

## Estudio retrospectivo sobre el INR de pacientes con fibrilación auricular no valvular, cuyo anticoagulante AVK se dosificó en un Centro de Salud de Atención Primaria frente al Servicio de Hematología de referencia.

Carlos Pinguicha Macías, Rocío Montero Bardají, Alicia Manso García, Galo A Sánchez Robles. **Estudio retrospectivo sobre el INR de pacientes con fibrilación auricular no valvular, cuyo anticoagulante AVK se dosificó en un Centro de Salud de Atención Primaria frente al Servicio de Hematología de referencia.** Web evalmed.es. 14-oct-2018. Disponible en: <http://evalmed.es/2017/10/13/estret-comparacion-resultados-inr-tras-dosificacion-en-at-primaria-vs-servicio-hematologia/>

**Abreviaturas:** **ACV:** accidente cerebrovascular; **AVK:** antagonista de la vitamina K; **FA:** fibrilación auricular; **DE:** desviación estándar; **INR** (International Normalized Ratio): Razón Normalizada Internacional, **TRT:** tiempo en rango terapéutico, **RA:** Riesgo Absoluto; **RR:** Riesgo Relativo; **RAR:** Reducción Absoluta del Riesgo; **NNT:** Número Necesario a Tratar para evitar un evento; **IC 95%:** intervalo de confianza al 95%; **ServHem:** Servicio de Hematología hospitalario; **CS AP:** Centro de Salud de Atención Primaria; **TAO:** tratamiento anticoagulantes orales.

**NOTA:** En virtud del nivel de significación 0,05 establecido, calculamos e informamos los intervalos al 95% de confianza, salvo que indiquemos otro porcentaje de error alfa asumido.

**Palabras claves:** AVK (antagonista de la vitamina K), acenocumarol, warfarina, INR (International Normalized Ratio, Razón Normalizada Internacional (INR)), TRT (tiempo en rango terapéutico), fibrilación auricular no valvular, anticoagulación.

### INTRODUCCIÓN

La fibrilación auricular (FA) no valvular tiene una importante morbilidad, mortalidad y coste económico, debido a la ocurrencia de deterioro hemodinámico y eventos tromboembólicos. El compromiso hemodinámico y alteraciones del ritmo puede ser sintomático y puede dar lugar a una disminución en la calidad de vida. Sin embargo, la mayor parte de la mortalidad y la discapacidad funcional asociada a la fibrilación auricular se debe a la ocurrencia de un accidente cerebrovascular (ACV) isquémico o embolismo sistémico, para cuya profilaxis y/o tratamiento se utilizan los antagonistas de la vitamina K (AVK): warfarina y acenocumarol. El metaanálisis de Hart y col mostró que, con un INR 2,9 de media, warfarina reduce los ACV totales respecto a placebo. Efectivamente, en los 5 ensayos clínicos en prevención primaria, para la variable **ACV totales (isquémicos y hemorrágicos)** hubo 1,65% de eventos por paciente y año con warfarina frente a 4,61% eventos por paciente y año con placebo, RR 0,40 (0,27-0,60), RAR 2,77% (1,84% a 3,37%) y **NNT 36 (30 a 54)** por año. En el único ensayo clínico en prevención secundaria, para la misma variable, hubo 3,94% de eventos por paciente y año con WARF frente a 12,35% eventos por paciente y año con placebo, RR 0,38 (0,26-0,56), RAR 7,65% (5,43% a 9,14%) y **NNT 13 (11 a 18)** por año (1). Pero warfarina también incrementa el riesgo de hemorragia y es de difícil manejo por las diferencias individuales en su biodisponibilidad (desplazamiento de proteínas plasmáticas, metabolismo y polimorfismo metabólico de las isoenzimas de la CYP P450), lo que precisa una monitorización individualizada donde los beneficios de prevención de ACV isquémico (INR de 2 en adelante, no siendo mejor 3 que 2) compensen los riesgos de hemorragia, especialmente intracraneal (con un fuerte incremento en INR 3,5-4, pero que se mantiene en tasas similares entre INR 4-4,5). Puestos en relación beneficios y riesgos, su balance más idóneo hoy se ha establecido en INR 2-3 para pacientes que no tienen un alto riesgo de hemorragia (2-4).

La dosificación del anticoagulante AVK en función del INR en los pacientes comenzó a hacerse en las consultas externas hospitalarias por los Servicios de Hematología. Tras la aparición de los coagulómetros en sangre capilar, se implantaron diferentes modelos organizativos para su seguimiento: centralizado en los hospitales, íntegramente en Atención Primaria (AP), o mixtos (analítica en AP y decisión de dosificación en el hospital tras

comunicación entre ambos), por las ventajas esperadas para la economía por la reducción de la frecuentación y ocupación hospitalaria.

