

Beneficios de la clínica de anticoagulación

Benefits of anticoagulation clinic

LUCÍA BEATRIZ TABOADA, LUIS EDUARDO SILVA, ANA CRISTINA MONTENEGRO •
BOGOTÁ, D.C. (COLOMBIA)

Resumen

Introducción: son claros los beneficios de la terapia anticoagulante con warfarina en diversas patologías, sin embargo ésta requiere un cuidadoso monitoreo para evitar complicaciones. Las clínicas de anticoagulación han mostrado mejorar la calidad del control al incrementar el tiempo en rango terapéutico, entre otros beneficios.

Objetivo: se describe la población atendida y la calidad de la anticoagulación alcanzada en la clínica del Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá desde su creación.

Material y métodos: se realizó un estudio descriptivo retrospectivo. Se incluyeron la totalidad de pacientes atendidos por la clínica desde su creación. Se describieron las características demográficas, la calidad de la anticoagulación medida con el tiempo en el rango terapéutico y la aparición de complicaciones.

Resultados: se incluyeron 159 pacientes, el promedio de edad fue 61.5 años y el tromboembolismo venoso fue la indicación más frecuente. El tiempo en el rango terapéutico fue 53.7% con rango de 2-3 y 67.2% con rango de 1.8-3.2. El porcentaje de INR de alto riesgo fue 7.1% para INR menor a 1.5 y 7.4% para INR mayor a 4. La tasa de sangrado mayor fue 1.1% y de eventos trombóticos 2.2% en 100 pacientes-años.

Conclusiones: este estudio es consistente con lo reportado en la literatura y a pesar de un mejor control con las clínicas de anticoagulación, los pacientes pasan una cantidad considerable de tiempo con INR fuera del rango. Faltan estudios comparativos para evaluar la costo-efectividad de la implementación rutinaria de las clínicas en el país. (*Acta Med Colomb* 2013; 38: 239-243).

Palabras clave: *anticoagulantes, warfarina, razón normalizada internacional (INR), sangrado, tromboembolismo*

Abstract

Introduction: the benefits of anticoagulant therapy with warfarin in various pathologies are evident; however, this requires careful monitoring to avoid complications. Anticoagulation clinics have shown to improve the quality of control by increasing the time in therapeutic range, among other benefits.

Objective: the population served and the quality of anticoagulation obtained in the University Hospital Fundación Santa Fe de Bogotá since its creation, is described.

Materials and methods: we performed a retrospective study, and included all patients served by the clinic since its creation. We described demographic characteristics, quality of anticoagulation as measured by time in therapeutic range, and the occurrence of complications.

Results: 159 patients were included; the average age was 61.5 years and venous thromboembolism was the most frequent indication. The time in the therapeutic range was 53.7% with a range of 2-3 and 67.2% with a range 1.8 to 3.2. Percentage of high-risk INRs was 7.1% for INR < 1.5 and 7.4% for INR > 4. The rate of major bleeding was 1.1% and of thrombotic events 2.2% in 100 patient-years.

Conclusions: this study is consistent with the reported in the literature, and despite a better control with anticoagulation clinics, patients spend a considerable amount of time with INRs out of range. Comparative studies are lacking to evaluate the cost-effectiveness of routine implementation of clinics in the country. (*Acta Med Colomb* 2013; 38: 239-243).

Keywords: *anticoagulants, warfarin, International Normalized Ratio (INR), bleeding, thromboembolism*

Dra. Lucía Beatriz Taboada Barrios: Médica General, Servicio Social Obligatorio. Departamento de Medicina Interna, Fundación Santa Fe de Bogotá; Dr. Luis Eduardo Silva: Médico General; Dra. Ana Cristina Montenegro Arenas: Internista, Jefe de la Clínica de Anticoagulación, Fundación Santa Fe de Bogotá. Bogotá, D.C. (Colombia).
Correspondencia. Dra. Lucía Beatriz Taboada.
E-mail: luciataboada@gmail.com
Recibido: 29/X/2012 Aceptado: 28/VI/2013

Introducción

El uso adecuado de warfarina, el medicamento anticoagulante ordenado con mayor frecuencia en el ámbito ambulatorio, ha mostrado claros beneficios en la reducción de complicaciones tromboembólicas en pacientes con condiciones crónicas como fibrilación auricular, válvulas protésicas mecánicas, historia de trombosis venosa profunda y tromboembolismo pulmonar, entre otras (1). No obstante su formulación es compleja debido a su estrecho margen terapéutico, que hace necesario un seguimiento estricto con el tiempo de protrombina, expresado con la razón normalizada internacional (INR) (2). Adicionalmente el control de la anticoagulación puede verse afectado por diversos factores tales como la edad del paciente, uso de otros medicamentos, alimentos, enfermedad aguda, variantes genéticas y falta de adherencia para la toma de INR por la incomodidad de la venopunción (3). A pesar de estas dificultades es de suma importancia maximizar el tiempo del INR dentro del rango terapéutico ya que un control adecuado reduce el número de efectos adversos y mejora los resultados (4).

