (INR: 2-3) en cada control, solo así se garantizará la eficacia y reducirá al mínimo el riesgo de hemorragia, el cual es uno de los principales efectos secundarios de la Warfarina. (Chaverry, J. et al, 2015, p. 57).

Para evaluar la calidad de anticoagulación es necesario evaluar los valores de INR en un tiempo, por lo que se utiliza el indicador TRT, definido como el

porcentaje del tiempo en el que el paciente permanece dentro del rango terapéutico, siendo considerado de calidad un porcentaje mayor de 60% (Tajer, C. et al, 2016, p. 9).

Lograr una anticoagulación de calidad, sin embargo, no es fácil, ya que los niveles de INR están influenciados por varios factores, como por ejemplo la edad del paciente, interacciones medicamentosas, alimentos de la dieta entre otros. (Sarah, M. 2016, p. 239).

Ahora bien pese a la adherencia del tratamiento anticoagulante con AVK, este factor no es suficiente para garantizar una adecuada anticoagulación, pues es necesario además, que la dosis sustancial de Warfarina sea regulada en función a los niveles de INR de cada paciente; por ello el uso del algoritmo de dosificación de Warfarina se hace indispensable para un adecuado ajuste de la dosis, ya que fue demostrado su asociación con una mejora significativa al tiempo en rango terapéutico (TRT) óptimo en pacientes anticoagulados, su facilidad de aplicación y bajo costo (Kim, Y. et al, 2010, p. 101).

Las interacciones farmacológicas son un factor condicionante de gran importancia en el logro de una adecuada calidad de anticoagulación. Como la FANV está relacionada con la edad y este con el aumento de la prevalencia de las comorbilidades en el paciente, estas requerirán también llevar tratamientos; muchos de los medicamentos usados para este fin, tienen alto riesgo de interacción farmacológica con la Warfarina, alterando el TP-INR y condicionando, por tanto, el objetivo terapéutico. Estas interacciones con Warfarina se deben tener en cuenta para evitar mala calidad de anticoagulación, prevenir un accidente cerebro vascular (ACV) y un cuadro hemorrágico en el paciente (Sarah, M. 2016, p. 239) (Wong, C. 2016, p. 608) (Zipes, D. et al, 2019, p. 202) (Cervantes, C. 2017, p. 01).

1.1 ANTECEDENTES

En los últimos años se han desarrollado múltiples estudios en favor de la toma de decisiones para una adecuada anticoagulación, teniendo en cuenta a la persona de manera integral. Han, S. et al. (2013), refiere que “el beneficio de la terapia anticoagulante con warfarina para prevenir un accidente cerebrovascular en pacientes con fibrilación auricular (FA), depende directamente de la calidad de la anticoagulación, la cual está relacionada con el tiempo en el rango terapéutico (TRT) con un INR 2-3” (p. 4), Apostolakis, S. et al. (2012) manifiestan que “el TRT está estrechamente relacionado con los resultados clínicos, y que el conocimiento de los factores asociados con TRT bajo puede ayudar a optimizar el tratamiento anticoagulante” (p. 98), Rose, A. (2012) manifiesta que “el TRT linealmente interpolado se ha convertido en una medida estándar de la calidad del tratamiento con Warfarina” (p. 126).

A nivel mundial existen estudios tales como el de Wong, en el cual manifiestan que uno de los obstáculos para mantener el INR entre 2 y 3, durante al menos el 60% del tiempo y prevenir un ACV en el adulto mayor, es la cantidad de interacciones que tiene la warfarina con otros medicamentos y productos herbales; esto tiene implicaciones clínicas, porque la polifarmacia y el uso de los medicamentos debido a enfermedad aguda es frecuente en los ancianos, siendo entonces la polifarmacia un factor de riesgo independiente de hemorragia mayor relacionada con warfarina, ya que aumenta en un 12% el riesgo por cada medicamento adicionalmente tomado (Wong, C. 2016, p. 608). A esto, Anguita, M. et al. (2015), en su investigación respecto a la calidad de la anticoagulación con antagonistas de la vitamina K en España, concluyen que:

“Existe una alta prevalencia (casi 50%) de control anticoagulante deficiente entre pacientes españoles con FANV que actualmente reciben una dosis estable de AVK, siendo la enfermedad renal y el uso habitual de fármacos antiinflamatorios no esteroideos, así como los antiagregantes plaquetarios, los factores que se asocian de forma independiente con el control deficiente” (p. 761).

A nivel del continente también se hicieron estudios relacionados con la calidad de anticoagulación, Tajer CD y col en argentina en el Registro TERRA, evaluaron el tiempo en rango terapéutico en pacientes con fibrilación auricular tratados crónicamente con antagonistas de vitamina K (AVK), determinando que la media del TRT en pacientes con FA tratados con AVK fue alta, con valores similares a los vistos en ensayos clínicos internacionales. Pese al nivel de excelencia en el manejo de AVK; un tercio de los pacientes muestran un TRT por debajo del 60%, sugiriendo que para esta clase de pacientes se debería considerar alguna corrección en el monitoreo mediante controles más frecuentes, o si la adherencia es adecuada contemplar alternativas terapéuticas a los AVK; así mismo también se refiere en este estudio que la incorporación del TRT a la práctica clínica puede ayudar a mejorar los resultados de la anticoagulación oral con AVK en pacientes con FA (Tajer, C. et al, 2016, p. 9). Gómez, A. et al. (2014), en la ciudad de Montevideo valoraron la calidad de anticoagulación oral con warfarina a través del análisis de TRT, e Identificaron los factores asociados a un adecuado nivel de anticoagulación, definiendo que, “la media de TRT de la población en estudio estuvo por debajo de una adecuada calidad de anticoagulación” (p. 311), asociándose una adecuada anticoagulación con una menor edad; sin ser ajeno a lo manifestado en la literatura respecto a la carente calidad en anticoagulación se suman varios estudios que manifiestan que gran porcentaje de su población en estudio tiene un INR fuera del rango terapéutico (Taboada, L. et al, 2013, p. 239) (Mora, V. et al, 2017, p. 24)

En Perú también se realizaron estudios similares al planteado en la presente investigación, en el cual Gamero, M. et al. (2017), determinaron la calidad del control de la anticoagulación oral y los posibles factores asociados al tiempo de rango terapéutico, concluyendo que:

“Un gran porcentaje de pacientes con indicación de anticoagulantes (ACO) y con bajo riesgo de sangrado, no inició terapia anticoagulante y el 50% de quienes la iniciaron, tuvieron un control sub óptimo. En los pacientes de mayor edad con mayores comorbilidades, que usan múltiples medicamentos, también se dio un control sub óptimo; mientras que el género femenino y la independencia funcional fueron asociados con un control óptimo” (p. 84).

En Trujillo, Benites, D. (2018) refiere que, “los factores asociados a una pobre anticoagulación con warfarina en pacientes con fibrilación auricular no valvular, son la edad (≥ 75 años), el sexo femenino, la insuficiencia cardíaca, la hipertensión arterial, las interacciones (preferentemente el uso de amiodarona) y el cáncer activo; conclusión no ajena a estudios internacionales” (p. 205).

A nivel local también se realizaron estudios, siendo uno de ellos el de Arana, G. (2014), en el que se tomó como referencia al hospital III Essalud de Chimbote, determinando un valor de TRT promedio de 33,13%, además de ello concluyen que, “el 8% presentaba falta de adherencia al tratamiento y el 67% de la población consume fármacos que causan interacción con la warfarina, estableciéndose esta como única asociación con los niveles inadecuados de TRT” (p.122). En los últimos años Arana, G. (2017) realizó otro estudio, también en el hospital III Essalud de Chimbote, en el que demostró que, “la mayoría de pacientes con FA no valvular tienen un score de riesgo alto para embolismo e indicación de anticoagulación,

incluso un alto porcentaje recibe anticoagulación oral fundamentalmente con warfarina, siendo solamente el 4.62% de la población los que alcanzaron la meta, un TRT ≥ 70 " (p. 11).

1.2 FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

¿Las interacciones medicamentosas con warfarina están asociadas a mala calidad de anticoagulación en pacientes con fibrilación auricular no valvular en el hospital III Essalud Chimbote?

1.3 OBJETIVOS

1.3.1 Objetivo General

- Determinar si las interacciones medicamentosas con warfarina están asociadas a mala calidad de anticoagulación en pacientes con fibrilación auricular no valvular del hospital III Essalud Chimbote año 2020.

1.3.2 Objetivo Específico

- Determinar la calidad de anticoagulación en pacientes con fibrilación auricular no valvular.
- Determinar las interacciones farmacológicas con warfarina encontradas en pacientes con fibrilación auricular no valvular.
- Determinar la asociación entre mala calidad de anticoagulación, con el uso de medicamentos de alta probabilidad de interacción con warfarina, en pacientes con fibrilación auricular no valvular.

1.4 FORMULACIÓN DE LA HIPÓTESIS

La presencia de interacciones farmacológicas con Warfarina, está asociada a mala calidad de anticoagulación en pacientes con fibrilación auricular no valvular.

1.5 JUSTIFICACIÓN

El tema del presente estudio está incluido en las prioridades nacionales de investigación del INS, 2015-2021: Evaluación del proceso de implementación, efectividad, e impacto de las intervenciones para la promoción de salud, prevención, diagnóstico y tratamiento de las enfermedades cardiovasculares; en las prioridades de investigación de Essalud 2020- 2022: intervenciones para optimizar el manejo de factores de riesgo de enfermedad cerebrovascular; y en las líneas de investigación que promueve la Universidad Nacional del Santa.

Es importante la realización de este estudio porque permitirá conocer la frecuencia de uso de fármacos con alto riesgo de interacciones con Warfarina en pacientes con fibrilación auricular no valvular (FANV) del hospital III Essalud Chimbote, y su relación con una anticoagulación óptima. De esta manera las conclusiones permitirán que los médicos del programa de anticoagulación mejoren la prescripción y recomendaciones a los pacientes, para evitar el uso de fármacos con alto riesgo de interacción con Warfarina, y de esta manera optimizar la calidad de anticoagulación.

Finalmente, el presente estudio generará un impacto en el adecuado manejo en pacientes con FANV con anticoagulación oral, previniendo las complicaciones cerebrovasculares o hemorrágicas debido a una anticoagulación sub óptima, permitirá además tomar medidas correctivas apropiadas, y disminuir los gastos destinados en la recuperación de cada paciente, haciendo posible una mejor calidad de vida y un adecuado uso de los recursos económicos del hospital.

