

REC: CardioClinics

www.reccardioclinics.org

Artículo original

Inercia terapéutica en anticoagulación oral en los pacientes con fibrilación auricular no valvular en atención primaria. Estudio ANFAGAL+



Sergio Cinza-Sanjurjo^a, Daniel Rey-Aldana^{b,*}, Manuel Portela-Romero^c
y José R. González-Juanatey^d

^a Centro de Salud Porto do Son, Santiago de Compostela, A Coruña, España

^b Centro de Salud A Estrada, Santiago de Compostela, A Coruña, España

^c Centro de Salud Concepción Arenal, Santiago de Compostela, A Coruña, España

^d Servicio de Cardiología, Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela, A Coruña, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 1 de febrero de 2020

Aceptado el 4 de mayo de 2020

On-line el 1 de junio de 2020

Palabras clave:

Anticoagulación oral

Fibrilación auricular

Inercia terapéutica oral

RESUMEN

Introducción y objetivos: La principal causa de eventos tromboembólicos es la fibrilación auricular. La correcta anticoagulación reduce la incidencia de eventos y la mortalidad asociadas con esta arritmia. El objetivo principal es evaluar la inercia del tratamiento anticoagulante y sus posibles consecuencias clínicas en los pacientes seleccionados en la primera fase del estudio ANFAGAL.

Métodos: Estudio retrospectivo analizando los datos un año después de la inclusión de los pacientes en el estudio ANFAGAL. De los 511 pacientes iniciales, 33 fallecieron y ocho no fueron localizados, obteniendo una muestra de 470 pacientes que son los que se analizaron en ANFAGAL+. Se registraron los valores de la razón internacional normalizada de al menos seis meses previos a la visita y un ítem combinado para eventos que incluyó la suma eventos tromboembólicos, en cualquier territorio, y las hemorragias intracraneales.

Resultados: Se realizaron cambios a anticoagulantes orales de acción directa en 29 pacientes (6,7%). El principal motivo de este cambio fue la razón internacional normalizada lábil (22 pacientes; 75,9%). Entre los pacientes que mantenían tratamiento con antagonistas de la vitamina K el grado de control fue de 59,9%. En el periodo de seguimiento se observaron 37 eventos isquémicos o hemorrágicos (7,9%). Entre los pacientes que en el estudio ANFAGAL presentaban mal control (42,5%), en el ANFAGAL+ seguían con un tiempo en rango terapéutico inferior al 65% el 48,7% de ellos.

Abreviaturas: ACOD, anticoagulantes orales de acción directa; AVK, antagonistas de la vitamina K; INR, razón internacional normalizada; TRT, tiempo en rango terapéutico.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: dreyald@gmail.com (D. Rey-Aldana).

<https://doi.org/10.1016/j.rccl.2020.05.001>

2605-1532/© 2020 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Conclusiones: El grado de control de los pacientes anticoagulados no ha mejorado en el periodo de un año. La principal causa parece radicar en la inercia terapéutica al no modificar el tipo de anticoagulante oral.

© 2020 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Therapeutic inertia in oral anticoagulation in patients with nonvalvular atrial fibrillation in primary care. ANFAGAL+ study

A B S T R A C T

Keywords:

Oral anticoagulation
Atrial fibrillation
Therapeutic inertia

Introduction and objectives: The main cause of thromboembolic events is atrial fibrillation. The correct anticoagulation reduces the incidence of events and mortality associated with this arrhythmia. The main objective is to evaluate the inertia with the anticoagulant treatment and its possible clinical consequences, in the patients selected in the first phase of the ANFAGAL study.

Methods: Retrospective study analysing the data 1 year after the inclusion of patients in the ANFAGAL study. Of the initial 511 patients, 33 died and 8 were not localized, obtaining a final sample of 470 patients that are those analysed in ANFAGAL+. We recorded the INR values of at least 6 month prior to the visit and a combined item for events that included both thromboembolic events, in any territory, and intracranial haemorrhages.

Results: Changes were made to direct-acting oral anticoagulants in 29 patients (6.7%). The main reason for the change to direct oral anticoagulants was labile international normalized ratio (22 patients, 75.9%). Among the patients who continued with treatment with vitamin K antagonists, the degree of control was 59.9%. In the follow-up period, 37 ischemic or haemorrhagic events (7.9%) were observed. Among the patients who presented poor control in the ANFAGAL study (42.5%), in the ANFAGAL+ they continued with a time in therapeutic range less than 65%, 48.7% of them.

Conclusions: The degree of control of anticoagulated patients has not improved in the period of one year. The main cause seems to be the therapeutic inertia by not modifying the type of oral anticoagulant.

© 2020 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

El ictus es una de las primeras causas de mortalidad en nuestro país, la primera en mujeres y la segunda en varones¹. Además, su incidencia es mayor de 590 casos por 100.000 habitantes/año y su prevalencia alcanza el 11,8% en mayores de 65 años^{2,3}. Una de las causas más importantes de ictus es la fibrilación auricular, como causa de eventos tromboembólicos⁴, y su creciente prevalencia con la edad de los pacientes, superior al 10% en mayores de 70 años⁵, que hace prever un incremento de los ictus tromboembólicos en caso de no realizar una adecuada prevención primaria.