Aunque recientemente han aparecido nuevos anticoagulantes, la heparina y la warfarina siguen siendo la piedra angular del tratamiento debido a su amplia disponibilidad, bajo costo, efectividad y existencia de un antídoto específico (5). Sin embargo, los pacientes anticoagulados con warfarina requieren una atención que integre la educación, el registro y seguimiento permanente de los valores de INR y que asegure la anticoagulación por el tiempo indicado (6). Si bien no hay evidencia concluyente, hay algunos estudios que han mostrado una mejoría de la calidad del control en pacientes manejados en las clínicas de anticoagulación, al incrementar el tiempo en rango terapéutico además de un aumento de la satisfacción en los pacientes por el servicio brindado (1,7,8). Entre los elementos claves para el manejo de la warfarina por parte de las clínicas de anticoagulación encontramos los siguientes: establecer la indicación terapéutica, definir el tiempo de duración de la terapia y el rango terapéutico que se desea mantener, proveer educación al paciente, valorar la adherencia y vigilar constantemente la aparición de nuevos eventos trombóticos o sangrado (9).

En el presente artículo describimos la población atendida y la calidad de la anticoagulación en los pacientes de la clínica de anticoagulación del Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá (HUFSEB) desde su creación. La clínica está dirigida por médicos especialistas y su propósito es aumentar la seguridad y efectividad del tratamiento anticoagulante en pacientes con diferentes patologías por medio de la educación, comunicación efectiva y seguimiento periódico.

Material y métodos

Se realizó un estudio descriptivo retrospectivo en el que se revisaron la totalidad de pacientes atendidos y anticoagulados con warfarina en la clínica de anticoagulación del Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá, desde su creación en abril del 2008 hasta agosto de 2012.

Los objetivos incluían realizar una descripción demográfica de la población, determinar la calidad de la anticoagulación medida con el tiempo en el rango terapéutico (TRT) calculado con el porcentaje de INR dentro del rango y establecer la incidencia de complicaciones asociadas al tratamiento con antagonistas de vitamina K como sangrado o trombosis en presencia de un INR no terapéutico, necesidad de hospitalización o asistencia a urgencias por sangrado o trombosis o por presencia de un INR supraterapéutico sin complicación asociada y mortalidad secundaria al uso de la terapia anticoagulante. El sangrado mayor se definió como sangrado de origen gastrointestinal, retroperitoneal o intracerebral o cualquier otro sangrado que comprometiera la vida.

Los pacientes se recolectaron de la base de datos de la clínica y se incluyeron la totalidad de los INR documentados en la historia y los resultados de INR tomados en el laboratorio del HUFSEB que no estuviesen reportados en la historia clínica. No se incluyeron los INR tomados a los pacientes mientras estaban hospitalizados, a excepción del INR de ingreso. Para el análisis de los INR en rango terapéutico, eventos adversos, necesidad de hospitalización y mortalidad se incluyeron únicamente los pacientes que completaran al menos un mes de seguimiento y que hubiesen asistido al menos a un control adicional a la primera valoración.

Las variables continuas se analizaron con medidas de tendencia central y posición. Para las variables cualitativas se emplearon medidas de frecuencia como proporciones y tasas.

El análisis de los datos se realizó utilizando Excel 2010 y SmallStata12.

Resultados

Un total de 159 pacientes han sido valorados y tratados con antagonistas de vitamina K de forma ambulatoria por la clínica de anticoagulación del HUFSEB en el periodo de abril de 2008 hasta agosto de 2012 correspondiente a 52 meses. El promedio de edad fue 61.5 años, con un rango de 22-89 años y 59.8% de la población correspondía al género femenino. Al evaluar la distribución de las patologías por las cuales los pacientes estaban anticoagulados, encontramos el tromboembolismo venoso como la principal causa, seguida de la fibrilación auricular y accidente cerebrovascular (ACV) de origen embólico. Entre los factores desencadenantes encontramos en primer lugar el posoperatorio/postruma. Entre las trombofilias documentadas las más frecuentes correspondían al síndrome antifosfolípidos y la hiperagregabilidad plaquetaria (Tabla 1).