II. MARCO TEÓRICO

2.1 Fibrilación Auricular

La fibrilación auricular (FA) es una arritmia supra ventricular, muy frecuente (Cervantes, C. 2017, p. 01), considerada como la arritmia cardiaca más común con una fuerte asociación independiente como factor de riesgo para accidente cerebro vascular isquémico (Hickey, K. 2012, p. 146), caracterizada electrocardiográficamente por oscilaciones basales de baja amplitud (fibrilatorias u "ondas f") y por un ritmo ventricular irregular. Los hallazgos electrocardiográficos que la caracterizaron son: La ausencia de una onda p sinusal, línea de base irregular, presencia de un intervalo R-R variable y la frecuencia cardiaca auricular variable complejos QRS estrechos (< 120 milisegundos) (Zipes, D. et al, 2019, p. 202)

2.2 Clasificación

La clasificación de FA en aguda o crónica fue usado para describir la naturaleza temporal de la FA de un paciente. Actualmente esta terminología ha sido reemplazada (Kumar, K. 2019, p. 4) por patrones de FA según la Guía ESC 2016 sobre el diagnóstico y tratamiento de la fibrilación auricular (ESC, 2017, p. 50).

Figura N°01: Patrones de Fibrilación Auricular

Patrón de FA	Definición
FA diagnosticada por primera vez	La FA no ha sido diagnosticada antes, independientemente de la duración de la arritmia o la presencia y la gravedad de los síntomas relacionados con ella
FA paroxística	Autolimitada, en la mayoría de los casos en 48 h. Algunos episodios de FA paroxística pueden durar hasta 7 días*. Los episodios de FA que se revierten en los primeros 7 días se considerarán paroxísticos*
FA persistente	La FA se mantiene durante más de 7 días, incluidos los episodios que se terminan por cardioversión farmacológica o eléctrica después de 7 o más días
FA persistente de larga duración	FA continua de duración ≥ 1 año tras adoptar la estrategia de control del ritmo cardiaco
FA permanente	El paciente (y el médico) asume la FA. Por lo tanto, por definición no se adoptan intervenciones para el control del ritmo cardiaco de pacientes con FA permanente. En caso de aplicarse medidas para el control del ritmo, la arritmia se reclasificaría como «FA persistente de larga duración»

FA: fibrilación auricular.

Fuente: Guía ESC 2016 sobre el diagnóstico y tratamiento de la fibrilación auricular, desarrollada en colaboración con la EACTS.

2.3 Epidemiología

La Fibrilación auricular al ser la arritmia cardiaca sostenida más frecuente en la práctica clínica (Forero, J, et al, 2017, p. 404) (Ganz, L. 2014, p. 10), tiene una prevalencia estimada actualmente en personas mayores de 20 años en un 3% (Cervantes, C. 2017, p. 01) y del 4% en la población mayor de 40 años (Gómez, J. et al, 2016, p. 7).

Existen factores característicos que favorecen el aumento de la prevalencia, tales como: la edad, el género, la raza, la geografía y el período de tiempo (Ganz, L. 2014, p. 10). Siendo mayor la prevalencia de la FA con el aumento la edad, más frecuente en hombres que mujeres, en blancos que, en negros mayores de 50 años, así como más alta en América del Norte que en Japón, (Gómez, J. et al, 2016, p. 7).

En cuanto a la incidencia, el riesgo aumenta con la edad (Ganz, L. 2014, p. 10), y se duplica por cada década de vida a partir de los 50 años, por lo que se estima que el número de pacientes con FA crecerá exponencialmente en las próximas décadas con el envejecimiento de la población. (Bonhorst, D. et al, 2010, p. 1207).

2.4 Etiología y Factores de riesgo

Para Seguel, M. (2012), “la posibilidad de desarrollar FA está estrechamente relacionada con la edad (factor más importante)” (p. 732), así también como afecciones cardíacas y enfermedades médicas sistémicas (Olshansky, B. et al, 2019, p. 21). En estas enfermedades se incluyen hipertensión arterial (HTA) y disfunción diastólica (34% mayor riesgo de FA de reciente inicio), enfermedades cardíacas (valvulares, miocardiopatías, comunicación interauricular, cardiopatías isquémicas, insuficiencia cardíaca, enfermedad cerebro vascular), factores genéticos (pacientes con familiares en primer grado de consanguinidad con FA), factores de riesgo cardiovascular (diabetes mellitus, obesidad, tabaquismo) (Gómez, J. et al, 2016, p. 7), FA secundaria a tirotoxicosis o hipotiroidismo, crisis hipertensiva, intoxicación alcohólica, uso de inotropos y vasopresores, sustratos fisiológicos, síndrome de apnea obstructiva del sueño, síndrome metabólico, enfermedad renal crónica (Seguel, M. 2012, p. 732).

2.5 Manifestaciones Clínicas

Los síntomas de la FA varían ampliamente según los pacientes, desde su ausencia hasta síntomas graves funcionalmente incapacitantes, siendo los síntomas más frecuentes las palpitaciones, fatiga, disnea intolerancia al esfuerzo y mareos. Puede producirse también poliuria debido a liberación de péptido natriurético auricular, también puede presentarse síncope, aunque es poco frecuente; el signo principal de la FA en la exploración física, es el pulso irregular, además de pulso deficitario, pulsaciones irregulares en la vena yugular e intensidad variable del primer tono cardíaco (Zipes, D. et al, 2019, p. 202).

2.6 Evaluación Diagnóstica

Debe estar dirigido a establecer el tiempo de evolución del episodio de FA, ya que este define el manejo inicial (SAC, 2015, P. 83). Es importante tener en cuenta que el control ambulatorio es eficaz para comprobar si la FA es responsable de los síntomas ya que la variada forma de manifestarse hace un poco inespecífico el adecuado diagnóstico clínicamente (Zipes, D. et al, 2019, p. 202). Debido a las complicaciones que conlleva la FA, se debe investigar las condiciones predisponentes (SAC, 2015, P. 83), el tipo y la gravedad de los síntomas, el primer episodio, la frecuencia y duración de cada episodio además de la identificación de causas potencialmente corregibles (Zipes, D. et al, 2019, p. 202). Todo ello con el fin de prevenir las complicaciones en cada paciente.

El electrocardiograma (ECG), examen auxiliar de mayor utilidad en la práctica clínica, permite identificar alguna alteración del ritmo y frecuencia inmediatamente tras la sospecha clínica, además de su fácil acceso, bajo costo e inmediatos resultados tras el examen, por tanto favorece en la toma de decisiones médicas; otros exámenes de ayuda diagnóstica son el monitoreo holter que registra la actividad cardiaca durante las 24 horas, y el ecocardiograma (Zipes, D. et al, 2019, p. 202) (SAC, 2015, p. 83).

2.7 Complicaciones

Una de las complicaciones más temidas de esta enfermedad el accidente cerebro vascular (ACV). Estudios clásicos demostraron que cerca del 20% de todos los ACVs son secundarios a esta condición cuyo riesgo aumenta con la edad, alcanzando cifras mayores a 23% en pacientes mayores de 80 años de edad (Cervantes, C. 2017, p. 01).

2.8 Tratamiento

Actualmente existen dos formas de aproximarse al manejo de la FA, una de ellas está orientada a reducir los efectos electromecánicos deletéreos de la arritmia sobre el miocardio y otra a disminuir la aparición de las complicaciones tromboembólicas (Forero, J. et al, 2017, p. 404).

La actitud a seguir en una FA aguda debe centrarse principalmente en tres puntos: la valoración del riesgo de embolia, el alivio de los síntomas y la evaluación de los riesgos asociados (SAC, 2015, p. 83).

El tratamiento a largo plazo se basa primordialmente en la reducción de riesgo embólico con el uso de una adecuada anticoagulación, luego en la evaluación y control farmacológico de la frecuencia cardiaca, o control farmacológico del ritmo; no existe una diferencia significativa entre el control de la frecuencia o del ritmo en cuanto a mortalidad total, tasa de ACV o calidad de vida; pero el porcentaje que precisa hospitalizaciones es mayor en aquellos en los cuales se controla el ritmo frente al control de la frecuencia (Zipes, D. et al, 2019, p. 202).

2.9 Anticoagulación

Las guías del American College of Cardiology/American Heart Association/European Society of Cardiology y de la Sociedad Española de Cardiología, claramente recomiendan la anticoagulación oral en pacientes con fibrilación auricular no valvular (FANV) con alto riesgo de complicaciones embólicas y ausencia de contraindicaciones para esta terapia (Ruiz, M. et al, 2006, p. 688), asimismo en pacientes con fibrilación auricular no valvular (FANV), los antagonistas de vitamina k (AVK) están indicados cuando presentan factores de riesgo embólico; pero como los anticoagulantes tienen un efecto impredecible, se requiere un monitoreo permanente con controles de anticoagulación, para mantener un INR entre 2 y 3 (Tajer, C, et al, 2016, p. 9); por ello 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, es decir manteniendo un nivel de anticoagulación con un INR entre 2 y 3, para una eficaz terapia anticoagulante (Gamero, M, et al, 2017, p. 84); Valores de TRT < 60%, en diferentes ensayos clínicos, duplica el riesgo de sangrado, ACV, muerte y reduce la eficacia de los AVK (Tajer, C. et al, 2016, p. 9).

Se consideran como factores que alteran una adecuada anticoagulación: la edad avanzada (≥ 75 años), hipertensión arterial, diabetes mellitus, evento cardioembólicos previos, historia de cardiopatía isquémica o de insuficiencia cardiaca, dilatación auricular izquierda (diámetro anteroposterior ≥ 50 mm) y disfunción ventricular izquierda (fracción de eyección $\leq 0,45$), que por tanto aumenta el riesgo cardioembólico; para evitar el fracaso anticoagulante es preciso tener en cuenta las contraindicaciones absolutas a la anticoagulación como por ejemplo las hemorragias severas recientes, la hipertensión arterial severa mal controlada, la enfermedad digestiva con alto riesgo de sangrado, la anemia severa, la alta probabilidad de traumatismos frecuentes, la negativa del enfermo y el incumplimiento terapéutico (Ruiz, M. et al, 2006, p. 688).

2.10 Warfarina

La warfarina es un fármaco anticoagulante oral de gran utilidad en el manejo de FA para reducir el riesgo de ACV en un 61% (Zipes, D. et al, 2019, p. 202) (Sarah, M. 2016, p. 239), y en un 25% la mortalidad, comparado con un grupo de control (AAS o sin tratamiento) (ESC, 2017, p. 50); para lograr la máxima protección contra accidentes cerebro vasculares y minimizar las complicaciones hemorrágicas, la terapia con warfarina debe controlarse estrictamente, y mantenerse dentro de un estrecho rango terapéutico con valores de relación internacional

normalizada (INR) de 2-3, siendo este el valor recomendado en el tratamiento anticoagulante en pacientes con FA (Kim, Y. 2010, p. 101). si el valor de INR es menor de 2 hay mayor riesgo de ACV, si es mayor de 3 aumenta el riesgo de hemorragia; si el INR es de 4 el riesgo de hemorragia intracraneal es dos veces más elevado; por todo lo mencionado se destaca la importancia de mantener un INR en el intervalo adecuado (Zipes, D. et al, 2019, p. 202).

Se recomienda el uso de la warfarina con un CHA2D2-VASC mayor igual a 2, para disminuir el del riesgo de ACV en pacientes con FA, también es de utilidad clínica el score HASBLEED en la toma de decisiones concernientes anticoagulación con la intención de predecir el sangrado en pacientes con FA tratados con antagonistas de la vitamina K, considerándose anticoagular al paciente que tiene un riesgo relativamente bajo de hemorragia mayor (Yao, X. 2016, p. 67) (Lexicomp, 2020, p. 4).