Una estrategia terapéutica adecuada es la correcta anticoagulación oral de los pacientes con fibrilación auricular, lo que ha demostrado reducir la morbimortalidad⁶. El inicio de la anticoagulación debe realizarse con antagonistas de la vitamina K (AVK) según dictan nuestras autoridades sanitarias⁷. Los AVK requieren monitorización de su dosis a través de la determinación de la razón internacional normalizada (INR) y su calidad se mide con el tiempo en rango terapéutico (TRT)

que nos indica que un paciente está correctamente anticoagulado cuando es superior al 65%⁸. Los TRT inferiores al 65% se asocian con mayor tasa de eventos tromboembólicos y hemorrágicos⁹.

Teniendo en cuenta que, en nuestro país, el seguimiento y ajuste de dosis de los AVK se realiza mayoritariamente en atención primaria (AP)¹⁰, era necesario saber cuál era el grado de control de nuestros pacientes anticoagulados. Hace unos años este dato se obtuvo con base en los estudios ANFAGAL, en Galicia, y PAULA, a escala nacional, ambos en el ámbito de la AP. Ambos estudios coincidieron en que más del 40% de los pacientes anticoagulados no alcanzaban el objetivo recomendado^{10,11}.

El informe de posicionamiento terapéutico de nuestras autoridades sanitarias indica que los anticoagulantes orales de acción directa (ACOD) se deben utilizar como alternativa a los AVK en pacientes con TRT inferior al 65%⁷, pero la realidad es que se utilizan muy poco teniendo en cuenta este mal control, aunque realmente se desconoce la inercia terapéutica con los anticoagulantes orales.

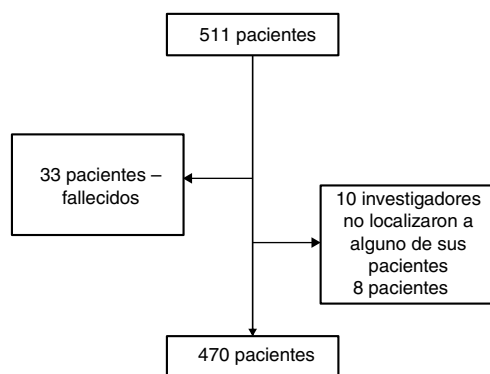


Figura 1 – Pérdidas en la muestra inicial del estudio ANFAGAL hasta la obtención de la muestra de ANFAGAL+.

Ante la posibilidad de acceder nuevamente a los datos actualizados del grado de control de los pacientes incluidos en el estudio ANFAGAL, obteniendo así una visión longitudinal de los mismos, se planteó como objetivo conocer si existía inercia terapéutica con los anticoagulantes orales, definida como la ausencia de modificaciones terapéuticas por parte del médico en el tratamiento de un paciente con mal control, y las consecuencias clínicas que tendría el mal control analizado en un contexto de práctica clínica real en AP. A este segundo análisis, longitudinal, se lo denominó ANFAGAL+ y su objetivo principal era evaluar la inercia del tratamiento anticoagulante y sus posibles consecuencias clínicas, en los pacientes seleccionados en la primera fase del estudio ANFAGAL, un año después.

Métodos

Pacientes

Se planteó un análisis retrospectivo hasta la fecha de la inclusión de los pacientes de la muestra del estudio ANFAGAL original¹¹. De los 511 pacientes incluidos en la primera fase del estudio 33 fallecieron (6,5%) y ocho no pudieron ser localizados (1,6%). Se completó el registro de los datos de 470 pacientes (91,9%), que es la muestra que constituye el estudio ANFAGAL+ (fig. 1) y superó al tamaño muestral mínimo inicialmente estimado de 327 pacientes¹¹, manteniendo la representatividad de la población gallega con base en los mismos criterios de estratificación: comarcas, sexo y grupos de edad, según los indicadores publicados por el Instituto Gallego de Estadística¹². Este tamaño muestral se estimó para un diseño transversal con el objetivo de analizar el grado de control de los pacientes a tratamiento con AVK. En este segundo corte se pretende analizar igualmente el grado de control, si se han producido cambios entre ambos análisis y describir lo que ha sucedido entre ambas recogidas de datos.

Los pacientes fueron llamados desde el 1 de octubre de 2014 hasta el 26 de febrero de 2015 para ser citados presencialmente en el centro de salud correspondiente, en esta visita se recogió la información de las variables. Esta segunda parte del protocolo del estudio fue aprobada por el Comité Ético de Investigación Clínica de Galicia (2013/216) con fecha del 2 de junio de 2014.

Registro de variables

Se registraron los datos clínicos actuales de exploración física y análisis de sangre y orina de igual forma que se hizo en ANFAGAL¹¹, así como el tipo de anticoagulante empleado actualmente (AVK o ACOD), ya que en la primera fase del estudio todos los pacientes recibían AVK; si se había producido un cambio de AVK, los investigadores debían indicar el motivo de ese cambio, independientemente del nivel asistencial en el que se produjese el cambio de anticoagulante. A partir de estas variables se calcularon las escalas CHADS₂, CHA₂DS₂-VASC, HAS-BLED. Las definiciones de las variables fueron idénticas a la primera fase del ANFAGAL¹¹.