Pero la implantación ha sido paulatina y parcial. Una de las causas podría ser la duda de pacientes y profesionales de si la dosificación en Atención Primaria podría ser de distinta calidad que la de los Servicios de Hematología hospitalarios. Después de revisar los estudios epidemiológicos existentes en España no hemos encontrado comparación entre los resultados de los diferentes modelos.

En nuestro Centro de Salud se dispone de los registros de pacientes dosificados exclusivamente por Atención Primaria y por el Servicio de Hematología. Por ello, hemos diseñado el presente estudio para averiguar si hay diferencias estadísticamente significativas y clínicamente relevantes en la eficacia de dosificación entre ambos grupos de profesionales.

## OBJETIVOS

En pacientes con fibrilación auricular no valvular tratados con acenocumarol, comparar el porcentaje de tiempo en rango terapéutico entre los dosificados en un Centro de Salud de Atención Primaria frente a los del Servicio de Hematología del Hospital de referencia.

## MÉTODOS

Estudio retrospectivo de los registros anonimizados de una muestra de conveniencia de 101 pacientes tratados AVK por fibrilación auricular no valvular, para comparar el TRT de los 51 a los que se dosifica exclusivamente por Atención Primaria frente a los 50 a los que se dosifica exclusivamente por el Servicio de Hematología del Hospital.

Establecemos un nivel de significación estadística alfa de 0,05. Medimos el porcentaje del TRT de cada registro de paciente por el método de Rosendaal (5), mediante un aplicativo informático automático diseñado por los investigadores, que está disponible en la página web de información [evalmed.es](http://evalmed.es) (6). Calculamos, como una variable continua, la media y desviación estándar del TRT de cada grupo, y a continuación calculamos la diferencia de medias entre ambos grupos independientes mediante la *t* de Student si las varianzas son homogéneas ( $p > 0,05$  con el test de Levene) o mediante el test de Welch si las varianzas no son homogéneas ( $p < 0,05$  con el test de Levene), cuyo aplicativo está disponible en [evalmed.es](http://evalmed.es) (7). Cuando no se cumplen las condiciones de normalidad utilizamos el test *U* de Mann-Whitney entre ambos grupos mediante el paquete estadístico informático SPSS v22. Con este mismo obtenemos y describimos los estadísticos de tendencia central (media, mediana, promedio, según la adecuación de cada caso) de las variables clínicas y sociodemográficas de las que disponemos.

## REGISTROS DE PACIENTES ELEGIBLES

Como muestra de conveniencia, **incluimos** todos los registros de pacientes del TAO Extremadura (TAONet®) con seguimiento en el Centro de Salud Zona Norte, de la ciudad de Cáceres, durante el año 2016, por diagnóstico de FA no valvular, **excluyendo** los registros de pacientes: a) con dosificación alterna por Atención Primaria y Servicio de Hematología, y b) perdidos para el seguimiento.

Como resultado obtenemos 51 registros de pacientes a los que se dosifica exclusivamente por el Centro de Salud de Atención Primaria (**Grupo CS AP**) frente a los 50 a los que se dosifica exclusivamente por el Servicio de Hematología del Hospital (**Grupo ServHem**).

## ASPECTOS ÉTICOS

Al tratarse de un estudio retrospectivo de registros anonimizados, no es preciso elaborar una hoja de consentimiento informado, ni es necesario el dictamen del CEIC de la Provincia de Cáceres sobre los aspectos éticos.

## RESULTADOS

El TRT que obtenemos para cada registro de paciente mediante el método de Rosendaal, puede observarse en detalle en la **tabla 1**.

Para el Grupo ServHem obtenemos una Media en el TRT de 0,64 (DE 0,16) frente a 0,62 (DE 0,18) en el Grupo AP, como puede observarse en la **tabla 2**.

Al cumplir la homogeneidad de varianzas ( $p = 0,6876$  en el test de Levene), aplicamos el test  $t$  de Student, obteniendo una diferencia de medias  $-0,01$  ( $-0,08$  a  $0,05$ ),  $p = 0,6886$ , con lo que no se encuentra diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos, tal como puede verse en la **tabla 3**.

## DISCUSIÓN

La prevalencia de fibrilación auricular no valvular está aumentando debido al envejecimiento de la población. Ello, unido a la mayor accesibilidad de los Centros de Salud de Atención Primaria, y a la disponibilidad de coagulómetros portátiles, ha llevado a un aumento de la determinación del INR por los profesionales de Atención Primaria.