La warfarina inhibe competitivamente la subunidad 1 del complejo VKOR de unidades múltiples, agotando así las reservas funcionales de vitamina K reduciendo como tal la síntesis de factores de coagulación activos; su inicio de acción anticoagulante es de 24 a 72 h, con una unión a proteínas de 99%, siendo tu efecto máximo de 5-7 días, estas características farmacocinética-dinámicas favorecen el tiempo de permanencia del medicamento, fortaleciendo el efecto anticoagulante en cada organismo, pero cada paciente puede presentar factores que modifican el objetivo de la medicación con warfarina: la gran cantidad de interacciones que esta presenta, las interacciones con medicamentos así como también, con alimentos que el paciente consume, entre otros factores; la anticoagulación por tanto no siempre se da en condiciones ideales (Lexicomp, 2020).

Existen muchas interacciones medicamentosas con la warfarina, cabe resaltar que aquellas que tienen mayor grado de asociación alteran el INR, por tanto, ponen en riesgo la adecuada anticoagulación en el paciente con FA ver anexo 1.

La interacción warfarina-fármaco es a través de la influencia de la farmacocinética que reduce la absorción gastrointestinal o altera el aclaramiento metabólico y la farmacodinamia que alteran la respuesta hemostática existe un grupo de medicamentos que potencian la hemorragia por sí solos sin alteración del INR que incluye medicamentos antiplaquetarios, heparina, antiinflamatorios no esteroideos (AINE), inhibidores de la ciclooxigenasa-2 (COX-2) e inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (Wong, C. 2016, p. 608).

La ingestión de etanol, en estado de etilismo agudo, disminuye el metabolismo de los anticoagulantes orales y aumenta el tiempo de protrombina (TP)/ INR, pero el uso diario crónico de etanol aumenta el metabolismo de los anticoagulantes orales y disminuye el PT / INR (Lexicomp, 2020).

Los alimentos que pueden disminuir el efecto anticoagulante de la warfarina, son aquellos ricos en vitamina k (verduras de hoja verde), el té verde, masticar tabaco, una variedad de aceites (canola, maíz, oliva, maní, cártamo, semilla de sésamo, soja y girasol); como una ingesta constante de vitamina k es esencial, la cantidad diaria recomendada de vitamina k en adultos es de 75 a 120 mcg / día. Los alimentos que contienen vitamina E pueden aumentar el efecto de la Warfarina, por ello es necesario tener una dieta balanceada y sugerida medicamente (Lexicomp, 2020).

2.11 Limitaciones, reacciones adversas y contraindicaciones de la warfarina

En la práctica clínica, la warfarina presenta importantes limitaciones que complican su uso, uno de ellos es el estrecho margen terapéutico, por ello requiere pruebas periódicas que garanticen que el paciente está recibiendo la dosis adecuada para mantenerse anticoagulados, además de tener múltiples interacciones medicamentosas, reacciones adversas de consideración y un lento inicio de acción (Chaverry, J. 2015, p. 57).

El sangrado es el principal efecto adverso de la warfarina, por ello se debe valorar adecuadamente su indicación, así mismo es necesario precisar la intensidad de la anticoagulación y la susceptibilidad de cada paciente. Para evitar los efectos adversos al medicamento es necesario tener en cuenta las contraindicaciones, como hipersensibilidad, tendencias hemorrágicas, cirugía mayor reciente; anestesia local de bloque lumbar regional, discrasias sanguíneas, hipertensión maligna, pericarditis o derrame pericárdico, endocarditis bacteriana, pacientes no supervisados con condiciones asociadas con un alto potencial de incumplimiento, eclampsia / preeclampsia, amenaza de aborto, embarazo etc (Lexicomp, 2020).

2.12 Nuevos anticoagulantes orales (NOAC)

El dabigatrán, un inhibidor directo de la trombina oral, y el apixabán con el rivaroxabán, inhibidores de factor Xa, son los NOAC aprobados por la food and drug administration (FDA) para la prevención de ACV/embolias en pacientes con FA no valvular (Kallikazaros, I. 2014, p. 433).

De los NOAC Los inhibidores directos de la trombina y del factor Xa tienen varias ventajas respecto a los antagonistas de la vitamina K, la principal es el régimen de dosis fijas, que elimina la necesidad de vigilar una prueba de laboratorio como el INR (Zipes, D. et al, 2017, p. 1), es

decir no necesitan un monitoreo regular que los hace mejor tolerados en comparación a la warfarina, pero hace más difícil la evaluación de la terapéutica (Chaverry, J. et al, 2015, p. 57) (Kallikazaros, I. 2014, p. 433); los NOAC poseen otras ventajas respecto a la warfarina: menos interacciones farmacológicas, ninguna interacción con alimentos y un inicio de acción rápido que anula la necesidad de tratamiento de transición, por ello su rapidez respecto al inicio de la acción y eliminación de los NOAC anula la necesidad de un tratamiento de transición con heparina cuando se interrumpe la administración de uno de los nuevos anticoagulantes por una técnica quirúrgica o invasiva (Zipes, D. et al, 2017, p. 1).

A pesar de su aparente seguridad, tienen la desventaja de no contar con métodos de monitorización validados (Chaverry, J. et al, 2015, p. 57), tienen un mayor precio, poseen más efectos secundarios gastrointestinales, especialmente con el Dabigatrán, ausencia de análisis de laboratorio que verifiquen el cumplimiento y no pueden emplearse con seguridad en pacientes con nefropatía grave. Pese a ello para muchos pacientes con FA, las ventajas de los nuevos anticoagulantes superan sus inconvenientes (Zipes, D. et al, 2017, p. 1).

2.13 Calidad de Anticoagulación

Una vez instaurado un tratamiento anticoagulante, existen condiciones individuales (peso, sexo, función renal, edad, tratamientos concomitantes) que pueden condicionar el ajuste de dosis. A diferencia de los antagonistas de la vitamina K (AVK), los nuevos anticoagulantes orales directos no disponen de un parámetro que mida la calidad de anticoagulación (INR o TRT) para asegurar la protección del paciente frente a complicaciones (Carro, A. et al, 2016, p. 122).

Se ha demostrado que el tratamiento con AVK debe ser de calidad para que sea efectivo y evitar complicaciones. Estudios en condiciones de

vida real, han observado que la disminución del riesgo relativo de ACV es del 50% en centros especializados en anticoagulación y de entre un 35-22% en el ámbito de la atención primaria (Habashneh, S. et al, 2016, p. 287), para medir la calidad del control de anticoagulación con AVK se recomienda calcular el porcentaje de tiempo que el paciente permanece en rango terapéutico, es decir el TRT (Tajer, D. et al, 2016, p. 9).

El TRT evalúa la idoneidad de la relación normalizada internacional del tiempo de protrombina (TP-INR) durante el tratamiento con warfarina; la cual es una forma de resumir su control a través del tiempo (Arana, G. et al, 2014, p. 122). Se ha demostrado que un valor de TRT inferior al 60% está asociado a un incremento del riesgo de eventos tromboembólicos y de hemorragia mayor (Habashneh, S. et al, 2016, p. 287) (Tajer, D. et al, 2016, p. 9).

Existen 3 formas de calcular el TRT , pero no existe un consenso sobre cuál es la más adecuada, Estas son: la interpolación lineal de Rosendaal, la fracción de INR en rango y un corte transversal del registro de INR (Habashneh, S. et al, 2016, p. 287)(Sandoval, C. et al, 2019, p. 75).

III. MATERIALES Y MÉTODOS

3.1 DISEÑO DE ESTUDIO: Analítico, transversal.

3.2 UNIVERSO O POBLACIÓN:

La población estuvo constituida por los pacientes con FA no valvular en tratamiento con Warfarina, atendidos en el consultorio de anticoagulación del hospital III Essalud Chimbote.

3.3 UNIDAD DE ANÁLISIS:

Paciente con FA no valvular en tratamiento con Warfarina que aceptó participar del estudio.

3.4 MARCO MUESTRAL:

Registro de pacientes con fibrilación auricular que reciben anticoagulación oral en el consultorio de anticoagulación del hospital III Essalud Chimbote.

3.5 CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- Pacientes de ambos sexos.
- Mayores de 18 años.
- Anticoagulación oral mayor o igual de 15 meses de duración, con no menos de 8 controles en el año.
- Pacientes con fibrilación auricular no asociada a valvulopatía reumática o prótesis valvular mecánica.

3.6 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

Pacientes que no deseen participar del estudio y no firmen el consentimiento informado.

Pacientes que no puedan expresar su voluntad, cuyo responsable legal no desee participar y no firme el consentimiento informado.

3.7 DISEÑO MUESTRAL:

La selección de la muestra fue de tipo no probabilístico, por conveniencia.

3.8 CÁLCULO DEL NÚMERO DE LA MUESTRA:

$$n = N \times Z^2 \times p \times q / (d^2 (N-1) + Z^2 \times p \times q)$$

- N=población
- Z=nivel de confianza
- P= probabilidad a favor
- q= 1-p
- d=error muestral
- n= tamaño de la muestra

$$N = 260$$

$$Z = 1.96 \text{ para un margen de error del } 5\%$$

P = 0.28 Proporción esperada de anticoagulación efectiva con buena calidad de anticoagulación (Dato obtenido de estudio realizado en la unidad de cardiología del Hospital Víctor Lazarte Echeagaray durante el año 2016) (Benites, D. 2018, p.40).

$$q = 1-p.$$

$$d = \text{Precisión } 5\%.$$

$$n = 142 \text{ pacientes.}$$

3.9 ASPECTOS ÉTICOS

El estudio fue desarrollado de acuerdo a las políticas de privacidad de la información establecida por regulaciones locales, nacionales e internacionales, así como las normas de buenas prácticas epidemiológicas.

Al participante se le brindó información, con material y fueron absueltas las inquietudes según lo manifestaban luego de la encuesta.

La información entregada a los participantes (etiología, consecuencias y corrección de la mala calidad de anticoagulación) fue dada oralmente y la orientación fue según los valores registrados en la tarjeta de anticoagulación.

El consentimiento informado fue obtenido según el deseo voluntario del participante o de su representante, tras proponerle participar en el estudio, explicando la importancia y los beneficios, aclarando que puede retirarse sin que esto afecte su atención en el establecimiento de salud.

Al participante no se le brindó pago, ni compensación económica alguna por su participación en el estudio.

La confidencialidad de los registros fue protegida. A cada ficha de recolección de datos se le asignó un código, el cual solo fue utilizado por el personal investigador, conservando el anonimato de cada paciente participante.

Los resultados del estudio serán comunicados al hospital a través del área de docencia y capacitación, manteniendo la confidencialidad de los pacientes, y posteriormente ser dispuesto según corresponda.