En el seguimiento de los pacientes se registraron los eventos tromboembólicos y hemorrágicos, así como la localización de estos últimos. Además, se analizó un ítem combinado para eventos que incluye eventos tromboembólicos, en cualquier territorio, y las hemorragias intracraneales; a lo largo del texto cuando se hable de eventos nos estamos refiriendo a este ítem combinado. También se registraron las INR, como mínimo, de los últimos seis meses. Para el cálculo del TRT, por el método de Rosendaal¹³, se excluyeron los periodos de ingreso hospitalario o los del mes posterior a suspensiones de los AVK pautados terapéuticamente, en los casos que correspondiese. Los investigadores, como todos los médicos de AP de nuestra comunidad autónoma, tenían acceso en ambas fases del estudio a las determinaciones de la INR en su práctica clínica habitual.

Finalmente, una submuestra de 272 pacientes seleccionada aleatoriamente respondió a dos cuestionarios: el de Morisky-Green¹⁴, autoadministrado, empleado habitualmente en enfermos crónicos para evaluar el grado de adherencia al tratamiento farmacológico, y el SAT-Q, de satisfacción general con el tratamiento crónico, en el que los investigadores indicaban al paciente que respondiera las preguntas haciendo referencia al tratamiento anticoagulante. Este cuestionario permite evaluar cinco dimensiones: satisfacción general con el tratamiento, efectividad de este, efectos adversos, olvidos, comodidad o conveniencia y satisfacción con la atención recibida por el personal sanitario¹⁵.

Análisis de datos

Para el procesamiento y análisis de los datos se utilizó el paquete estadístico SPSS 22.0 para Windows.

En el análisis estadístico de las variables se utilizaron los distintos parámetros descriptivos: media, desviación estándar, mediana, rango intercuartílico y cálculo de proporciones. En el análisis bivalente se utilizaron las pruebas de χ^2 , t de Student y ANOVA.

Los resultados aportados por los cuestionarios se analizaron en función de la estrategia de anticoagulación empleada (AVK frente a ACOD) y por el grado de control de la INR (TRT $\geq$ 65% frente a TRT < 65%).

Todos los resultados se presentan con la media y el intervalo de confianza del 95% (IC 95%) y se exponen con un decimal, aunque durante el cálculo no se redondea en ningún caso. Se considera estadísticamente significativo un valor de $p < 0,05$.

Tabla 1 – Características clínicas de los pacientes en ambos estudios

Variable	ANFAGAL		ANFAGAL+	
	n = 510		n = 470	
Hábitat				
Rural	32	6,3%	24	5,1%
Semiurbano	194	38,0%	188	40,3%
Urbano	285	55,8%	255	54,6%
FRCV				
Hipertensión arterial	408	79,8%	383	81,5%
Dislipemia	274	53,6%	257	54,7%
Diabetes mellitus	134	26,3%	130	27,7%
Obesidad	214	42,8%	182	43,2%
Obesidad abdominal	293	70,3%	145	42,4%
Alcoholismo	15	2,9%	17	3,6%
Tabaquismo	12	2,4%	12	2,6%
Enfermedad cardiovascular				
Cardiopatía isquémica	92	18,0%	92	19,6%
Insuficiencia cardíaca	117	22,9%	123	26,2%
Enfermedad cerebrovascular	75	14,7%	78	16,6%
Arteriopatía periférica	33	6,5%	33	7,0%
Enfermedad renal	203	39,8%	188	40,7%
Escalas de riesgo				
CHADS ₂				
< 2 puntos	141	27,6%	106	24,3%
≥ 2 puntos	369	72,4%	331	75,7%
CHA ₂ DS ₂ -VASc				
< 2 puntos	18	3,5%	13	3,0%
≥ 2 puntos	492	96,5%	424	97,0%
HAS-BLED				
< 3 puntos	117	34,8%	243	55,6%
≥ 3 puntos	333	65,2%	194	44,4%

FRCV: factores de riesgo cardiovascular.

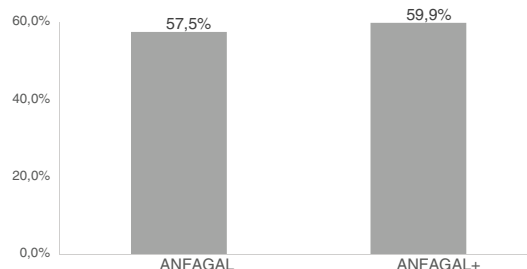
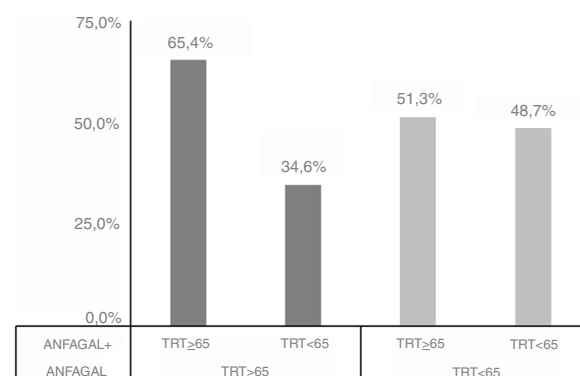
FRCV: factores de riesgo cardiovascular.

Resultados

De los 470 pacientes seguidos durante un periodo medio de $14,4 \pm 7,6$ meses, 248 eran mujeres (52,8%) y la edad media fue de $78,7 \pm 0,6$ años. La presencia de factores de riesgo y enfermedad cardiovascular establecida comparados con el primer análisis se presenta en la [tabla 1](#).

