



Cardiocre

www.elsevier.es/cardiocre



Original

Tiempo en rango terapéutico de los pacientes que siguen tratamiento con derivados cumarínicos en la práctica clínica diaria[☆]

Edgardo M. Alania*, Eduardo Vázquez, Francisco García-García, Antonio Fajardo, Pedro Caravaca y Carmen Adamuz

Unidad de Gestión Clínica de Cardiología, Servicio de Cardiología, Complejo Hospitalario de Jaén, Jaén, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 4 de mayo de 2012

Aceptado el 11 de octubre de 2012

On-line el 29 de noviembre de 2012

Palabras clave:

Anticoagulación oral

Fibrilación auricular

Tiempo en rango terapéutico

R E S U M E N

La reciente disponibilidad de nuevos anticoagulantes para el tratamiento de la fibrilación auricular (FA) no valvular hace que haya que elegir entre ellos o los cumarínicos (DC). Un aspecto importante para decidir es conocer cómo se realiza el control de la anticoagulación en la práctica diaria. El número de determinaciones del INR dentro de rango respecto al número total de determinaciones supone una forma de aproximación al tiempo en rango terapéutico (TRT).

Objetivo: Determinar el TRT en los pacientes con FA no valvular que siguen control de DC en práctica diaria.

Métodos: Analizamos 1.544 determinaciones de INR realizadas en el año 2011 correspondientes a 105 pacientes en tratamiento con DC. Determinamos el TRT y los factores asociados a un peor control.

Resultados: Edad media: $75,7 \pm 8,5$ años; hombres: 49,5%; número de determinaciones de INR en el año: $14,7 \pm 3,5$; TRT de todas las determinaciones: 52,3%. El porcentaje de pacientes con TRT > 75, 68 y 50% fue del 11,4, del 19 y del 57,1%, respectivamente. Los pacientes con TRT > 50% eran más jóvenes ($74,4 \pm 8,6$ vs. $77,5 \pm 8,2$ años; $p=0,06$) y existía una tendencia a mayor predominio de hombres (61,5% vs. 50,9%) y mayor proporción de residentes en la ciudad del hospital (62,7% vs. 50%).

Conclusiones: 1) El TRT de los pacientes que siguen tratamiento con DC en la práctica diaria en nuestro medio es muy inferior al que presentan los pacientes incluidos en los ensayos clínicos. 2) Los pacientes con mayor edad, que tienen un mayor riesgo tromboembólico y hemorrágico, tienen peor control de la anticoagulación.

© 2012 SAC. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

[☆] Este trabajo recibió el Premio a la Mejor Comunicación de Residentes del 47 Congreso Andaluz de Cardiología celebrado en Roquetas.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: emat.ocrto@live.cl (E.M. Alania).

1889-898X/\$ – see front matter © 2012 SAC. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.carcor.2012.10.004>

Time in therapeutic range of patients on treatment with coumarin derivatives in clinical practice

A B S T R A C T

Keywords:

Oral anticoagulation
Atrial fibrillation
Time in therapeutic range

The recent availability of new anticoagulants for the treatment of non-valvular atrial fibrillation (AF) has meant having to choose between them or coumarin derivatives (CD). An important issue to consider is to know how anticoagulation is controlled in daily practice. The ratio between the number of INR determinations within the reference range and the total number of determinations made is one way of ascertaining the time in therapeutic range (TTR).

Objective: To determine the TTR in patients with non-valvular AF who are on CD treatment in daily practice.

Methods: A total of 1544 INR determinations were performed on 105 patients treated with DC during the year 2011. The TTR and the factors associated with poor control were determined.

Results: The mean age of the patients was 75.7 ± 8.5 years, with 49.5% males. The number of INR determinations in the year was 14.7 ± 3.5 and the TTR of all determinations was 52.3%. The percentage of patients with TTR > 75%, 68%, and 50% was 11.4%, 19%, and 57.1%, respectively. The patients with TTR > 50% were younger (74.4 ± 8.6 vs 77.5 ± 8.2 years, $P = .06$), and there was a trend for higher prevalence of men (61.5% vs 50.9%) and higher proportion of residents in the city hospital (62.7% vs 50%).

Conclusions: 1) The TTR of patients on treatment with DC in daily practice in our hospital is much lower than that reported in clinical trials. 2) The older patients, who are at increased risk of thromboembolism and bleeding, have poorer anticoagulation control.

© 2012 SAC. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La fibrilación auricular (FA) es la arritmia cardíaca sostenida más frecuente, y es un factor de riesgo importante para el desarrollo de episodios tromboembólicos¹. Para reducir este riesgo, sin aumentar de forma importante los episodios hemorrágicos, los pacientes deben ser tratados con derivados cumarínicos (DC) y tener un rango terapéutico estrecho, teniendo en cuenta que valores de INR > 3 aumentan el riesgo de sangrado, y valores de INR < 2 aumentan el riesgo de episodio embólico y, fundamentalmente, de accidente cerebrovascular (ACV) isquémico².