Para el análisis de INR un total de 111 pacientes correspondientes a un total de 90.9 pacientes-año cumplían con el criterio de tener seguimiento mayor a un mes y al menos haber asistido a un control después de la consulta inicial.

La calidad de la anticoagulación se midió con la fracción de INR en el rango terapéutico que en la mayoría de casos corresponde 2-3, excepto en presencia de válvula mecánica que permitiera un INR hasta 3.5 y otros casos en los que por consideración médica se permitía un INR un poco más bajo

Tabla 1: Características demográficas y patologías que requieren anticoagulación.

Características demográficas	N=159
Edad	61.5 ±17.6*
Género femenino	59.8%
Diagnóstico principal	n (%)
Tromboembolismo venoso (TVP o TEP)	92 (57.9)
Causas desencadenantes de TEV	
Posoperatorio/posttrauma	27
Hipercoagulabilidad documentada	17
Idiopático/hipercoagulabilidad en estudio	30
Reposo/inmovilidad	8
Neoplasia	1
Otras causas	9
FA	19 (11.9)
ACV	17 (10.7)
Otras trombosis venosas	10 (6.3)
Válvula mecánica	9 (5.7)
Trombosis arterial	4 (2.5)
Otros †	8 (5.0)
TVP: Trombosis venosa profunda, TEP: tromboembolismo pulmonar. TEV: Tromboembolismo venoso, FA: Fibrilación auricular. ACV: Accidente cerebrovascular cardioembólico por FA, foramen oval permeable o secundario a trombofilia. *Promedio ± desviación estándar. †Falla Cardíaca, IAM secundario a trombofilia, Síndrome de Budd Chiari, entre otros.	

de dos o más alto que tres. El porcentaje de INR dentro del rango es uno de los métodos aceptados para la determinación del tiempo en el rango terapéutico (TRT). Para obtenerlo se toman la totalidad de los INR de todos los pacientes durante el tiempo de seguimiento y de éstos se evalúan cuántos están dentro del rango deseado (10). Para este análisis se incluyeron un total de 1160 INR, encontrando un 53.7% de los INR en el rango terapéutico si se evalúa un rango exacto de 2-3 excepto en los casos antes mencionados y un TRT de 67.2% si se permite un rango de 1.8-3.2. En cuanto a los INR considerados de alto riesgo, un 7.1% de los INR se encontraban por debajo de 1.5 y 7.4% por encima de 4 (Tabla 2).

En cuanto a la aparición de complicaciones asociadas al tratamiento con antagonistas de vitamina K, se presentaron un total 16 eventos en presencia de un INR no terapéutico, siendo los principales sangrados menores (epistaxis, sangrado subconjuntival y hematuria, entre otros). Hubo un caso de sangrado mayor correspondiente a sangrado del tracto gastrointestinal y dos casos de trombosis uno correspondiente a un ACV isquémico en paciente con diagnóstico de tromboembolismo venoso recurrente de causa no clara y un caso de TVP en un paciente con diagnóstico de hipercoagulabilidad (Tabla 3).

Hubo necesidad de asistencia a urgencias u hospitalización en 12 pacientes (13,2% en 100 pacientes-años de seguimiento) ya fuese por alguno de los efectos adversos antes mencionados o por un valor elevado de INR sin complicación asociada en cuatro de los 12 pacientes. No hubo casos de mortalidad secundaria al tratamiento con warfarina en el periodo de tiempo estudiado.

Tabla 2: Porcentaje de INR en los diferentes rangos.

Rango	INR en el rango (%)
<1.5	7.1%
2-3	53.7%
1.8-3.2	67.2%
>4	7.4%

Tabla 3: Frecuencia de eventos adversos secundarios a warfarina.

Evento adverso	Número de eventos	Porcentaje de eventos en 100 pacientes-años de seguimiento
Sangrado mayor	1	1.1%
Sangrado menor	13	14.3%
Evento trombótico	2	2.2%

Discusión

Tanto la protección conferida por la warfarina como la aparición de eventos adversos secundarios están relacionados con un buen control de la terapia anticoagulante. El tiempo en el rango terapéutico es el indicador de la calidad del manejo de la anticoagulación oral y describe qué porcentaje del tiempo la intensidad de la anticoagulación, medida con el INR, se ha mantenido dentro del rango terapéutico.