Respecto al tratamiento anticoagulante, el seguimiento se realizó exclusivamente en AP en el 52,6% de los casos y en el 18,9% el seguimiento era compartido entre AP y hematología, el resto de los pacientes fueron seguidos exclusivamente por hematología (28,5%). El acenocumarol fue el AVK más empleado (393 pacientes; 98,0%) y 416 pacientes (89,1%) tuvieron un médico de familia que utilizaba ACOD. En el tiempo de seguimiento analizado, se realizaron cambios a ACOD en 29 pacientes (6,7%) de los que apixabán y rivaroxabán fueron los más utilizados (seis y cinco pacientes respectivamente (20,7 y 17,2%), dabigatrán solo se utilizó en un caso (3,4%); en 17 casos (58,6%) el médico no registró el nombre del ACOD empleado. El principal motivo del cambio a ACOD fue la INR lábil (22 pacientes; 75,9%), seguido del ictus en seis casos (20,7%) y en un caso por hemorragia intracraneal (3,4%).

Entre los pacientes que mantenían tratamiento con AVK se analizaron los datos correspondientes a $10,7 \pm 0,2$ controles de INR que mostraron un periodo temporal de $7,6 \pm 0,2$

**Figura 2 – Porcentaje de pacientes con tiempo en rango terapéutico ≥ 65% para tratamiento anticoagulante con antagonistas de la vitamina K en ambos estudios.****Figura 3 – Porcentaje de pacientes que están en tiempo en rango terapéutico ≥ 65% en ANFAGAL+, en función del grado de control previo en estudio ANFAGAL.**

meses, y el grado de control fue de 59,9%, ligeramente superior al primer análisis realizado en el estudio ANFAGAL ([fig. 2](#)). Sin embargo, se produjeron más cambios a ACOD en los pacientes que habían presentado algún evento (31,8 frente a 5,4%; $p < 0,001$). En los 33 exitus (7,0%) acontecidos no hubo diferencias en cuanto al buen o mal control de la INR previa (5,6 frente a 8,6%, $p = 0,207$).

En el periodo de seguimiento se observaron 37 eventos isquémicos o hemorrágicos (7,9%). Veintidós pacientes (4,7%) sufrieron un evento isquémico y 15 (3,2%) uno hemorrágico. Entre los eventos hemorrágicos cinco (33,3%) se localizaron a nivel digestivo, cuatro (26,7%) a nivel nasal, dos (13,3%) a nivel conjuntival, uno (6,7%) fue muscular y otro (6,7%) paciente presentó hematuria. A nivel intracraneal se detectaron dos casos (13,3%).

Entre los pacientes que en el estudio ANFAGAL presentaban mal control (42,5%), en el ANFAGAL+ seguían con un TRT inferior al 65% el 48,7% de ellos, lo que fue superior a los pacientes que previamente mostraban buen control en el primer estudio (34,7%), $p = 0,005$ ([fig. 3](#)). Si analizamos la tasa de incidencia anual de eventos fueron más frecuentes entre los pacientes con mal control de INR previa (6,8 frente a 1,7%, $p = 0,008$) ([fig. 4](#)), tanto los isquémicos (6,2 frente a 1,7%, $p = 0,015$), como los hemorrágicos (3,7 frente a 0,8%, $p = 0,042$). De todos los pacientes que sufrieron algún evento y que previamente al mismo mantenían tratamiento con AVK, seis sufrieron ictus y uno hemorragia, lo que propició que su tratamiento se

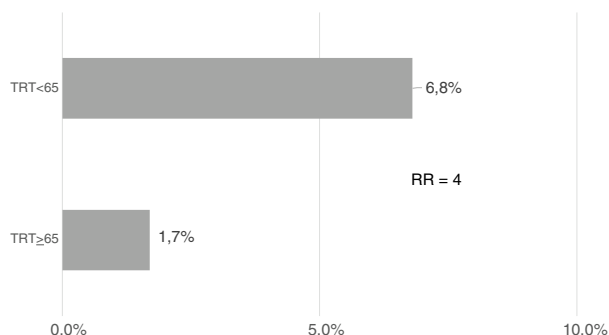


Figura 4 – Tasa de incidencia anual de eventos en función del tiempo en rango terapéutico (TRT) previo (estudio ANFAGAL). RR: riesgo relativo.

modificara a ACOD tras el evento. Todos los pacientes que sufrieron algún evento, previamente al mismo mantenían tratamiento con AVK, tras el mismo, seis de los pacientes con ictus y uno de los que sufrió hemorragia fueron cambiados a ACOD. De las dos hemorragias intracraneales que se registraron una tuvo lugar en un paciente de alto riesgo hemorrágico y la otra en un paciente de bajo riesgo.

Se realizó un análisis para relacionar el uso de ACOD con el nivel de riesgo estimado a través de las escalas y no se observaron diferencias entre los pacientes de alto y bajo riesgo: CHADS₂ (86,2 frente a 74,6%, $p = 0,160$), CHA₂DS₂-VASc (100 frente a 96,8%, $p = 0,325$) y HAS-BLED (31,0 frente a 45,6%, $p = 0,127$), respectivamente. Sí se observó mayor tasa de eventos tromboembólicos en los pacientes que puntuaron como alto riesgo en las correspondientes escalas, aunque sin alcanzar significación estadística: CHADS₂ (5,7 frente a 1,9%, $p = 0,106$) como CHA₂DS₂-VASc (5,0 frente a 0,0%, $p = 0,411$). Por el contrario, no se observaron diferencias en la tasa de eventos hemorrágicos en los pacientes de alto riesgo por la escala HAS-BLED para eventos hemorrágicos (3,1 frente a 2,9%, $p = 0,897$).