El tiempo en el que el INR se mantiene entre 2 y 3 es lo que se conoce como tiempo en rango terapéutico (TRT)³⁻⁶.

La reciente disponibilidad de nuevos anticoagulantes orales para el tratamiento de la FA nos deja abierta la posibilidad de elegir entre ellos o los DC. Un factor importante para decidir, al margen de otras consideraciones clínicas y socioeconómicas, es conocer la efectividad del tratamiento con dicumarínicos. Si bien la eficacia del tratamiento anticoagulante es un concepto clínico que debe establecerse en base a una baja tasa de episodios isquémicos y hemorrágicos, habitualmente se asocia a un buen control de la anticoagulación determinado por un porcentaje elevado de TRT⁵.

El objetivo de nuestro estudio es determinar el TRT en los pacientes con FA que siguen control de DC en la práctica diaria y valorar factores que se asocian a un peor control.

Métodos

La población de referencia de nuestro estudio fueron pacientes que acuden al Complejo Hospitalario de Jaén para realizar controles de INR. Los pacientes que siguen tratamiento con DC pueden realizar sus controles de INR en los centros de atención primaria o en el Complejo Hospitalario de Jaén, dependiendo de la preferencia del paciente o del juicio del hematólogo. Elegimos a los pacientes que realizan sus controles en el Complejo Hospitalario por tener un acceso directo a la base de datos. El registro de los datos se encuentra dentro de un software que es un sistema de consulta de analíticas e impresión de informes de laboratorio clínicos y terapia anticoagulante.

Seleccionamos, entre los pacientes que acudieron a control durante 4 días consecutivos, los que presentaban FA no valvular con una duración de la arritmia mayor de un año, que seguían tratamiento con DC durante más de un año y que tenían 10 controles de INR como mínimo durante el período del estudio.

Analizamos las determinaciones de INR realizadas en el año 2011 y determinamos el TRT y los factores asociados a un peor control.

Obtuvimos el TRT de cada paciente mediante el cálculo de la fracción del número de INR en rango terapéutico divididos por el número total de INR durante todo el período de estudio⁶.

Realizamos un análisis descriptivo de tipo univariante de las variables incluidas calculando la frecuencia y el porcentaje de las variables cualitativas y la media y la desviación típica en las variables cuantitativas.

Tabla 1 – Datos demográficos

Edad	75,7 ± 8,5 años
Hombres	49,5%
>80 años	35,2%
>75 años	58,1%
<65 años	11,4%
Domicilio Jaén capital	48,6%

Tabla 2 – Determinaciones de INR

INR total	1.544
INR (determinaciones por paciente)	14,7 ± 3,5
Determinaciones en rango terapéutico de todos los pacientes	52,3%

Tabla 3 – Porcentaje de pacientes en cada nivel de tiempo en rango terapéutico

TRT > 75%	11,4%
TRT > 68%	19%
TRT > 65%	22,9%
TRT > 50%	57,1%

TRT: tiempo en rango terapéutico.

Para el contraste de hipótesis se utilizó el test de Chi cuadrado para variables cualitativas y la t de Student para variables cuantitativas. Una $p < 0,05$ fue considerada estadísticamente significativa.

Resultados

Analizamos un total de 1.544 muestras de INR que corresponden a 105 pacientes en tratamiento con DC realizadas en el año 2011. La edad media de toda la población fue 75,7 ± 8,5 años, siendo el 35,2% mayores de 80, y el 11,4% menores de 65 años; el 49,5% de la población son hombres. Los pacientes fueron clasificados según su lugar de residencia, y el 48,6% residían en Jaén capital (tabla 1).

El número de determinaciones de INR por paciente durante el año de estudio fue de 14,7 ± 3,5, siendo el TRT de todas las determinaciones el 52,3% (tabla 2).

El porcentaje de pacientes con TRT > 75, 68 y 50% fue del 11,4, del 19 y del 57,1%, respectivamente (tabla 3).

Al analizar los factores asociados a un peor control, los pacientes con TRT > 50% eran más jóvenes (74,4 ± 8,6 vs. 77,5 ± 8,2 años; $p = 0,06$). Analizando por grupos etarios, observamos un TRT > 50% en el 83,3% en los pacientes menores de 65 años vs. el 48,6% en el grupo de mayores de 80 años. Existía una tendencia a mayor predominio de hombres (61,5% vs. 50,9%) y mayor proporción de residentes en la ciudad del hospital (62,7% vs. 50%). Aquellos con un TRT < 50% tuvieron más controles de INR (15,2 vs. 13,9) (tabla 4).

Discusión

Nuestro estudio muestra un valor de TRT inferior al que presentan los pacientes en registros efectuados en otros países y los incluidos en ensayos clínicos recientes^{4,7-10}, sin que

Tabla 4 – Factores asociados al control de la anticoagulación

	TRT > 50%	TRT < 50%	p
Edad	74,4 ± 8,6	77,5 ± 8,2	0,06
> 80 años	48,6%	51,4%	NS
< 65 años	83,3%	16,7%	NS
Sexo (masculino)	61,5%	50,9%	NS
Jaén (capital)	62,7%	50%	NS
Número de determinaciones de INR	13,9	15,2	NS

TRT: tiempo en rango terapéutico.

puedan compararse nuestros resultados con otros registros efectuados en nuestro país al no haber encontrado ninguno publicado.