El TRT puede calcularse con diversos métodos reconocidos, ellos son: el método de la interpolación lineal de Rosendaal que asume que existe una relación lineal entre dos valores de INR y asigna valores específicos a cada día entre dos INR consecutivos para cada paciente, sin embargo tiene desventajas como que el cálculo es más difícil, no funciona cuando se tienen datos muy separados de INR y los valores extremos pueden alterar los resultados; otro método es el corte transversal de los registros en el que se toman los INRs de todos los pacientes en un punto específico del tiempo y se determina el porcentaje que en ese momento están en el rango, este método aunque simple de calcular sólo tiene en consideración un punto del tiempo que puede no representar el manejo a largo plazo de los pacientes; por último está la fracción de INR dentro del rango, en el cual se toman todos los INR de todos los pacientes en un periodo de tiempo determinado y se calcula qué porcentaje están en el rango, este método no tiene en consideración la cantidad exacta de días en el rango terapéutico; sin embargo, es fácil de calcular y no está influenciado por INR extremos (10,11). El método por usarse debe basarse en el tamaño de la clínica y los recursos, y aunque todos tienen sus limitaciones, tanto los investigadores como las clínica deben usar al menos un método para determinar y evaluar la calidad de la anticoagulación oral, ya que está demostrado que un aumento en el TRT está asociado con una reducción en eventos adversos como hemorragias y tromboembolismo (10). Para el análisis de TRT en la clínica de anticoagulación

del HUFSTB empleamos la fracción de INR dentro del rango por sus ventajas aquí nombradas.

Varios metaanálisis han intentado establecer el tiempo en rango terapéutico alcanzado en los pacientes tratados por los diferentes servicios, éstos muestran que los pacientes pasan una proporción significativa del tiempo con INR fuera del rango terapéutico, aunque los pacientes pertenecientes a las clínicas muestran un mejor control en comparación con la práctica general (1,3,12).

Uno de los metaanálisis en el que se incluyeron 14 grupos diferentes, ya fuesen tratados por clínicas de anticoagulación o por consulta externa no especializada, mostró un TRT global de 55% (51-58%), con diferencias importantes en el control de la anticoagulación dependiendo del servicio con un TRT de 63% para clínicas de anticoagulación versus 51% en la práctica general (12). Otro de ellos que incluye 67 estudios con 123 grupos de pacientes muestra que en general los pacientes estuvieron en el rango terapéutico el 63.6% de tiempo, con un TRT para la clínica de 65.6% y de la práctica general de 56.7%, con una diferencia estimada entre ellos de 8.3% (3). Estos dos metaanálisis incluyen estudios con rangos que van desde el límite inferior entre 1.8 y 2, y el límite superior entre 3 y 3.5, considerando que estas diferencias en rango son probablemente insignificantes.

En nuestra determinación del TRT para los pacientes de clínica de anticoagulación del HUFSTB, encontramos que con un rango de 1.8-3.2, el 67.2% de los INR están dentro de él, similar a lo encontrado en los metaanálisis antes mencionados. A pesar de que si tomamos un rango estricto de 2-3, sólo 53.7% de los INR están dentro del rango, la proporción de los INR de alto riesgo es bajo correspondiendo a 7.1% para INR menores a 1.5 y 7.4% para mayores de 4. No se encontró un indicador o porcentaje aceptado para INR de alto riesgo, pero consideramos que el valor alcanzado en nuestra clínica puede ser aceptado como bueno en términos de calidad.

Hay diversos factores que se relacionan con la dificultad para mantener la anticoagulación en los rangos deseados. Entre ellos encontramos la presencia de enfermedades concomitantes, la ingesta de novo de otros medicamentos, cambio de marca del medicamento y mala adherencia al tratamiento a pesar de la adecuada educación por parte del servicio.

En cuanto a los eventos adversos presentados durante la terapia con warfarina, se espera que la tasa de eventos mayores hemorrágicos o tromboembólicos esté entre 1-2% por paciente-año (13). En nuestro caso la tasa de sangrado mayor fue 1.1% y de eventos trombóticos 2.2%, encontrándose dentro de la meta deseada para un manejo de la anticoagulación de alta calidad. Como se mencionó anteriormente el tiempo en el rango terapéutico influye directamente en la aparición de estos eventos, tanto así que se ha demostrado que en pacientes anticoagulados por fibrilación auricular una mejoría de 7% el TRT reduce los eventos de hemorragia mayor en un evento por 100 pacientes-año, mientras que una mejoría

de 12% en el TRT disminuye en un evento tromboembólico por 100 pacientes año (14).