El test de Morisky-Green mostró un grado de adherencia al tratamiento anticoagulante del 67,5%. No se observaron diferencias en función de si los pacientes recibían ACOD o AVK (65,2 frente a 67,7%, $p = 0,806$), ni tampoco entre los que presentaban buen o mal control de INR (66,7 frente a 69,2%, $p = 0,669$). Tampoco la presencia de eventos a lo largo del seguimiento mostró diferencias en la adherencia (73,3 frente a 67,3%, $p = 0,628$).

El nivel de satisfacción total analizado por el cuestionario SAT-Q fue de $36,1 \pm 0,5$. El nivel de satisfacción fue similar en función del uso de AVK o ACOD ($36,3 \pm 0,5$ frente a $33,4 \pm 2,2$, $p = 0,112$), por el grado de control de INR ($35,9 \pm 0,7$ frente a $36,9 \pm 0,7$, $p = 0,388$). Tampoco se observaron diferencias entre las diferentes esferas evaluadas por el cuestionario ni por el tipo de anticoagulante oral ni por el grado de control (tabla 2).

Discusión

Los resultados de este segundo análisis de los pacientes incluidos en el estudio ANFAGAL, y al que se denominó ANFAGAL+, confirma que más del 40% de los pacientes anticoagulados

tienen un mal control de su tratamiento anticoagulante y que existe una fuerte inercia terapéutica en el uso de los AVK a pesar del mal control persistente.

En nuestro conocimiento, es la primera vez que se lleva a cabo un seguimiento longitudinal de una muestra de más de 300 pacientes para conocer la inercia terapéutica y sus consecuencias clínicas en pacientes con fibrilación auricular no valvular que reciben tratamiento anticoagulante crónico. Por ello, agradecemos a todos los investigadores del estudio su inestimable colaboración (anexo del material adicional). Pensamos que nuestros resultados tienen implicaciones clínicas de posible relevancia. Indican que existe un amplio margen de mejora en la optimización de la terapéutica anticoagulante en pacientes con fibrilación auricular no valvular de acuerdo con el actual marco de financiación de los ACOD en Galicia, que probablemente podría traducirse en un mejor pronóstico (reducción del riesgo de ictus y hemorragias) en una amplia proporción de casos.

La muestra obtenida para realizar el estudio ANFAGAL+ se ha comparado con las características de la muestra original del estudio ANFAGAL, y se ha observado que no hay diferencias ni en la distribución geográfica ni en las características clínicas de los pacientes, lo que unido a su tamaño y escasas pérdidas, podemos afirmar que es una muestra representativa de la población gallega de la que podemos obtener conclusiones con potencia estadística suficiente.

Los resultados presentados a partir de los datos clínicos y analíticos un año después del estudio ANFAGAL, tras la presentación de los resultados del mismo¹¹, la publicación de otros estudios a nivel nacional que confirmaban los aportados por nuestro trabajo¹⁰ y la experiencia adquirida en la vida real con los ACOD¹⁶, nos muestra que existe una importante inercia terapéutica en el tratamiento anticoagulante de estos pacientes.

En el presente análisis el grado de control de la INR es similar al análisis previo y al de otros estudios a escala nacional como los estudios PAULA (56,9%)¹⁰ o FANTASIA (45%)¹⁷. El número de cambios realizados en el tratamiento con AVK a ACOD ha sido mínimo, con apenas un 7% de los pacientes, la INR lábil es el principal motivo de la modificación del tratamiento, lo que ya se observó en el estudio PAULA con un 9,4% de cambios de ACOD en pacientes con mal control¹⁸. Sin embargo, los cambios han sido más frecuentes en los pacientes con eventos, lo que hace suponer que los médicos de familia son conscientes de la superior seguridad de estos fármacos y del alto riesgo asociado con la fibrilación auricular no valvular, pero a pesar de ello, la modificación del tratamiento no se realiza hasta que el paciente presenta un evento. La mayor tasa de eventos tromboembólicos y hemorrágicos en pacientes con AVK se ha analizado en el estudio FANTASIA¹⁹ pero, hasta ahora, no se había analizado como consecuencia de la inercia terapéutica, en práctica clínica real.

La inexperiencia en el uso de ACOD ni la falta de acceso a la INR parecen justificaciones para esta inercia; porque el 89% de los médicos tenían experiencia con ACOD y el 71,5% de los pacientes hacían seguimiento de la INR con su médico de AP, porcentaje similar al observado en el estudio PAULA¹⁰. Finalmente, esperar a que el paciente esté en rango con el tiempo no parece aceptable ya que nuestros datos indican que