3.10 DEFINICIÓN Y OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES:

3.10.1 Variable Dependiente:

- **Mala calidad de anticoagulación oral**
- **Definición conceptual:** Inadecuado control de la terapia anticoagulante con Warfarina establecida por el tiempo en el que el paciente tiene un INR dentro del rango terapéutico menor a 60% (Habashneh S., 2016, p. 289).
- **Definición operacional:** valor de tiempo de rango terapéutico (TRT) menor de 60%.
- **Indicador:** valor de TRT.
- **Escala de medición:** cualitativa dicotómica.
- **Valor Final:**

TRT \geq de 60 % = óptimo.

TRT < de 60% = no óptimo.

3.10.2 Variable independiente:

- **Interacciones medicamentosas con la Warfarina.**
- **Definición conceptual:** Acción de un medicamento que puede alterar y/o condicionar la farmacocinética de la warfarina, las cuales pueden afectar el grado de relación que interaccionan químicamente con este (Lexicomp, 2020).
- **Definición Operacional:** Uso de medicamentos con

alto riesgo de interacciones con Warfarina.

- **Indicador:** El uso de fármacos de alto riesgo de interacciones con la warfarina.

- enalapril
- propanolol
- furosemida
- Simvastatina
- Rosuvastatina
- Fenofibrato
- Genfibrocilo
- ezetimiba
- Penicilinas
- amoxicilina + ac clavulámico
- Ciprofloxacino
- levofloxacino
- moxifloxacino
- norfloxacino
- Claritromicina
- Azitromicina
- roxitromicina,
- Metronidazol
- Doxicilina
- Trimetoprim - Sulfametoxazol
- Rifampicina
- isoniacida
- cefaclor
- Ceftriaxona
- cefuroxima
- Fluconazol
- Miconazol
- Terbinafina
- Fluvastatina
- ketoconazol
- Amiodarona
- propafenona
- Fenitoina
- Carbamazepina
- Fenobarbital
- acido valproico
- Metilprednisolona
- prednisona
- Tramadol
- Paracetamol en dosis mayores a 2g/d
- Ibuprofeno
- Naproxeno
- meloxicam, indometacina
- Celecoxib
- Ácido AcetilSalicílico (VO)
- Sertralina
- Fluoxetina
- Escitalopram
- Paroxetina
- Amitriptilina.
- Omeprazol
- esomeprazol
- salbutamol
- Estreptoquinasa
- alteplasa
- Dimenhidrinato (VO)
- Levotiroxina
- Anticonceptivos orales e IM, allopurinol
- Cilostazol
- Glucosamine
- Ivermectina
- vitamin K
- ritonavir

- **Escala de medición:** cualitativa dicotómica.

- **Unidad de medida:** Si o No

- **Valor final:**

- Uso de fármacos con alta o moderada probabilidad de interacción con Warfarina.
- No uso de fármacos con alta o moderada probabilidad de interacción con Warfarina.

3.11 TÉCNICAS E INSTRUMENTOS PARA RECOLECCIÓN DE DATOS

- Para la realización del presente estudio, la técnica de recolección de datos aplicada fue la encuesta, y el instrumento utilizado fue una ficha en la cual se le asignó un código, el mismo que fue dado en la ficha de consentimiento informado, con la finalidad de guardar la confidencialidad de los datos de cada paciente (ver anexo 2 y 3).
- El instrumento para recolección de datos constó de 3 secciones:
 - La primera sección, conformada por datos personales (edad y sexo, grado instrucción, etc), tiempo de enfermedad, antecedentes y comorbilidades, los mismos que sirvieron para determinar la escalas CHA₂DS₂-VASc y HAS- BLED.
 - la segunda sección, conformada por los valores del INR, sirvieron para concluir mediante el método Rosendaal el valor de TRT de cada paciente, valorando si es mayor igual o menor de 60%.
 - La tercera sección, conformada por un cuadro resumen de las interacciones médicas que afectan la acción de la warfarina, en el cual se marcó los medicamentos que toma cada paciente de acuerdo al grupo al que pertenece, en el que se especifica el medicamento; todo ello con la finalidad de determinar el uso de fármacos con alto riesgo de interacciones con Warfarina.

3.12 PROCEDIMIENTO

- Se abordó a cada paciente en la sala de espera del consultorio de anticoagulados del hospital III Essalud Chimbote, para inicialmente brindarle una charla, acerca de la importancia de

mantener una adecuada anticoagulación. Posteriormente se explicó los objetivos del estudio, se solicitó su participación, y la firma del consentimiento informado. Luego se encuestó al paciente de acuerdo a la ficha de recolección de datos, solicitándole además la tarjeta de anticoagulación para obtener información sobre los valores de TP-INR en los últimos 15 meses.

- Para determinar la calidad de anticoagulación, se verificó los análisis de INR de los últimos 12 meses y se calculó el TRT con la aproximación de Rosendaal, obteniéndose así un valor que permitió determinar buena o mala calidad anticoagulación en el paciente.
- El uso de fármacos con interacciones con Warfarina se registró en la ficha de recolección de datos.

3.13 TÉCNICA DE PROCESAMIENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

- Con los datos recolectados, a través del instrumento, se creó una base de datos en Excel.
- Todos los datos procesados fueron analizados mediante el programa estadístico SPSS versión 25.

3.14 ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS.

- Se evaluó las variables cualitativas con estadísticos descriptivos de frecuencia y proporción, para la verificación de la hipótesis se utilizó el test de Chi- cuadrado y un valor de $p < 0.05$ con un intervalo de confianza (IC) de 95%, para considerarla estadísticamente significativa.

IV. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1 RESULTADOS

A continuación, se muestra la distribución de características sociodemográficas en la muestra estudiada.

TABLA N°1

DISTRIBUCIÓN DE CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS DE PACIENTES CON FIBRILACIÓN AURICULAR NO VALVULAR EN EL HOSPITAL III ESSALUD CHIMBOTE.

Características sociodemográficas	Estadístico	Frecuencias	%
Sexo	F	58	40.8
	M	84	59.2
	Total	142	100.0
Edad	N	142	
	Promedio	72.58	
	Desviación estándar	8.216	
	Mínimo	38	
	Máximo	91	
Rango de edad	30-59	11	7.75
	60-74	67	47.18
	75-100	64	45.07
	Total	142	100.00
Instrucción	Primaria	65	45.80
	Secundaria	36	25.35
	Superior	41	28.87
	Total	142	100.00
Estado civil	Casado	136	95.77
	Soltero	1	0.70
	Viuda	5	3.52
	Total	142	100.00

Fuente: Datos logrados en la investigación.

Tabla N° 02. DISTRIBUCIÓN DE COMORBILIDADES Y ANTECEDENTES SEGÚN GRUPO DE EDAD EN PACIENTES CON FIBRILACIÓN AURICULAR NO VALVULAR EN EL HOSPITAL III ESSALUD CHIMBOTE.

	Estadísticos		Grupo de edad						
	frecuencia		De 30 a 59 años		De 60 a 74 años		Más de 75 años		
	N	%	N	%	N	%	N	%	
Comorbilidad	Hipertensión arterial	109	76,8	8	5,6	50	35,2	51	35,9
	Insuficiencia cardiaca	39	27,5	4	2,8	12	8,5	23	16,2
	Diabetes mellitus	31	21,8	1	0,7	19	13,4	11	7,7
	Enfermedad renal	11	7,7	1	0,7	4	2,8	6	4,2
	Enfermedad pulmonar	5	3,5	0	0	3	2,1	2	1,4
	Disfunción ventricular izquierda	3	2,1	0	0	2	1,4	1	0,7
	Enfermedad hepática	1	0,7	0	0	0	0	1	0,7
Antecedente	ACV	12	8,5	0	0	4	2,8	8	5,6
	TIA	9	6,3	2	1,4	3	2,1	4	2,8
	Enfermedad arterial periférica	9	6,3	0	0	3	2,1	6	4,2
	Tromboembolismo	5	3,5	0	0	3	2,1	2	1,4
	IMA	5	3,5	1	0,7	1	0,7	3	2,1

Fuente: Datos obtenidos durante la investigación.

Tabla N°3. DISTRIBUCIÓN SEGÚN SCORE DE CHA₂D₂-VASc Y HAS-BLED EN PACIENTES CON FIBRILACIÓN AURICULAR NO VALVULAR EN EL HOSPITAL III ESSALUD CHIMBOTE.

	Puntajes	Frecuencia	Porcentaje
CHA2D2-VASC	1	5	3,5
	2	36	25,4
	3	36	25,4
	4	32	22,5
	5	19	13,4
	6	10	7,0
	7	3	2,1
	8	1	,7
	Total	142	100,0
	Puntajes	Frecuencia	Porcentaje
HABLEED	1	4	2,8
	2	7	4,9
	3	37	26,1
	4	73	51,4
	5	17	12,0
	6	4	2,8
	Total	142	100,0

Fuente: Datos logrados en la investigación.

Tabla N°4. PORCENTAJE (%) DE PACIENTES CON FIBRILACIÓN AURICULAR NO VALVULAR, QUE TOMARON MEDICAMENTOS CON ALTA PROBABILIDAD DE INTERACCIONES CON WARFARINA Y SU FRECUENCIA DE USO, EN EL HOSPITAL III ESSALUD CHIMBOTE.

		N	%
Pacientes que tomaron fármacos de alta probabilidad de interacción	Si	110	77,46%
	No	32	22,54%
	Total	142	100,0%
		N	%
Fármacos con Alta probabilidad de interacción	Enalapril	63	44,4%
	Furosemida	43	30,3%
	Omeprazol	42	29,6%
	Naproxeno	35	24,6%
	Penicilinas	31	21,8%
	Dimenhidrinato	29	20,4%
	Azitromicina	19	13,4%
	Cefuroxima	18	12,7%
	TMP-SMX	15	10,6%
	Propafenona	13	9,2%
	Tramadol	13	9,2%
	Paracetamol	10	7,0%
	Ciprofloxacino	9	6,3%
	Norfloxacino	7	4,9%
	Amiodarona	7	4,9%
Ibuprofeno	7	4,9%	
Otros	37	26,1%	

Fuente: datos logrados en la investigación

Tabla N°5. DISTRIBUCIÓN DE LA CALIDAD DE ANTICOAGULACIÓN Y EL TRT EN SU FORMA CUANTITATIVA (%), EN PACIENTES CON FIBRILACIÓN AURICULAR NO VALVULAR EN EL HOSPITAL III ESSALUD CHIMBOTE.

		N	%
Calidad de anticoagulación	No óptimo	105	73,9
	Óptimo	37	26,1
	Total	142	100,0
		Estadístico	Valor
		*Promedio	0,52
		Desviación estándar	0,17
Tiempo en rango terapéutico	Mínima		0,18
	Máxima		0,94
	N		142

Fuente: Datos obtenidos durante la investigación.

La tabla 4 muestra que la mayoría 73,9% presenta una calidad de anticoagulación no óptima.

*La prueba de Kolmogorov-Smirnov indica que TRT sigue una distribución normal con $p = 0,059$. Por lo que se utiliza como medida de tendencia central el promedio.

Tabla N°6. DISTRIBUCIÓN DE CALIDAD DE ANTICOAGULACIÓN SEGÚN USO DE FÁRMACOS CON ALTA PROBABILIDAD DE INTERACCION, EN PACIENTES CON FIBRILACIÓN AURICULAR NO VALVULAR DEL HOSPITAL III ESSALUD CHIMBOTE.