Respecto a cómo se reparte la responsabilidad de la dosificación habitual de AVK en pacientes con FA en España, en el estudio FIATE (8) se observó que en el 72% de los casos el control se realizaba en Atención Primaria. En el estudio PAULA (9), el médico de Atención Primaria realizó el control de la anticoagulación del 72% de los pacientes, y conjuntamente Atención Primaria y Hematología el del 21%. No hemos encontrado en la literatura española ningún estudio que compare los resultados de los INR dosificados exclusivamente en Primaria y Hematología. De ahí, que estimemos la oportunidad de nuestro estudio, que no ha encontrado diferencias entre el TRT de aquellos pacientes dosificados por los médicos de Atención Primaria y los que dosifica el Servicio de Hematología de referencia.

Como fortalezas, la determinación del INR, necesario para las dosificaciones ulteriores por sendos grupos de profesionales, se hizo por el mismo personal de enfermería del Centro de Salud y con los mismos dispositivos, lo que disminuye los posibles sesgos que hubieran podido existir por dos técnicos y/o técnicas de determinación. Otra fortaleza es haber excluido a los pacientes con control conjuntamente por AP y Servicio de Hematología, y a los pacientes con episodios de hospitalización, ya que durante los ingresos siempre realiza la dosificación el Servicio de Hematología

Entre otras limitaciones, nuestro estudio no ha tomado una muestra representativa de la población extremeña, sino toda la muestra de conveniencia de un Centro de Salud urbano, por lo que las conclusiones pueden no ser directamente extrapolables a otras áreas sanitarias. Otra limitación es que hemos extraído los diagnósticos desde el sistema TAO Extremadura, sin confirmarlos en historia clínica del paciente, y no hemos realizado ajustes por covariables, porque no hemos realizado el análisis de las comorbilidades, del número de fármacos que consumen los pacientes, o de sus puntuaciones en escalas de riesgo de sangrado, asociadas todas ellas en la literatura a peor control del INR. Nos disponemos a ampliar nuestro estudio para su análisis y publicación de los resultados ajustados por las covariables citadas en un futuro cercano.

## CONCLUSIÓN

No se encuentra diferencia estadísticamente significativa entre la dosificación exclusiva en un Centro de Atención Primaria y un Servicio de Hematología hospitalaria en pacientes tratados con acenocumarol por fibrilación auricular no valvular.

## REFERENCIAS

1. Hart RG, Benavente O, McBride R, Pearce LA. Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Ann Intern Med.* 1999;131(7):492-501.
2. Hylek EM, Go AS, Chang Y, Jensvold NG, Henault LE, Selby JV, Singer DE. Effect of intensity of oral anticoagulation on stroke severity and mortality in atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2003;349(11):1019-26.

3. Odén A, Fahlén M, Hart RG. Optimal INR for prevention of stroke and death in atrial fibrillation: a critical appraisal *Thromb Res.* 2006;117(5):493-9.
4. Fang MC, Chang Y, Hylek EM, Rosand J, Greenberg SM, Go AS, Singer DE. Advanced age, anticoagulation intensity, and risk for intracranial hemorrhage among patients taking warfarin for atrial fibrillation. *Ann Intern Med.* 2004;141(10):745-52.
5. Rosendaal FR, Cannegieter SC, van der Meer FJ, Briët E. A method to determine the optimal intensity of oral anticoagulant therapy. *Thromb Haemost.* 1993 Mar 1;69(3):236-9.
6. Evalmed. Herramientas. Calculadora del % de Tiempo en Rango Terapéutico entre INR 2 y 3 con Antagonistas de la Vitamina K (acenocumarol, warfarina) por el método de Rosendaal.. Web evalmed.es. Disponible en: <http://evalmed.es/2020/04/21/08-calculadora-tiempo-en-rango-terapeutico-rosendaal-et-al/>
7. Evalmed. Herramientas. Calculadora para diferencia de medias entre 2 grupos independientes (variables continuas). Disponible en: <http://evalmed.es/2020/04/27/02-calculadora-variables-continuas/>
8. Lobos-Bejarano JM, Del Castillo-Rodríguez JC, Mena-González A, Alemán-Sánchez JJ, Cabrera de León A, Barón-Esquivias G, et al. Características de los pacientes y abordaje terapéutico de la fibrilación auricular en Atención Primaria en España: Estudio FIATE. *Med Clin (Barc).* 2013 Oct 7;141:279–86.
9. Barrios V, Escobar C, Prieto L, Osorio G, Polo J, Lobos JM, et al. Control de la anticoagulación en pacientes con fibrilación auricular no valvular asistidos en atención primaria en España. Estudio PAULA. *Rev Esp Cardiol.* 2015 Sep 9;68:769-76.