Tabla 2 – Puntuaciones en cuestionario SAT-Q

Variable	Puntuación media	Tipo de ACO		Grado de control INR			
Satisfacción con el tratamiento	7,9 ± 0,1	AVK	8,0 ± 0,1	p = 0,124	TRT ≥ 65	7,8 ± 0,2	p = 0,052
		ACO	7,1 ± 0,6		TRT < 65	8,3 ± 0,2	
Efectos adversos	5,8 ± 0,2	AVK	5,8 ± 0,2	p = 0,354	TRT ≥ 65	5,8 ± 0,2	p = 0,565
		ACO	5,3 ± 0,6		TRT < 65	5,9 ± 0,3	
Olvidos	3,1 ± 0,1	AVK	3,1 ± 0,1	p = 0,984	TRT ≥ 65	3,1 ± 0,1	p = 0,477
		ACO	3,1 ± 0,3		TRT < 65	3,2 ± 0,2	
Efectividad	6,9 ± 0,1	AVK	6,9 ± 0,1	p = 0,070	TRT ≥ 65	6,9 ± 0,2	p = 0,973
		ACO	6,1 ± 0,5		TRT < 65	6,9 ± 0,2	
Conveniencia	6,8 ± 0,1	AVK	6,8 ± 0,2	p = 0,609	TRT ≥ 65	6,8 ± 0,2	p = 0,956
		ACO	7,0 ± 0,6		TRT < 65	6,8 ± 0,2	
Atención sanitaria	5,5 ± 0,1	AVK	5,6 ± 0,1	p = 0,083	TRT ≥ 65	5,6 ± 0,2	p = 0,673
		ACO	4,7 ± 0,4		TRT < 65	5,7 ± 0,2	

ACO: anticoagulante oral; AVK: antagonista de la vitamina K; INR: razón internacional normalizada; TRT: tiempo en rango terapéutico.

la falta de control inicial se mantiene en el tiempo y esto ya lo han confirmado también otros autores²⁰.

La inercia terapéutica es causa de mal control de los factores de riesgo cardiovascular como la hipertensión arterial²¹, dislipemia²² o diabetes mellitus²³. Además, la inercia terapéutica se asocia con menor adherencia terapéutica por parte del paciente^{23,24}, ya que la ausencia de cambio de estrategia terapéutica por parte del facultativo ante un valor concreto, como es la INR, que el paciente también comprueba, genera en él menor motivación por cumplir la posología prescrita.

Otro aspecto que se ha analizado es el grado de adherencia al tratamiento a través del cuestionario de Morisky-Green, obteniendo que el 67,5% de los pacientes son adherentes, lo que se encuentra entre el 47,9²⁵ y el 83%²⁶ contemplado en estudios observacionales en vida real con ACOD, aunque estos estudios han utilizado el porcentaje de días cubiertos como forma de medir la adherencia. Recientemente se ha publicado un estudio realizado en centros de AP de nuestro país para evaluar el grado de adherencia de pacientes que están a tratamiento con ACOD, utilizando también un cuestionario, en este caso el de Haynes-Sackett, y se observó un grado de adherencia superior del 97,8%, lo que mejora nuestros resultados²⁷. Lo cierto es que, desde un punto de vista práctico, la adherencia es similar independientemente del tipo de anticoagulante oral y del grado de control de los AVK, por lo que parece que si se quiere mejorar la anticoagulación se deben priorizar las estrategias que reduzcan la inercia terapéutica para seleccionar el mejor anticoagulante oral, lo que permitirá prevenir eventos tromboembólicos y hemorrágicos⁹, así como la reducción de los costes sanitarios²⁵.

Finalmente, otra variable a analizar en el tratamiento anticoagulante es el grado de satisfacción del paciente con el tratamiento. En este caso se utilizó el cuestionario SAT-Q y se observó que el nivel de satisfacción era elevado, independientemente del tipo de anticoagulante oral y del grado de control de la INR. Tampoco se observaron diferencias en el análisis realizado de cada una de las esferas que explora el cuestionario. Estudios realizados tanto a escala nacional²⁷ como internacional²⁸ muestran resultados similares a los nuestros, aunque observando mínimas diferencias a favor de los pacientes que reciben ACOD, estrategia poco utilizada en los pacientes de nuestro estudio por lo que la reducida muestra disponible no nos ha permitido obtener resultados similares.

Limitaciones

Como estudio observacional realizado con base en el registro de datos clínicos en la historia clínica, no está exento de limitaciones, pero algunas de ellas requieren una especial reflexión. La primera de ellas es el posible sesgo de selección que se puede producir al realizar una segunda visita en una muestra no diseñada inicialmente para ello. Sin embargo, entendemos que este sesgo es mínimo ya que las pérdidas han sido del 9%, el análisis sigue siendo transversal y solo se describe qué ha sucedido entre ambas visitas en términos de eventos y cambios de medicación y, como se ha mostrado en los resultados, apenas hay diferencias en las características clínicas de ambas muestras. Otra posible limitación es el sesgo de información que se genera en todo estudio realizado con base en datos registrados en la historia clínica. En este caso, los datos que precisábamos para los objetivos del estudio eran las INR y el tratamiento anticoagulante, ambos presentes en la historia clínica electrónica de Galicia (IANUS) de forma obligatoria para la anticoagulación y prescripción electrónica de anticoagulantes, por lo que descartamos la existencia de este sesgo. Otra limitación tiene relación con el estudio de la inercia, entendemos que sería interesante saber qué modificaciones realizaba el facultativo ante un paciente con mal TRT bajo, como modificaciones de dosis, revisión de tratamiento farmacológico y dieta, etcétera. Sin embargo, este aspecto no se registró al revisar las INR históricamente a través de la historia clínica. En todo caso, esta limitación no influye en los resultados que dan respuesta al objetivo principal, por lo que lo consideramos una limitación menor. En cuanto a los datos aportados por los cuestionarios, debemos comentar que solamente 272 pacientes accedieron a responderlos, lo que es un escaso tamaño muestral para sacar conclusiones definitivas, pero la similitud de nuestros resultados con los aportados por otros estudios de mayor tamaño da validez a las conclusiones que podamos sacar. En todo caso, debemos ser cautos en cuanto a la información aportada por parte de los cuestionarios. Por último, debemos comentar que han sido eliminados del análisis de eventos los fallecimientos, ya que desconocíamos las causas de los mismos porque los pacientes ya habían sido dados de baja de la historia clínica. No obstante, si bien aceptamos que el mal control se asocia con mayor mortalidad por eventos trombóticos y hemorrágicos, la escasa

repercusión de los fallecimientos en el tamaño muestral (6,5%) y la ausencia de diferencias en el número de fallecimientos entre los pacientes con buen y mal control, podemos asumir que no tendrían influencia en las conclusiones de nuestro estudio.