		No óptimo	Óptimo	Total
		n (%)	n (%)	n (%)
Uso de fármacos con alta probabilidad de interacciones	Si	86 (81.9)	24 (64.86)	110 (77.46)
	No	19 (18.1)	13 (35.14)	32 (22.54)
	Total	105	37	142

Fuente: Datos obtenidos durante la investigación.

Respecto a la distribución de la calidad de anticoagulación según uso de fármacos con alta probabilidad de interacción, obtuvimos un valor $X= 4,55$ y un valor de $p = 0.033$.

El OR = 2,45; IC 95% (1,06 – 5,67) y la prueba de chi cuadrado con valor de 4,55 y $p = 0,033$ ($p < 0,05$) reporta que, existe asociación entre el uso de estos fármacos con la calidad de la anticoagulación, el odds ratio nos indica que el uso de estos fármacos favorece en 2,45 veces la probabilidad de presentar una coagulación no óptima.

4.2 DISCUSIÓN DE RESULTADOS

En relación a los datos sociodemográficos de la población estudiada de pacientes con fibrilación auricular que usa anticoagulación oral, son en su mayoría adultos mayores (≥ 60 años) los cuales representan el 92,2% de la población muestral, con una edad promedio de 73 años (ver tabla N°1), hallazgo concordante con el estudio “Registro de resultados para un mejor tratamiento informado de la fibrilación auricular” (ORBIT AF) , cuya edad media de los sujetos fue de 73 años, y el registro SAFIR (registro multicéntrico realizado en Perú) cuya edad promedio fue de 69.5 años. Se puede expresar entonces que el aumento de la prevalencia de la FA está asociado con el aumento de la edad (Ganz L. et al, 2019, p.2)(Seguel, 2012,p.738)(Medina, 2012, p.66).

Respecto al sexo se evidenció que la FA es mayor en hombres que en mujeres, con un porcentaje de 59.2% y 40.8% respectivamente (ver tabla N°1), lo cual es similar a lo manifestado por otros estudios, en los cuales mencionan que la presencia de FA es mayor en pacientes varones (Son M et al, 2016, p.517) (Medina, F, 2012, p.66).

Consecuentemente a esto es posible afirmar, en acorde a lo planteado por Andrade J. et al, (2014) que, “la edad y el sexo, son dos de los predictores más poderosos, pues la prevalencia de FA se duplica con cada década de edad y el sexo masculino se asocia con un riesgo 1.5 veces mayor de desarrollar FA” (p.1464).

En la valoración de riesgo de ACV tromboembólicos, se usó el score CHA2DS2-VASc, acorde a lo recomendado por la guía europea del 2012, la guía estadounidense de la AHA/ACC de 2014 y la guía NICE de fibrilación auricular, en los cuales sugieren el uso de este score (Pérez 2016 p.28).

Al evaluar mediante este score a nuestra población muestral, la mayor cantidad de los pacientes presentan un valor ≥ 2 , obteniéndose que los

puntajes de 2 y 3 son los de mayor frecuencia (ver tabla N°3); por lo tanto, esta adecuadamente indicado el tratamiento anticoagulante oral al que está sometido la población muestral.

Como lo menciona Pérez (2016) “Generalmente, cuando el riesgo de ACV medido por el score CHA2DS2-VASc es alto, el riesgo de sangrado medido por el score HAS-BLED también lo es; No obstante, el riesgo de sangrado con la terapia anticoagulante no es estático” (p. 28); es decir, una modificación en la dosis, ya sea por aumento de esta y/o potenciación del efecto del medicamento, producto de las interacciones medicamentosas con el ACO, podrían ocasionar un incremento del INR; y como consecuencia el aumento del riesgo de hemorragia.

El score HAS-BLED es de gran utilidad para corregir factores de riesgo hemorrágico, y ello puede mejorar el beneficio neto de la anticoagulación oral. La mayor cantidad de los pacientes en nuestro estudio (51,4%) presentan un valor de HAS-BLED de 4 (ver tabla N°3), el cual indica que la mayoría de la población muestral presenta al menos un 8.9% de riesgo de sangrado, es decir un valor de riesgo alto; por lo tanto, es preciso tener precaución y controlar mediante un monitoreo regular al paciente.

Lograr una adecuada calidad de anticoagulación es vital en la terapia. En la tabla N°5 del presente estudio se evidencia que la mayoría de los pacientes presentan una calidad de anticoagulación no óptima (73,9%), el TRT promedio es 0.52(52%),

Al comparar nuestros resultados con otros estudios, identificamos lo siguiente: el TRT en Suecia fue de 76,2%, en el de Finlandia: 65%, en el de Italia: 56%, en el de España: 53% en Madrid y 63,5% en Málaga y EE. UU: 53,7% (Habashneh S., 2016, p. 289); así también en Argentina un registro multicéntrico encontró un TRT promedio de 66,6% (Tajer C., 2016). Un

estudio colombiano menciona que un 70% los pacientes presentan un TRT promedio de 64% (40-100) (Miranda H. et al, 2016, p. 44), en Uruguay un TRT promedio fue de 54.9% (Gómez A, et al, 2016, p. 386);

A nivel nacional un estudio en Trujillo encontró un TRT promedio de 30,7% (Benites, D. 2018, p.40). A nivel local: en el hospital de nuestro estudio, evidenció que el TRT promedio fue de 33.13% y de 45.79% (Arana G. et al, 2014, p. 126). (Arana G, 2017, p. 9). respectivamente.

Como se puede evidenciar los valores de TRT son variables en distintas poblaciones, inclusive en poblaciones muy semejantes, como en los estudios presentados en España, o inclusive en nuestro hospital; Si bien es cierto hubo una mejora del valor de TRT promedio (52%) de nuestro hospital, respecto del registro inicial (en el 2014 con 33.13%) no obstante, este todavía es un valor subóptimo.

La problemática evidenciada no solo sucede en nuestra población, pues se registran resultados concordantes como el del estudio CALIFA, en el que Anguita M. et al (2015) señalan que “en una población amplia y representativa de pacientes con FANV anticoagulados con AVK en España, la calidad de la anticoagulación es pobre, y casi la mitad de ellos, el 47,3%, están fuera del rango terapéutico” (p. 766).

Existen muchos factores que podrían explicar los resultados de mala calidad de anticoagulación, los cuales van desde condiciones individuales del paciente; como edad, sexo, condición genética, comorbilidades, tratamientos concomitantes, haber sido sometido a procedimiento médico-quirúrgico o dental que motivó la suspensión del tratamiento, tipo de alimentación, no adherencia al tratamiento, entre otros (Anguita M. et al, 2015, p.764)(Gómez A. et al, 2014, p. 314)(Ávila M. et al, 2014, p. 34); así

como de condicionantes relacionados con el medicamento (gran cantidad de interacciones que presenta la warfarina); hasta aspectos condicionantes que tienen que ver con los servicios de salud, dentro de este aspecto se puede mencionar al inadecuado ajuste de dosis, la limitación al acceso de consulta médica, no contar con programa de seguimiento exclusivo para pacientes anticoagulados entre otros; los cuales en su conjunto conllevan a una inadecuada calidad de anticoagulación al paciente (Baker W. et al, 2009, p. 247) (Taboada L. et al, 2013, p. 240).

Un factor importante asociado a mala calidad de anticoagulación son el uso de fármacos con interacciones medicamentosas. Para el estudio de estas interacciones, se elaboró una lista de medicamentos de alta y baja probabilidad de interacciones farmacológicas con la Warfarina y se interrogó a los pacientes para identificar qué fármacos usó. Los resultados se evidencian en la Tabla N°4, y señalan que el 77,46 % de pacientes usaron fármacos con alto riesgo de interacciones, siendo los de mayor uso: el Enalapril (44.4%), seguido de la furosemida (30.3%), omeprazol (29.6%), naproxeno (24.6%), penicilinas (21.8%) etc.

El presente estudio reporta que, sí existe asociación entre el uso de estos fármacos con la mala calidad de la anticoagulación, además se establece que el uso de estos fármacos favorece en 2,45 veces la probabilidad de presentar una coagulación no óptima en relación al no uso de estos fármacos (ver Tabla N°6). Estos resultados son concordantes con otros estudios, en los cuales refieren que un predictor farmacológico de mal control de anticoagulación con warfarina o inestabilidad de la relación normalizada internacional (INR), es el uso habitual de antiinflamatorios no esteroideo y antiagregantes, agentes antimicrobianos (penicilinas, metronidazol), analgésicos como tramadol, y omeprazol (Anguita M. et al, 2015, p. 764) (Ha NB. et al, 2016, p. 738).

En nuestro estudio se observa que los dos fármacos de mayor uso, son el enalapril (IECA) y la furosemida (diurético de asa), ello porque son medicamentos fundamentales en la terapia de las dos comorbilidades más prevalentes identificadas, la hipertensión y la insuficiencia cardiaca (ver Tabla N°2). En contraste, otros estudios no registran ni consideran a estos dos fármacos como medicamentos con probabilidad alta de interacciones con el tratamiento de AVK para generar inestabilidad del INR y condicionar a un TRT sub óptimo (López Mata R., 2014, p. 750)(Castelhanos, R et. al, 2014, p. 235), es Pottegård quien sí los incluye en su estudio (Pottegård A. et al, 2014, p. 1164).

Las interacciones que presenta la warfarina con otros fármacos son en su mayoría debido a la farmacocinética que presenta esta, específicamente a su metabolismo hepático por el sistema enzimático CYP2C9, cuyas mutaciones específicas, al igual que las de la vitamina K epóxido reductasa (VKORC 1), son determinantes en la respuesta terapéutica a la warfarina (Yurgaky J et al, 2009, p. 112); MacFadyen R. et al, (1993) menciona que “los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) tienen metabolismo hepático y requiriere una activación para formar un metabolito farmacológicamente activo, el enalaprilato (p. 279). Baxter menciona el registro de un caso atribuido a la interacción entre un anticoagulante oral y un IECA, el cual produjo melena en el paciente (Baxter k. et al 2008, p. 361).

Respecto a los diuréticos de asa, diuréticos ahorradores de potasio y las tiazidas; antiguamente no se consideraba que tuviera efecto sobre la acción de la warfarina, siendo considerada de importancia clínica mínima o nula. Actualmente se sabe que reducen el agua plasmática, conduciendo a una concentración de los factores de coagulación de la sangre, es decir que los diuréticos, incluido furosemida, favorece la hemoconcentración de factores de coagulación (warfarin drug interactions. 2020). Baxter también registró

que, en “6 sujetos sanos los niveles plasmáticos, la semivida y tiempos de protrombina no se alteraron cuando se administró una dosis única de 5 mg de warfarina después de 80 mg diarios de furosemida durante 5 días; Sin embargo, se observó una disminución del 28% en el INR de un paciente que tomaba Warfarina, cuando este tomó furosemida de forma regular” (Baxter k. et al 2008, p. 403).