Un estudio realizado en Suecia muestra que el TRT de todos los pacientes fue de 76,2%; si bien es un valor muy alejado del nuestro, existen diferencias en la población incluida, como un promedio de edad menor (70 vs. 75,7 años) e inclusión de pacientes no solo con FA no valvular sino también con tromboembolismo venoso y cardiopatía valvular².

Ensayos clínicos como el RELY y ROCKET tienen valores de TRT del 64 y del 58%, respectivamente^{7,8}.

Si bien el hecho de un bajo porcentaje de TRT no es el único factor condicionante de una mayor tasa de episodios tromboembólicos, los análisis por cuartiles del RELY y ROCKET muestran que a valores más elevados de TRT el riesgo de ACV o embolismo sistémico disminuye significativamente⁷⁻⁹. Recientes publicaciones sugieren como óptimo control un TRT entre 60-65%^{7,9}, y estudios previos como el ACTIVE W concluyen que si el TRT es < 58% el beneficio de la warfarina no es muy superior al de la doble antiagregación⁴ en la población incluida. El SPORTIF refiere que con un TRT < 60%, los pacientes casi duplican el riesgo de mortalidad y ACV¹¹.

En la reciente actualización de la Guía Europea de Fibrilación Auricular se enfatiza que la prevención de accidentes cerebrovasculares isquémicos en pacientes con fibrilación auricular es efectiva si el tiempo en rango terapéutico es bueno (> 70%)¹².

Ante estas recomendaciones, creemos que los resultados de nuestro estudio deben conducir a una profunda reflexión.

Al analizar los factores relacionados con el control de la anticoagulación hemos encontrado que una mayor edad se asocia a un menor TRT, y que el hecho de residir en la ciudad donde se realizan se ha asociado a un mejor control del tratamiento, si bien los resultados, probablemente debido al tamaño de la muestra, no alcanzan significación estadística.

Una de las principales limitaciones de nuestro estudio es el hecho de que se trata de un análisis de un solo centro y solo se incluyeron pacientes que siguen control en el hospital y no en los centros de atención primaria, pudiendo interpretarse que la no derivación a su centro de salud es debida a su mayor complejidad en el manejo de la anticoagulación

Debemos insistir, por último, que no hemos valorado si un peor TRT se ha asociado a mayor número de episodios tromboembólicos o hemorrágicos.

Las conclusiones de nuestro estudio son, por tanto, que el TRT de los pacientes que siguen tratamiento con DC en la

práctica diaria en nuestro medio es muy inferior al que presentan los pacientes incluidos en los ensayos clínicos.

Los pacientes con mayor edad, que tienen un mayor riesgo tromboembólico y hemorrágico, tienen un peor control de la anticoagulación.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Europace*. 2010;12:1360-420. Erratum in: *Europace*. 2011;13:1058.
2. Wieloch M, Sjalander A, Frykman V, et al. Anticoagulation control in Sweden: reports of time in therapeutic range, major bleeding, and thrombo-embolic complications from the national quality registry Auricula. *Eur Heart J*. 2011;32:2282-9.
3. Connolly SJ, Pogue J, Eikelboom J, et al. Benefit of oral anticoagulant over antiplatelet therapy in atrial fibrillation depends on the quality of international normalized ratio control achieved by centers and countries as measured by time in therapeutic range. *Circulation*. 2008;118:2029-37.
4. Connolly SJ, Pogue J, Hart R, et al. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial With Irbesartan for Prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomized controlled trial. *Lancet*. 2006;367:1903-12.
5. Rose AJ, Hylek EM, Ozonoff A, et al. Risk-adjusted percent time in therapeutic range as a quality indicator for outpatient oral anticoagulation: Results of the Veterans Affairs Study to Improve Anticoagulation (VARIA). *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2011;4:22-9.
6. Ageno W, Gallus AS, Wittkowsky A, et al., American College of Chest Physicians. Oral anticoagulant therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed.: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141 Suppl 2:e44S-88S.
7. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al., RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361:1139-51.
8. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al., ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:883-91.
9. Wallentin L, Yusuf S, Ezekowitz MD, et al., RE-LY investigators. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin at different levels of international normalized ratio control for stroke prevention in atrial fibrillation: an analysis of the RE-LY trial. *Lancet*. 2010;376:975-83.
10. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al., ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:981-92.
11. Hylek EM, Frison L, Henault LE, et al. Disparate stroke rates on warfarin among contemporaneous cohorts with atrial fibrillation: potential insights into risk from a comparative analysis of SPORTIF III versus SPORTIF V. *Stroke*. 2008;39:3009-14.
12. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: An update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J*. 2012;33:2719-47.