Conclusiones

Ante los resultados presentados, se puede concluir que el grado de control de los pacientes anticoagulados no ha mejorado en el periodo de un año. La principal causa parece radicar en la inercia terapéutica al no modificar el tipo de anticoagulante oral, ya que los pacientes con mal control parecen tener una tendencia a mantenerse con mal control. Los pacientes con eventos cardiovasculares son a quienes se les realiza con más frecuencia el cambio a ACOD. Sin embargo, existe una elevada proporción de pacientes con mal control del tratamiento anticoagulante con AVK en los que no se realiza el cambio a ACOD a pesar de cumplir el marco financiador de dichos fármacos en Galicia, hecho que pudiera asociarse con un pronóstico más desfavorable (ictus y hemorragias). El grado de adherencia y satisfacción por parte del paciente anticoagulado es alto y similar a lo publicado por otros autores, a pesar de lo cual no estaría justificada la inercia terapéutica observada.

¿Qué se sabe del tema?

Hasta el momento se conoce que los ACOD son al menos igual de eficaces que los AVK y más seguros. Los pacientes con mal control de su anticoagulación con AVK tienen más eventos tromboembólicos y hemorrágicos. Los ACOD pueden utilizarse, en nuestro marco financiador, como alternativa a los AVK.

¿Qué novedades aporta?

Nuestro estudio es el primero que analiza la inercia terapéutica y sus consecuencias. A partir de una muestra de pacientes, de los cuales más de un 40% presentaban mal control de INR, hemos observado que ese mal control no sirvió para modificar el tratamiento y además, esta inercia, se asoció con mayor tasa de eventos hemorrágicos y tromboembólicos.

Financiación

El estudio se ha desarrollado a través de una beca no condicionada de Bayer Hispania S.L., para cubrir los costes logísticos del desarrollo del estudio. Ningún investigador ha cobrado honorarios por participar en el estudio.

Conflicto de intereses

S. Cinza-Sanjurjo, D. Rey-Aldana y J.R. González-Juanatey han cobrado honorarios por ponencias de Bayer Hispania S.L., Boehringer Ingelheim, Daiichi Sankyo España S.A.U., Pfizer

Inc. y Bristol-Myers Squibb. M. Portela-Romero no declara ningún conflicto de intereses

Agradecimientos

Agradecemos la colaboración prestada, en el desarrollo del estudio ANFAGAL, a todos los investigadores colaboradores por proporcionar los datos necesarios para la realización del mismo, así como a Bayer Hispania S.L. por facilitarnos la infraestructura necesaria para que el estudio se haya podido llevar a cabo.

Anexo. Material adicional

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en [doi:10.1016/j.rccl.2020.05.001](https://doi.org/10.1016/j.rccl.2020.05.001).

BIBLIOGRAFÍA

1. Instituto Nacional de Estadística. Defunciones según la Causa de Muerte: Año 2016. [Consultado 27 Mar 2020]. Disponible en: www.ine.es/prensa/edcm.2016.pdf.
2. Díaz-Guzmán J, Egido-Herrero JA, Fuentes B, et al. [Incidence of strokes in Spain: The Iberic study. Data from the Pilot Study]. *Rev Neurol*. 2009;48:61-65.
3. Clua-Espuny JL, Lechuga-Duran I, Bosch-Princep R, et al. Prevalencia de la fibrilación auricular desconocida y la no tratada con anticoagulantes. Estudio AFABE. *Rev Esp Cardiol*. 2013;66:545-552.
4. Cea-Calvo L, Redón J, Lozano JV, et al. Prevalencia de fibrilación auricular en la población española de 60 o más años de edad. Estudio PREV-ICTUS. *Rev Esp Cardiol*. 2007;60:616-624.
5. Gómez-Doblas JJ, Muñoz J, Martín JJ, et al. Prevalence of Atrial Fibrillation in Spain. OFRECE Study Results. *Rev Esp Cardiol*. 2014;67:259-269.
6. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: Antithrombotic Therapy to Prevent Stroke in Patients Who Have Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Ann Intern Med*. 2007;146:857-867.
7. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de posicionamiento terapéutico UT/V5/21112016 Criterios y recomendaciones generales para el uso de nuevos anticoagulantes orales en la prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular. 2016. [Consultado 27 Mar 2020]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/criterios-anticoagulantes-orales.pdf>.
8. 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;118:2029-2037.
9. Haas S, Ten Cate H, Accetta G, et al. Quality of Vitamin K Antagonist Control and 1-Year Outcomes in Patients with Atrial Fibrillation: A Global Perspective from the GARFIELD-AF Registry. *PLoS One*. 2016;11:e0164076.
10. Barrios V, Escobar C, Prieto L, et al. Anticoagulation Control in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation Attended at Primary Care Centers in Spain: The PAULA Study. *Rev Esp Cardiol*. 2015;68:769-776.
11. Cinza-Sanjurjo S, Rey-Aldana D, Gestal-Pereira E, Calvo-Gómez C, investigators of the ANFAGAL