El escenario clínico que cada paciente presenta, hace difícil su estudio de manera independiente de cada medicamento. Es preciso ampliar más estudios e indagar en las bases de datos de interacciones, y en la literatura estrategias de manejo actualizadas, pues como lo menciona Vásquez S. (2018) “casi todos los días se dispone de nuevos datos sobre las interacciones entre medicamentos anticoagulantes, pues el conocer las interacciones farmacológicas mejorará los resultados y evitará los eventos adversos en pacientes que toman anticoagulantes orales” p. 2236.

Afirmar con certeza que, el enalapril y la furosemida son los causantes independientes y directos de la inadecuada calidad de anticoagulación, no es posible en nuestro estudio, debido a las limitaciones que el mismo diseño de la presente investigación tiene, pero sí permite abrir camino para ampliar mayores estudios.

V. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

5.1 CONCLUSIONES

- Los pacientes con FANV que toman warfarina, en su mayoría (73,9%) presentan mala calidad de anticoagulación.
- Existe asociación entre la mala calidad de anticoagulación y el uso de medicamentos de alta probabilidad de interacción con la Warfarina, en pacientes con fibrilación auricular no valvular.
- El 77.46% de pacientes usó fármacos de alta probabilidad de interacción, favoreciendo 2,45 veces la probabilidad de presentar una coagulación no óptima en relación al no uso de estos fármacos.

5.2 RECOMENDACIONES

- Protocolizar una guía médica de interacciones farmacológicas de la warfarina con medicamentos de alta probabilidad de interacción, así como la estandarización de las decisiones médicas para la modificación de las dosis de Warfarina.
- Implementar al programa de anticoagulados estrategias educativas, ya sea mediante la orientación en la consulta médica, mediante sesiones informativas continuas, así como la entrega de un manual elaborado exclusivamente para pacientes anticoagulados; el cual sea entre otros, una guía de interacciones farmacológicas con la warfarina.

VI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Andrade J. et al. (2014). The Clinical Profile and Pathophysiology of Atrial Fibrillation Relationships Among Clinical Features, Epidemiology, and Mechanisms. *Circulation Research*, 1453-1467.
- Anguita M, Bertomeu V, Cequier Á. Quality of Vitamin K Antagonist Anticoagulation in Spain: Prevalence of Poor Control and Associated Factors. *revista española de cardiología*. 2015 septiembre. p. 761-768.
- Apostolakis S, Sullivan R, Olshansky B. Factors affecting quality of warfarin anticoagulation in patients with atrial fibrillation: insights from affirm. *heart*. 2012 mayo. p. 98
- Arana, G. et al. Tiempo en rango terapeutico en pacientes con fibrilacion auricular anticoagulados con warfarina. hospital III Essalud Chimbote. *revista peruana de cardiología*. 2014 Setiembre - Diciembre; 40. p. 122-128.
- Arana G. Factores de riesgo cardiovascular, comorbilidad, características clínicas y aspectos terapéuticos en pacientes con fibrilación auricular atendidos en el hospital III EsSalud Chimbote. *revista peruana de cardiología*. 2017 enero-abril; 43. p. 5-11.
- Ávila M. et al. (2014). Factores asociados a INR fuera de rango terapéutico en usuarios de terapia anticoagulante oral con antagonistas de vitamina K. *Revista Chilena de Cardiología*, 33- 37.
- Baker W. et al. (2009). Meta-Analysis to Assess the Quality of Warfarin Control in Atrial Fibrillation Patients in the United States. *Journal of Managed Care Pharmacy*, 244-252.
- Baxter, K. (2008). *Stockley's Drug Interactions* (8.^a ed., p. 361, 403). Chicago-USA: Pharmaceutical Press.

- Benites, D. Factores asociados a pobre anticoagulación con warfarina en pacientes con fibrilación auricular no valvular. Tesis para optar el Título de Médico Cirujano. Trujillo: universidad privada Antenor Orrego; 2018.
- Bonhorst D, Mendes M, Sousa J, Primo J. Epidemiologia da fibrilhação auricular. revista portuguesa de cardiología. 2010 julio-agosto. p. 1207-1217.
- Borne RT, O'Donnell C, Turakhia MP, Varosy PD, Jackevicius CA, Marzec LN, Masoudi FA, Hess PL, Maddox TM, Ho PM. Adherence and outcomes to direct oral anticoagulants among patients with atrial fibrillation: findings from the veterans health administration. BMC Cardiovascular Disorders. 2017 septiembre; 17. p. 236.
- Caro C, Ruiz G, Andreu JM, Flores PJ, Albendín H, García A, Bailén JL, Manzano S. Efectividad y seguridad de los anticoagulantes orales directos en pacientes con fibrilación auricular no valvular en práctica clínica real. revista española de cardiología. 2017 October; 70. p. 387.
- Carrasco A. Tratamiento Anticoagulante Oral en Pacientes con Fibrilación Auricular no Valvular, en el Hospital III «Daniel Alcides Carrión» Red Asistencial Tacna Essalud, en el Periodo 2011 – 2014. tesis para optar el titulo de médico cirujano. tacna: universidad privada de tacna; 2017.
- Carro, A. González N, Suárez J, Arceo R, García M, Lougedo P, Martínez A. calidad de anticoagulación con anticoagulantes orales directos: herramientas de medición y necesidad de mejoras. zaragosa: revista clínica española, XXXVII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI); 2016 noviembre.
- Castelhanos, R et. al. (2014). Resistencia y sensibilidad a la warfarina. Revista Archivo Médico de Camagüey, 226-239.

- Cervantes CE. Fibrilación auricular y anticoagulación. ¿Qué debe saber el cardiólogo clínico? actualidad en cardiología clínica. 2017 marzo;(pag 01).
- Chaverri J, Rojas C, Yeung A y Zavaleta E. Caracterización farmacoterapéutica de los anticoagulantes orales utilizados en pacientes hospitalizados. Acta Médica Costarricense. 2015 enero-marzo.
- Corbalán R, Carlos Conejeros C, Rey C, et al. Características basales, manejo de terapias antitrombóticas y pronóstico de pacientes chilenos con FA no valvular. Lecciones del Registro GARFIELD AF en Chile. revista medica de chile. 2017 agosto.
- Davis NJ, Billett HH, Cohen HW, Arnsten JH. Impact of adherence, knowledge, and quality of life on anticoagulation control. Annals of Pharmacotherapy. 2005 abril. p. 632-636.
- Forero J E, Moreno J M , Agudelo C A, Rodríguez A E, Sánchez P A. Fibrilación auricular: enfoque para el médico no cardiólogo. Iatreia. 2017 octubre- diciembre. p. 404-422.
- Gamero M , Cornejo M, Dueñas R, Samalvides F. Factores asociados a la anticoagulación oral. revista médica herediana. 2017 abril-junio. p. 84-94.
- Ganz, L DS. Epidemiology of and risk factors for atrial fibrillation. In Zimetbaum PJ, editor. up to date. Waltham. septiembre 2019.
- Gómez A, et al. (2016). 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, 381- 389.
- Gómez A, Peixoto S, Azcúnaga M , Gama A, Lluberas N, Álvarez P. Calidad de la anticoagulación oral con warfarina en una policlínica de

- cardiología: porcentaje de tiempo en rango terapéutico. Revista Uruguaya de Cardiología. 2014 diciembre. p. 311-316.
- Gómez, J. López-Garrido MA, Esteve I, Barón G. Epidemiología de la fibrilación auricular. revista española de cardiología. 2016 enero.
 - Grupo de Trabajo de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) para el diagnóstico , tratamiento de la fibrilación auricular , European Heart Rhythm Association (EHRA) de la ESC. guía ESC 2016 sobre el diagnóstico y tratamiento de la fibrilación auricular. revista española de cardiología. 2017 enero. p. 50-84.
 - Ha NB. et al. (2016). Impact of a Guideline for the Management of Antimicrobial/Warfarin Interactions in the Inpatient Setting and Across Transition of Care. *Annals of Pharmacotherapy*, 734- 740. doi:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27317014>
 - Habashneh S, Abad I, Tinajero C, Cortés A, Lobón . Evaluación de la calidad del control de la anticoagulación en los pacientes con fibrilación auricular en Atención Primaria en la zona noroeste de Madrid. *Medicina de Familia - SEMERGEN*. 2016 julio-agosto. p. 287-292.
 - Han SY, Palmeri ST, Broderick SH, Hasselblad V, Rendall D, Stevens S, Tenaglia A, Velazquez E, Whellan D, Wagner G, Heitner JF. Quality of anticoagulation with warfarin in patients with nonvalvular atrial fibrillation in the community setting. *Journal of Electrocardiology*. 2013 enero-febrero. p. 45-50.
 - Hickey K. Anticoagulation management in clinical practice: Preventing stroke in patients with atrial fibrillation. *Heart & Lung*. 2012 march- april. p. 146-156.
 - Kallikazaros IE. Atrial Fibrillation: Building Walls and Breaking. *Hellenic Journal of Cardiology*. 2014. p. 433-435.

- Kim YK, Nieuwlaat R, Connolly SJ, Schulman S, Meijer K, Raju N, Kaatz S, Eikelboom JW. Effect of a simple two-step warfarin dosing algorithm on anticoagulant control as measured by time in therapeutic range: a pilot study. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2010 enero. p. 101-106.
- Kumar K. Overview of atrial fibrillation. In Zimetbaum PJ, editor. up to date. Waltham; diciembre 2019.
- Lexicomp. up to date. [Online].; 2020 [cited 2020 enero 20. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/warfarin-drug-information>.
- MacFadyen R. et al. (1993). Enalapril clinical pharmacokinetics and pharmacokinetic-pharmacodynamic relationships. An overview. *Clinical Pharmacokinetics*, 274-282. doi:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8261712>
- Mata, L. warfarina y sus interacciones con medicamentos de atención primaria. *revista médica de costa rica y centroamérica*. 2014. p. 745 - 752.
- Medina, F. (2012). Epidemiología de la fibrilación auricular y el registro SAPHIR en el Perú. *Revista Peruana de Cardiología*, 64-68.
- Miranda H. et al. (2016). Tiempo en rango terapéutico (TRT) en clínica de anticoagulación. *Acta Médica Colombiana*, 42- 48.
- Mora V, Dubois D , Roldán I , Mateu C , Sanz J, Moreno V, Salvadora Mira-Gimeno, Albiñana F. Prevalencia de fibrilación auricular y características de la fibrilación auricular no valvular en la población general. Registro AFINVA. *Revista Colombiana de Cardiología*. 2017 enero-febrero.
- Obamiro KO, Chalmers L, Lee K, Bereznicki BJ, Bereznicki LR. Adherence to Oral Anticoagulants in Atrial Fibrillation: An Australian

Survey. *Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics*. 2018 Julio; 23(4): p. 337-343.