Estudios retrospectivos no aleatorizados han reportado mejores desenlaces con el manejo de la anticoagulación por parte de servicios dedicados a esto exclusivamente (6). Además del aumento en el tiempo en rango terapéutico (3), se han visto otros beneficios como la mejoría de las tasas de sangrado mayor y fatal y eventos tromboembólicos, número de hospitalizaciones y visitas a urgencias relacionadas al manejo con warfarina (8,15,16). Sin embargo la evidencia de estos beneficios aún no es contundente.

La novena edición de la Guía Clínica Práctica del Tratamiento Antitrombótico y Prevención de la Trombosis del Colegio Americano de Médicos del Tórax, no recomienda explícitamente la implementación de servicios de manejo de la anticoagulación debido a los resultados no concluyentes entre los estudios aleatorizados y no aleatorizados y falta de un análisis económico; sin embargo, sugiere que los cuidadores de la salud encargados de manejar la anticoagulación oral lo deben hacer en una manera sistemática y coordinada, incluyendo aspectos como la educación al paciente, toma de INR ordenadamente, seguimiento y buena comunicación con el paciente para informe de resultados y cambios en dosis (17). Teniendo en cuenta nuestro sistema de salud creemos que el cumplimiento de esta sugerencia se facilita con la implementación de servicios dedicados exclusivamente a la monitorización de la anticoagulación de los pacientes.

Entre otras medidas de calidad de las clínicas de anticoagulación se incluyen: el monitoreo de la anticoagulación con frecuencia apropiada, con recomendación de cada cuatro semanas para pacientes con INR estables, cada dos semanas para pacientes con INR inestables y semanalmente en pacientes con INR fuera de rango que requirieron cambio de dosis; el ajuste de los INR en rangos no terapéuticos y de la terapia puente en el perioperatorio; el manejo del sangrado acorde a las guías internacionales y la educación al paciente y su familia (13). Aunque no se realizó una medición de las variables mencionadas, la clínica de anticoagulación sigue las recomendaciones de frecuencia del monitoreo, con la oportunidad de contacto vía telefónica o electrónica para comunicación del INR y ajuste de dosis si es necesario. La terapia puente se realiza tanto para pacientes que ya venían siendo manejados por la clínica como para pacientes que son remitidos exclusivamente para esto, siempre en una estrecha relación con el médico tratante para determinar en conjunto el riesgo de sangrado y el mejor momento para el reinicio de la anticoagulación. Por último, en cuanto a la educación del paciente la clínica cuenta con folletos educativos al momento del ingreso, enfermeras jefes encargadas de asistir en la educación de los pacientes, cursos educativos dirigidos a la comunidad y una página web donde los pacientes encuentran información detallada del uso de warfarina, un monitor virtual del INR y un chat de ayuda.

Dentro de las mayores limitaciones para la realización del estudio es la falta de acceso a la totalidad de INR de todos los

pacientes en los casos en que son tomados en otro laboratorio y no queda reporte en la historia clínica. Sin embargo el TRT fue calculado con más de 1000 INR y creemos que el TRT calculado no variaría de forma considerable si se hubiesen incluido estos INR no reportados en el estudio.

Conclusión

Este estudio descriptivo en un único centro es consistente con lo reportado en la literatura mundial, muestra que efectivamente los pacientes pasan una cantidad considerable de tiempo con INR fuera del rango. A pesar de que éste no es un estudio comparativo, la literatura ha mostrado un mejor control por parte de las clínicas de anticoagulación, aunque la evidencia aún no es contundente para otros beneficios. Sin embargo, son claras las recomendaciones para el manejo de estos pacientes, el cual debe ser sistemático, ordenado y debe incluir una adecuada educación del paciente, lo cual puede lograrse efectivamente por medio de las clínicas de anticoagulación.

Si bien en Colombia hay algunos estudios similares a éste, de carácter descriptivos en centros únicos que ayudan a dar una aproximación al funcionamiento y beneficios de las clínicas (18), faltan estudios comparativos entre el manejo por parte de las clínicas versus el manejo tradicional con el fin de evaluar la real diferencia en la calidad, tasas de complicaciones, mortalidad y costo-efectividad de la implementación de rutina de clínicas de anticoagulación en nuestro país.