- (ANTicoagulación en pacientes con Fibrilación Auricular en el ámbito de atención primaria de GALicia) study. Assessment of Degree of Anticoagulation Control in Patients With Atrial Fibrillation in Primary Health Care in Galicia, Spain: ANFAGAL Study. *Rev Esp Cardiol*. 2015;68:753–760.
12. Instituto Galego de Estatística. Censo de poboación e vivendas. 2011. [Consultado 27 Mar 2020]. Disponible en: https://www.ige.eu/web/mostrar_actividade_estadistica.jsp?idioma=gl&codigo=0201001001.
 13. Rosendaal FR, Cannegieter SC, van der Meer FJ, Briët E. A Method to Determine the Optimal Intensity of Oral Anticoagulant Therapy. *Thromb Haemost*.. 1993;69:236–239.
 14. Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and Predictive Validity of a Self-Reported Measure of Medication Adherence. *Med Care*. 1986;24:67–74.
 15. ArribasYnsaurriaga F, Peinado Peinado R, Ormaetxe Merodio JM. Atrial Fibrillation and Quality of Life Related to Disease and Treatment: Focus on Anticoagulation. *Future Cardiol*.. 2014;10:381–393.
 16. Coleman CI, Antz M, Bowrin K, Evers T, Simard EP, Bonnemeier H, et al. Real-world Evidence of Stroke Prevention in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation in the United States: The REVISIT-US Study. *Curr Med Res Opin*. 2016;32:2047–2053.
 17. Esteve-Pastor MA, Rivera-Caravaca JM, Roldán-Rabadán I, et al. Quality of Oral Anticoagulation With Vitamin K Antagonists in «real-world» Patients With Atrial Fibrillation: A Report From the Prospective Multicentre FANTASIA Registry. *Europace*.. 2018;20:1435–1441.
 18. Escobar C, Barrios V, Prieto L. Therapeutic Behavior of Primary Care Physicians in Patients With Atrial Fibrillation Taking Vitamin K Antagonists Not Adequately Controlled. *Eur J Intern Med*. 2016;30:e17–e18.
 19. Anguita Sánchez M, Bertomeu Martínez V, Ruiz Ortiz M, et al. Direct Oral Anticoagulants Versus Vitamin K Antagonists in Real-World Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation. The FANTASIA Study. *Rev Esp Cardiol*. 2020;73:14–20.
 20. Gestal-Pereira E, Cinza-Sanjurjo S, Rey-Aldana D. [Temporal Trend Analysis of Poorly Controlled Anticoagulated Patients in a Cohort of Primary Care Patients]. *Semergen*. 2016;42:81–87.
 21. Josiah Willock R, Miller JB, Mohyi M, Abuzaanona A, Muminovic M, Levy PD. Therapeutic Inertia and Treatment Intensification. *Curr Hypertens Rep*. 2018;20:4.
 22. Tárraga López PJ, García-Norro Herreros FJ, Tárraga Marcos L, et al. [Active Interventions in Hypercholesterolemia Patients With High Cardiovascular Risk in Primary Care]. *Nutr Hosp*.. 2015;31:2261–2268.
 23. López-Simarro F, Moral I, Aguado-Jodar A, et al. [The Impact of Therapeutic Inertia and the Degree of the Medication Adherence on the Control Goals for Patients With Diabetes]. *Semergen*.. 2018;44:579–585.
 24. Márquez-Contreras E, Martell-Claros N, Márquez-Rivero S, et al. Strategies for Improving Dabigatran Adherence for Stroke Prevention in Patients With Non-Valvular Atrial Fibrillation: Education and Drug Intake Reminders (FACILITA Study). *Curr Med Res Opin*. 2018;34:1301–1308.
 25. Stephenson JJ, Shinde MU, Kwong WJ, Fu AC, Tan H, Weintraub WS. Comparison of Claims Vs Patient-Reported Adherence Measures And Associated Outcomes Among Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation Using Oral Anticoagulant Therapy. *Patient Prefer Adherence*. 2018;12:105–117.
 26. Brown JD, Shewale AR, Talbert JC. Adherence to Rivaroxaban Dabigatran, and Apixaban for Stroke Prevention for Newly Diagnosed and Treatment-Naive Atrial Fibrillation Patients: An Update Using 2013-2014 Data. *J Manag Care Spec Pharm*. 2017;23:958–967.
 27. de la Figuera M, Cinza S, Marín N, Egocheaga I, Prieto MA, en nombre de los investigadores del estudio SILVER-AP. [Clinical Characteristics of Patients With Atrial Fibrillation Treated With Direct Oral Anticoagulants Attended In Primary Care Setting. The SILVER-AP Study]. *Aten Primaria*. 2018;50:359–367.
 28. Benzimra M, Bonnamour B, Duracinsky M, et al. Real-life Experience of Quality of Life, Treatment Satisfaction, and Adherence in Patients Receiving Oral Anticoagulants for Atrial Fibrillation. *Patient Prefer Adherence*. 2018;12:79–87.