- Olshansky B, Arora R. Mechanisms of atrial fibrillation. In Bradley P Knight HC, editor. up to date. waltham; octubre 2019.
- Pérez, J. (2016). Escalas de evaluación del riesgo tromboembólico y hemorrágico en la fibrilación auricular. *Sociedad Española de Cardiología*, 25-32.
- Pottegård A, Depont Christensen R , Wang SV , Gagne JJ , Larsen TB , Hallas J. Pharmacoepidemiological assessment of drug interactions with vitamin K antagonists. *Pharmacoepidemiology and drug safety*. 2014 septiembre. p. 1160-1167.
- Pujol V, Ameriso S, Povedano GP, Ameriso SF. Ischemic stroke in patients with atrial fibrillation receiving oral anticoagulation. *journal of the neurological sciences*. 2013 noviembre. p. 139-142.
- Rose AJ. Improving the Management of Warfarin May Be Easier Than We Think. *American Heart Association-Circulation*. 2016 noviembre. p. 2277-2279.
- Ruiz M, Romo E, Franco M, Mesa D, Anguita M, Delgado M, Castillo JC, López A, Arizón del Prado J. Anticoagulación oral en la fibrilación auricular no valvular: ¿son efectivas y seguras las recomendaciones científicas en la práctica clínica diaria? *revista española de cardiología*. 2006 julio. p. 688-695.
- Russell D Hull, David A Garcia, Sara R Vazquez. Biology of warfarin and modulators of INR control. In Leung LL, editor. up to date. waltham; septiembre 2019.
- Sandoval C , Sierra F, Mora G, Hernández M, Vargas J. Evaluación del SAME-TTR2 score en la predicción de un mal control de la

anticoagulación con warfarina en pacientes con fibrilación auricular no valvular. *acta médica colombiana*. 2019 abril-junio. p. 75-81.

- Sarah M. Alyousifa AAA. Quality of anticoagulation control among patients with atrial fibrillation: An experience of a tertiary care center in Saudi Arabia. *Journal of the Saudi Heart Association*. 2016 octubre. p. 239–243.
- Seguel, M. ¿Es posible prevenir la fibrilación auricular y sus complicaciones? *Revista Médica Clínica Las Condes*. 2012 noviembre. p. 732-741.
- Sociedad Argentina de Cardiología. consenso de fibrilación auricular. *Revista Argentina de Cardiología*. 2015 marzo. p. 83
- Son M et al. (2016). Incidence and Risk Factors for Atrial Fibrillation in Korea: the National Health Insurance Service Database (2002–2010). *The Korean Society of Cardiology*, 515-521.
- Sosa M, Tabaré G. Warfarina: co-medicación y posibles interacciones. *biomedicina*. 2014. p. 6-35.
- Taboada LB, Silva LE, Montenegro AC. Beneficios de la clínica de anticoagulación. *Acta Medica de Colombia*. 2013 diciembre-octubre. p. 239-243.
- Tajer CD, Ceresetto JM, Bottaro F, Martí A, Casey M. Evaluación del tiempo en rango terapéutico en pacientes con fibrilación auricular tratados crónicamente con antagonistas de la vitamina K por especialistas en hemostasia de la Argentina. Registro TERRA (tiempo en rango en la República Argentina). *hematología*. 2016 enero-abril. p. 9-26.
- The electronic medicines compendium (eMC). Warfarin 0.5mg Tablets. [Online].; 2018 [cited 2020 enero 20. Available from: <https://www.medicines.org.uk/emc/product/2803/smpc>

- UW Medicine pharmacy services. (2014- modified on 04/15/2020). Warfarin drug interactions. recuperado de: <https://depts.washington.edu/anticoag/home/content/warfarin-drug-interactions>
- Vasquez S. (2018). Drug-drug interactions in an era of multiple anticoagulants: a focus on clinically relevant drug interactions. *blood-The American Society of Hematology*, 2230-2239. doi:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30463993>
- Vergara I, Tellería A, Villanueva I, Solla I, Fonseca A, Lasaga K, Oria G y Salterain N. Estudio de adherencia a los anticoagulantes orales. ¿Existen diferencias entre los antagonistas de la vitamina K y los nuevos anticoagulantes? In *cardiología red. SEC 2016 - El Congreso de las Enfermedades Cardiovasculares. zaragosa; 2016. p. 409.*
- Wong C. Anticoagulation for stroke prevention in elderly patients with non-valvular atrial fibrillation: what are the obstacles? *Hong Kong Medical journal*. 2016 diciembre. p. 608-615.
- Yao X, Abraham NS, Alexander GC, Crown W, Montori VM, Sangaralingham LR, Gersh BJ, Shah ND, Noseworthy PA. Effect of Adherence to Oral Anticoagulants on Risk of Stroke and Major Bleeding Among Patients With Atrial Fibrillation. *journal of the American Heart Association*. 2016 febrero.
- Yao X, Gersh B, Sangaralingham L, Shah N, Noseworthy P. the performance of the has-bleed and cha2d2-vasc scores in predicting major bleeding among atrial fibrillation patients on noacs. *Journal of the American College of Cardiology*. 2016 abril.
- Yurgaky J et al. (2009). Warfarina: uso contemporáneo. *rev. fac. medicina*, 107- 115

- Zipes D P, Libby P, Robert D, Bonow O, Mann D L, Tomaselli G F. Braunwald. Tratado De Cardiología. 11th ed.: Elsevier; 2019.

VII. ANEXOS: INSTRUMENTOS Y OTROS

ANEXO 1

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS DE FÁRMACOS CON WARFARINA

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS DE FÁRMACOS CON LA WARFARINA			
Fármacos con alta probabilidad de interacciones (con riesgo moderado o severo) con warfarina			
Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina	• Enalapril		
Betabloqueantes	• Propranolol		
Diuréticos	• Furosemida		
Hipolipemiantes	• Simvastatina • Rosuvastatina	• Fenofibrato • Gemfibrocilo	• Ezetimiba
Antibióticos	• Penicilina • Amoxicilina + Ac. Clavulánico • Ciprofloxacino • Levofloxacino • Moxifloxacino • Norfloxacino	• Claritromicina • Azitromicina • Roxitromicina • Metronidazol • Doxicilina • Trimetoprim • Sulfametoxazol	• Rifampicina • Isoniacida • Cefaclor • Ceftriaxona • Cefuroxima
Antimicóticos	• Fluconazol • Miconazol	• Terbinafina • Fluvastatina	• Ketoconazol
Anti arritmicos	• Amiodarona	• Propafenona	
Anticonvulsivantes	• Fenitoína • Carbamazepina	• Fenobarbital • Ácido valproico	
Corticoide, analgésicos y antiinflamatorios	• Metilprednisolona • Prednisona • Tramadol • Paracetamol en dosis mayores de 2g/d	• Ibuprofeno • Naproxeno • Meloxicam • Indometacina	• Celecoxib • Ácido Acetil Salicílico
Antidepresivos	• Sertralina • Fluoxetina	• Escitalopram • Paroxetina	• Amitriptilina
Inhibidor de bomba de protones	• Omeprazol	• Esomeprazol	
B agonistas inhalados	• Salbutamol		
Fibrinolíticos	• Estreptoquinasa	• Alteplasa	
Otros fármacos	• Dimenhidrinato (VO) • Levotiroxina • Anticonceptivos orales e IM	• Allopurinol • Cilostazol • Glucosamine	• Ivermectina • Vitamina K • Ritonavir
Baja probabilidad o sin efecto de interacciones con la warfarina: Enmarcar fármaco consumido			
• Insulina subcutánea • Hipoglucemiantes orales • Piridoxina nitroglicerina • Acido fólico • Sulfato ferroso	• Clorfenamina • Metoclopramida • Acido ascórbico • Tiamina • Hidróxido de aluminio • Carbonato de calcio	• Carbonato de magnesio • Hidróxido de magnesio • Bicarbonato de sodio • Albendazol • Cloroquina • Ranitidina	• Losartan • Neomicina tópica • Nitrofurantoina • Fenazopiridina • Digoxina • Piridoxina

Fuente: Sigüientes Artículos y consultores de medicamentos vía electrónica:

1. Wong C. Anticoagulation for stroke prevention in elderly patients with non-valvular atrial fibrillation: what are the obstacles? *Hong Kong Medical journal*. 2016 diciembre; 22(6): p. 608-615.
2. Hull RD, Garcia D A, Vazquez S R. Biology of warfarin and modulators of INR control. In Leung LL, editor. up to date. waltham; septiembre 2019.
3. Mata RE. warfarina y sus interacciones con medicamentos de atención primaria. *revista médica de costa rica y centroamérica*. 2014; 71(612): p. 745 - 752.
4. Sosa M, González T. Warfarina: co-medicación y posibles interacciones. *biomedicina*. 2014; 9(3): p. 6-35.
5. Vazquez S R. Drug-drug interactions in an era of multiple anticoagulants: a focus on clinically relevant drug interactions. *Hematology*. 2018 noviembre; 2018(1): p. 339–347.
6. Pottegård A, Depont Christensen R , Wang SV , Gagne JJ , Larsen TB , Hallas J. Pharmacoepidemiological assessment of drug interactions with vitamin K antagonists. *Pharmacoepidemiology and drug safety*. 2014 septiembre; 23(11): p. 1160-1167.
7. the electronic medicines compendium(eMC). Warfarin 0.5mg Tablets. [Online].; 2018 [cited 2020 enero 20. Available from: <https://www.medicines.org.uk/emc/product/2803/smpc>
8. Lexicomp. up to date. [Online].; 2020 [cited 2020 enero 20. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/warfarin-drug-information>

ANEXO 2
FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

CODIGO:

Primera Sección

1. Edad: _____
2. Sexo: _____
3. Raza: _____
4. grado de instrucción: _____
5. estado civil: _____
6. Tiempo De Enfermedad _____
7. Tiempo De Anticoagulación: _____

Comorbilidades: Marcar Comorbilidades

1. **Insuficiencia Cardíaca congestiva/ disfunción ventricular izquierda**
2. **DM: SI / NO**
3. **Hipertensión SI / NO**
4. **enfermedad hepática: SI / NO**
5. **enfermedad pulmonar: SI / NO**
6. **enfermedad renal: SI / NO**

Antecedentes: subrayar antecedente

- * ACV / * TIA / * trombo-embolismo
- * enfermedad arterial periférico / * infarto a miocardio * placa aórtica
- tabaco en los últimos 2 años: SI / NO

Escala CHA₂DS₂-VASc:

Escala HAS-BLED

Segunda Sección:

N	FECHA	VALOR INR
1		
2		
3		
4		
5		
6		
7		
8		
9		
10		
11		
12		

MÉTODO ROSENDAAL	
Días dentro del rango	
Total de Días	
% Días dentro del rango	

% En Rango (Tradicional)

Número total de pruebas	
Número de pruebas en rango	
% de pruebas en rango	

marcar valor de TRT:

Óptimo ≥ 60%

No óptimo < 60%

Tercera Sección

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS DE FÁRMACOS CON LA WARFARINA			
Fármacos con alta probabilidad de interacciones (con riesgo moderado o severo) con warfarina			
Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina	• Enalapril <input type="checkbox"/>		
Betabloqueantes	• Propanolol <input type="checkbox"/>		
Diuréticos	• Furosemida <input type="checkbox"/>		
Hipolipemiantes	• Simvastatina <input type="checkbox"/> • Rosuvastatina <input type="checkbox"/>	• Fenofibrato <input type="checkbox"/> • Gemfibrocilo <input type="checkbox"/>	• Ezetimiba <input type="checkbox"/>
Antibióticos	• Penicilina <input type="checkbox"/> • Amoxicilina + Ac. Clavulánico <input type="checkbox"/> • Ciprofloxacino <input type="checkbox"/> • Levofloxacino <input type="checkbox"/> • Moxifloxacino <input type="checkbox"/> • Norfloxacino <input type="checkbox"/>	• Claritromicina <input type="checkbox"/> • Azitromicina <input type="checkbox"/> • Roxitromicina <input type="checkbox"/> • Metronidazol <input type="checkbox"/> • Doxicilina <input type="checkbox"/> • Trimetoprim <input type="checkbox"/> • Sulfametoxazol <input type="checkbox"/>	• Rifampicina <input type="checkbox"/> • Isoniacida <input type="checkbox"/> • Cefaclor <input type="checkbox"/> • Ceftriaxona <input type="checkbox"/> • Cefuroxima <input type="checkbox"/>
Antimicóticos	• Fluconazol <input type="checkbox"/> • Miconazol <input type="checkbox"/>	• Terbinafina <input type="checkbox"/> • Fluvastatina <input type="checkbox"/>	• Ketoconazol <input type="checkbox"/>
Anti arrítmicos	• Amiodarona <input type="checkbox"/>	• Propafenona <input type="checkbox"/>	
Anticonvulsivantes	• Fenitoína <input type="checkbox"/> • Carbamazepina <input type="checkbox"/>	• Fenobarbital <input type="checkbox"/> • Ácido valproico <input type="checkbox"/>	
Corticoide, analgésicos y antiinflamatorios	• Metilprednisolona <input type="checkbox"/> • Prednisona <input type="checkbox"/> • Tramadol <input type="checkbox"/> • Paracetamol en dosis mayores de 2g/d <input type="checkbox"/>	• Ibuprofeno <input type="checkbox"/> • Naproxeno <input type="checkbox"/> • Meloxicam <input type="checkbox"/> • Indometacina <input type="checkbox"/>	• Celecoxib <input type="checkbox"/> • Ácido Acetil Salicílico <input type="checkbox"/>
Antidepresivos	• Sertralina <input type="checkbox"/> • Fluoxetina <input type="checkbox"/>	• Escitalopram <input type="checkbox"/> • Paroxetina <input type="checkbox"/>	• Amitriptilina <input type="checkbox"/>
Inhibidor de bomba de protones	• Omeprazol <input type="checkbox"/>	• Esomeprazol <input type="checkbox"/>	
B agonistas inhalados	• Salbutamol <input type="checkbox"/>		
Fibrinolíticos	• Estreptoquinasa <input type="checkbox"/>	• Alteplasa <input type="checkbox"/>	
Otros fármacos	• Dimenhidrinato (VO) <input type="checkbox"/> • Levotiroxina <input type="checkbox"/> • Anticonceptivos orales e IM <input type="checkbox"/>	• Allopurinol <input type="checkbox"/> • Cilostazol <input type="checkbox"/> • Glucosamine <input type="checkbox"/>	• Ivermectina <input type="checkbox"/> • Vitamina K <input type="checkbox"/> • Ritonavir <input type="checkbox"/>
Baja probabilidad o sin efecto de interacciones con la warfarina: Enmarcar fármaco consumido			
• Insulina subcutánea <input type="checkbox"/> • Hipoglucemiantes orales <input type="checkbox"/> • Piridoxina <input type="checkbox"/> • Nitroglicerina <input type="checkbox"/> • Ácido fólico <input type="checkbox"/> • Sulfato ferroso <input type="checkbox"/>	• Clorfenamina <input type="checkbox"/> • Metoclopramida <input type="checkbox"/> • Ácido ascórbico <input type="checkbox"/> • Tiamina <input type="checkbox"/> • Hidróxido de aluminio <input type="checkbox"/> • Carbonato de calcio <input type="checkbox"/>	• Carbonato de magnesio <input type="checkbox"/> • Hidróxido de magnesio <input type="checkbox"/> • Bicarbonato de sodio <input type="checkbox"/> • Albendazol <input type="checkbox"/> • Cloroquina <input type="checkbox"/> • Ranitidina <input type="checkbox"/>	• Losartan <input type="checkbox"/> • Neomicina tópica <input type="checkbox"/> • Nitrofurantoina <input type="checkbox"/> • Fenazopiridina <input type="checkbox"/> • Digoxina <input type="checkbox"/> • Piridoxina <input type="checkbox"/>
Especificar que fármacos consume que nos estén contemplados en la lista:			

Nombres del investigador

Fecha:

ANEXO 3

CONSENTIMIENTO INFORMADO

CÓDIGO _____

Instituciones:

Investigadores: Juan Carlos Cruz Flores

Título del estudio: “ Interacciones medicamentosas con warfarina asociados a la mala calidad de anticoagulación en pacientes con fibrilación auricular no valvular del hospital Essalud III Chimbote ”

Propósito de Estudio:

Estimado señor o señora:

Se le propone participar en un estudio local de pacientes con fibrilación auricular no valvular. Antes que decida participar del estudio es importante que usted sepa por qué se hace esta investigación y los beneficios. Es un estudio desarrollado por estudiantes de pregrado de la Universidad Nacional del Santa de la Escuela de Medicina.

El propósito del estudio es “ Identificar las interacciones medicamentosas con la warfarina asociados a la mala calidad de anticoagulación en pacientes con fibrilación auricular no valvular del hospital Essalud III Chimbote ”.

De esta manera, los resultados alcanzados al término del presente trabajo servirán de guía para redireccionar las intervenciones del control de la anticoagulación adecuada mediante medidas correctivas apropiadas, con finalidad de prevenir las complicaciones cerebro vasculares o hemorrágicas, debido a una anticoagulación sub óptima, y hacer posible una mejor calidad de vida.

Procedimientos:

Si participa en este estudio se recopilará:

1. Información relacionada a sus datos generales: Edad, género, antecedentes patológicos y farmacológicos,
2. Datos de su tarjeta de anticoagulación y Para complementar la información requerida se evaluará su historia en el sistema de gestión hospitalaria, así como del sistema “infinity” el cual corresponde al laboratorio del hospital, del cual se extraerán los datos.
3. en la ficha de recolección de datos, los medicamentos que toma según sea manifestado al momento de la entrevista y mediante la revisión de su historial clínico, con previa autorización del servicio como de su persona, para identificar si este se asocia a la mala calidad de anticoagulación.
4. El tiempo en realizarse la encuesta será de 10-15 minutos.

La información que Ud. brinde al estudio será de uso exclusivo para el grupo investigador y se mantendrá la debida confidencialidad mediante el anonimato del participante. Su participación es voluntaria y puede decidir retirarse del estudio en cualquier etapa del mismo, sin que esto afecte de alguna manera.

Beneficios:

Se le brindará material educativo que contenga información sobre la importancia mantener una adecuada anticoagulación.

Costos e incentivos:

Usted no realizará ningún pago, ni recibirá compensación alguna por su participación en el estudio.

Confidencialidad:

Todos los datos que sean tomados (con su autorización) serán confidenciales. Nosotros guardaremos su información con códigos y no con nombres. Si los resultados de este estudio son publicados, no se mostrará ninguna información que permita la identificación de las personas que participan en este estudio. Sus archivos no serán mostrados a ninguna persona ajena sin su consentimiento.

Derechos del paciente:

Si usted acepta participar en este estudio, se le pide amablemente que complete el resto de este documento (por favor féchelo y fírmelo). Debe obtenerse su consentimiento antes de realizar cualquier forma de registro.

La participación es voluntaria. Su tratamiento y la actitud de su médico hacia usted no se afectarán si decide no participar en el estudio. Usted en cualquier momento puede retirarse del estudio sin que esto afecte su atención en el establecimiento de salud.

Consentimiento:

Nombre y Apellido del participante:

_____ Fecha y Hora: ____

Firma del Participante: _____

DNI: _____

Teléfono: _____

Nombre y apellido del investigador: _____

Fecha y hora: _____

Firma del investigador: _____



Recibo digital

Este recibo confirma que su trabajo ha sido recibido por **Turnitin**. A continuación podrá ver la información del recibo con respecto a su entrega.

La primera página de tus entregas se muestra abajo.

Autor de la entrega: Juan Carlos Cruz Flores
Título del ejercicio: CRUZ FLORES
Título de la entrega: SUSTENTACION FINAL
Nombre del archivo: CRUZ_FLORES_-_TESIS_FINAL_S..
Tamaño del archivo: 1.76M
Total páginas: 65
Total de palabras: 12,382
Total de caracteres: 68,570
Fecha de entrega: 13-may-2020 01:47p.m. (UTC-0500)
Identificador de la entrega: 1323504878

UNIVERSIDAD NACIONAL DEL SANTA
FACULTAD DE CIENCIAS
ESCUELA ACADÉMICO PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA



"INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS CON WARFARINA
ASOCIADAS A MALA CALIDAD DE ANTICOAGULACIÓN EN
PACIENTES CON FIBRILACIÓN AURICULAR NO VALVULAR DEL
HOSPITAL III ESSALUD CHIMBOTE AÑO 2020"

PRESENTADO POR:
Bach. CRUZ FLORES Juan Carlos

TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICO
CIRUJANO

NUEVO CHIMBOTE - PERÚ
2020

SUSTENTACION FINAL

por Juan Carlos Cruz Flores

Fecha de entrega: 13-may-2020 01:47p.m. (UTC-0500)

Identificador de la entrega: 1323504878

Nombre del archivo: CRUZ_FLORES_-_TESIS_FINAL_SUSTENTACI_N.docx (1.76M)

Total de palabras: 12382

Total de caracteres: 68570

SUSTENTACION FINAL

INFORME DE ORIGINALIDAD

11 %	8 %	4 %	11 %
INDICE DE SIMILITUD	FUENTES DE INTERNET	PUBLICACIONES	TRABAJOS DEL ESTUDIANTE

FUENTES PRIMARIAS

1	Submitted to Universidad Nacional del Santa Trabajo del estudiante	3 %
2	docplayer.es Fuente de Internet	2 %
3	www.revespcardiol.org Fuente de Internet	1 %
4	bdigital.unal.edu.co Fuente de Internet	1 %
5	dev.revespcardiol.elsevier.es Fuente de Internet	1 %
6	repositorio.unsa.edu.pe Fuente de Internet	1 %
7	www.sah.org.ar Fuente de Internet	1 %
8	Submitted to Universidad de San Martín de Porres Trabajo del estudiante	1 %

9

Submitted to University of Warwick

Trabajo del estudiante

1%

10

JE Forero, JM Moreno, CA Agudelo, EA Rodríguez, PA Sánchez. "Fibrilación auricular: enfoque para el médico no cardiólogo", IATREIA, 2017

Publicación

1%

Excluir citas

Activo

Excluir coincidencias

< 1%

Excluir bibliografía

Apagado