**Tabla 1: Cálculo del % del Tiempo en Rango Terapéutico entre el INR 2 y 3 con acenocumarol o warfarina.**

Rosendaal FR, Cannegieter SC, van der Meer FJ, Briët E. A method to determine the optimal intensity of oral anticoagulant therapy. *Thromb Haemost.* 1993 Mar 1;69(3):236-9.

Introdúzcanse manualmente el INR y la fecha de la analítica en las casillas resaltadas sobre fondo amarillo		El % de TRT desde la última medición hasta ésta se obtiene automáticamente	El % de TRT acumulado (desde la primera medición hasta ésta) se obtiene automáticamente
Fecha de visita	INR	% TRT desde la última medición hasta ésta	% TRT acumulado (desde la primera medición hasta ésta)
01-01-16	2,2		
04-02-16	3,2	80,0%	80,0%
02-03-16	1,8	71,4%	76,1%
03-04-16	2,9	81,8%	78,0%
28-04-16	3,5	16,7%	65,0%
26-05-16	1,9	62,5%	64,5%
05-07-16	2,6	85,7%	69,0%
01-08-16	3,3	57,1%	67,5%
03-09-16	2,8	40,0%	63,9%
11-10-16	2,5	100,0%	68,8%
02-11-16	1,8	71,4%	69,0%
07-12-16	2,2	50,0%	67,0%

**Tabla 2** Cálculo de la Media en el Tiempo en Rango Terapéutico de los grupos

	TRT Grupo ServHem	TRT Grupo AP
	71,20%	56,20%
	88,70%	64,30%
	55,10%	68,40%
	57,20%	55,00%
	81,10%	58,40%
	77,90%	62,20%
	40,70%	69,70%
	56,70%	59,00%
	86,50%	67,30%
	25,80%	82,30%
	53,70%	57,90%
	65,40%	58,80%
	62,20%	42,00%
	61,50%	28,10%
	70,20%	75,80%
	51,80%	59,60%
	58,50%	28,80%
	77,00%	47,30%
	73,90%	45,90%
	36,30%	42,00%
	77,10%	72,60%
	51,90%	52,60%
	62,90%	70,10%
	63,00%	35,70%
	54,80%	62,60%
	57,30%	32,40%
	26,80%	26,30%
	68,50%	48,30%
	63,80%	76,10%
	56,30%	75,50%
	74,10%	53,10%
	30,10%	61,40%
	78,90%	88,60%
	63,70%	84,20%
	98,50%	71,80%
	38,70%	100,00%
	70,50%	67,30%
	79,30%	67,90%
	82,00%	91,40%
	39,90%	70,00%
	67,80%	39,80%
	66,90%	70,50%
	80,10%	84,30%
	76,50%	76,70%
	76,00%	88,60%
	75,90%	86,20%
	73,70%	67,70%
	63,80%	65,00%
	40,30%	61,20%
	72,60%	67,00%
		33,80%
<b>Media</b>	<b>0,64</b>	<b>0,62</b>
<b>DE = s</b>	<b>0,16</b>	<b>0,18</b>
<b>Error Estándar</b>	<b>0,02</b>	<b>0,02</b>
<b>Cfte Variación = DE/Media</b>	<b>25,6%</b>	<b>28,1%</b>

**Tabla 3:** Diferencia de Medias en el Tiempo en Rango Terapéutico de pacientes con fibrilación auricular no valvular, cuyo acenocumarol ha sido dosificado exclusivamente en un Centro de Salud de Atención Primaria o en un Servicio de Hematología de referencia.

	Media (DE), Grupo ServHem; n= 50	Media (DE), Grupo AP; n= 51	Diferencia de Medias (IC 95%), t de Student	valor de p
<b>Tiempo en Rango Terapéutico (dentro del INR 2-3)</b>	0,64 (DE 0,16)	0,62 (DE 0,18)	-0,01 (-0,08 a 0,05)	0,688

Abreviaturas: DE: desviación estándar; INR (International Normalized Ratio): Razón Normalizada Internacional, TRT: tiempo en rango terapéutico), IC 95%: intervalo de confianza al 95%; ServHem: Servicio de Hematología hospitalario; AP: Centro de Salud de Atención Primaria.