Declaración de fuentes de financiación y posibles conflictos de interés

Fuentes de financiación: recursos propios del departamento de medicina interna.
Declaramos que no hay conflicto de intereses

Referencias

- Bloomfield HE, Taylor BC, Krause A, Reddy P, Greer N, MacDonald R, Rutks I, Wilt TJ. Safe and Effective Anticoagulation in the Outpatient Setting: A Systematic Review of the Evidence. VA Evidence-based Synthesis Program (ESP) Center, Center for Chronic Disease Outcomes Research, Minneapolis VA Medical Center. 2011.
- Isaza C, Beltrán L, Henao J, Porras G, Pinzón A, Vallejos A, Machado J. Factores genéticos y ambientales asociados con la respuesta a warfarina en pacientes colombianos. *Biomedica* 2010; **30**(3): 410-20.
- van Walraven C, Jennings A, Oake N, Fergusson D, Forster AJ. Effect of study setting on anticoagulation control: a systematic review and metaregression. *Chest* 2006; **129**(5): 1155-66.
- Rose AJ, Hylek EM, Ozonoff A, Ash AS, Reisman JI, Callahan PP, et al. Relevance of current guidelines for organizing an anticoagulation clinic. *Am J Manag Care* 2011; **17**(4): 284-9.
- Crowther MA, Warkentin TE. Bleeding risk and the management of bleeding complications in patients undergoing anticoagulant therapy: focus on new anticoagulant agents. *Blood* 2008; **111**(10): 4871-9.
- Agno W, Gallus AS, Wittkowsky A, Crowther M, Hylek EM, Palareti G. Oral anticoagulant therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; **141**(2 Suppl): e44S-88S.
- Wilson SJ, Wells PS, Kovacs MJ, Lewis GM, Martin J, Burton E, et al. Comparing the quality of oral anticoagulant management by anticoagulation clinics and by family physicians: a randomized controlled trial. *CMAJ* 2003; **169**(4): 293-8.
- Chiquette E, Amato MG, Bussey HI. Comparison of an anticoagulation clinic with usual medical care: anticoagulation control, patient outcomes, and health care costs. *Arch Intern Med* 1998; **158**(15): 1641-7.
- Macik BG. The future of anticoagulation clinics. *J Thromb Thrombolysis* 2003; **16**(1-2): 55-9.
- Schmitt L, Speckman J, Ansell J. Quality assessment of anticoagulation dose management: comparative evaluation of measures of time-in-therapeutic range. *J Thromb Thrombolysis* 2003; **15**(3): 213-6.
- Kaatz S. Determinants and measures of quality in oral anticoagulation therapy. *J Thromb Thrombolysis* 2008; **25**(1): 61-6.
- Baker WL, Cios DA, Sander SD, Coleman CI. Meta-analysis to assess the quality of warfarin control in atrial fibrillation patients in the United States. *J Manag Care Pharm* 2009; **15**(3): 244-52.
- Phillips KW, Ansell J. Outpatient management of oral vitamin K antagonist therapy: defining and measuring high-quality management. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2008; **6**(1): 57-70.
- Wan Y, Heneghan C, Perera R, Roberts N, Hollowell J, Glasziou P, et al. Anticoagulation control and prediction of adverse events in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2008; **1**(2): 84-91.
- Sullivan PW, Arant TW, Ellis SL, Ulrich H. The cost effectiveness of anticoagulation management services for patients with atrial fibrillation and at high risk of stroke in the US. *Pharmacoeconomics* 2006; **24**(10): 1021-33.
- Aziz F, Corder M, Wolffe J, Comerota AJ. Anticoagulation monitoring by an anticoagulation service is more cost-effective than routine physician care. *J Vasc Surg* 2011; **54**(5): 1404-7.
- Hoolbrook A, Schulman S, Witt DM, Vandvik PO, Fish J, Kovacs MJ, et al. Evidence-Based Management of Anticoagulant Therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *CHEST* 2012; **141**: e152S-e184S.
- Ocampo C, Hernández O, Velásquez CJ, Tobón I, Mejía FA. La clínica de anticoagulación del Hospital Universitario San Vicente de Paúl: demografía, efectividad y complicaciones. *IATREIA* 2004; **17**(2): 105-114.