

ORIGINAL

Prevalencia y factores asociados a un *International Normalized Ratio* (INR) fuera de rango en pacientes en tratamiento con antivitamina K atendidos en servicios de urgencias hospitalarios

Xavier López Altimiras¹, Emili Gené Tous^{2,3,4}, Antonio De Giorgi⁵, Andrés Gadea Polo^{2,3}, Raquel Martín Horcajo¹, Sònia Jiménez Hernández⁶

Objetivos. Determinar la prevalencia de un *International Normalized Ratio* (INR) fuera de rango entre los pacientes que acuden a los servicios de urgencias hospitalarios (SUH) y se encuentran en tratamiento con fármacos antivitamina K (AVK). Identificar los factores que se asocian con unos valores inadecuados de anticoagulación en estos pacientes.

Método. Estudio multicéntrico, observacional y transversal en cuatro SUH. Se incluyeron pacientes en tratamiento con AVK a los que se les realizó una analítica con determinación de INR, que no acudían por complicaciones asociadas al tratamiento anticoagulante. La inclusión se realizó mediante un muestreo de oportunidad.

Resultados. Se incluyeron en el estudio un total de 376 pacientes. Edad media de 76,8 (10,1) años, 50,3% fueron mujeres. El 86,7% de los pacientes presentaban fibrilación auricular. El 60,4% (IC 95%: 55,3%-65,2%) de los pacientes tuvieron un INR fuera de rango. El análisis multivariado demostró que los cambios en los medicamentos habituales con *odds ratio* (OR) de 1,6 (IC 95%: 1,02-2,79; $p = 0,035$) se asociaron de forma independiente a la presencia de un INR fuera de rango.

Conclusiones. El 60,4% de los pacientes en tratamiento con AVK que acuden a un SUH sin complicaciones asociadas al tratamiento anticoagulante presenta un INR fuera de rango. Los cambios en el tratamiento habitual del paciente se relacionaron significativamente con un INR fuera de rango.

Palabras clave: Emergencias. Adecuación. Anticoagulación oral. Fibrilación auricular.

Nontherapeutic international normalized ratio results in hospital emergency patients on vitamin K antagonists: prevalence and associated factors

Aims. To determine the prevalence of international normalized ratio (INR) findings outside the normal range in hospital emergency department patients on vitamin K antagonists (VKAs). To identify factors associated with abnormal anticoagulant levels in these patients.

Methods. Observational, cross-sectional, multicentric study in 4 hospital emergency departments. We included a convenience sample of patients on VKA treatment for whom INR levels were on record and who had sought emergency care for complications unrelated to anticoagulant treatment.

Results. We included 376 patients with a mean (SD) age of 76.8 (10.1) years; 50.3% were women and 86.7% had atrial fibrillation. We found that 60.4% (95% CI, 55.3%–65.2%) had INRs outside the reference range. Multivariate analysis showed that changes in the patients' other long-term medications were independently associated with nontherapeutic INR results (odds ratio, 1.6; 95% CI, 1.02–2.79; $P=.035$).

Conclusions. Over 60% of patients on VKA treatment who come to hospital emergency departments with complaints unrelated to anticoagulant therapy have INR values outside the normal range. Changes in a patient's usual medications are significantly associated with nontherapeutic INR findings.

Keywords: Emergency health services. Treatment appropriateness. Oral anticoagulants. Atrial fibrillation.

Filiación de los autores:

¹Servicio de Urgencias, Hospital Universitario de Mollet, Barcelona, España.

²Servei d'Urgències Parc Taulí Hospital Universitari. Institut d'Investigació i Innovació Parc Taulí 13PT.

³Departament de Medicina Universitat Internacional de Catalunya.

⁴Centro de Investigación Biomédica en Red enfermedades hepáticas y digestivas (CIBERehd).

⁵Departamento de Medicina Universitat Internacional de Catalunya. Servicio de Urgencias, Quirónsalud Hospital Universitario General de Cataluña. Barcelona, España.

⁶Área de Urgencias, Hospital Clínic. Grupo UPyP, IDIBAPS. Barcelona, España.

Contribución de los autores:

Todos los autores han confirmado su autoría en el documento de responsabilidades del autor, acuerdo de publicación y cesión de derechos a EMERGENCIAS.

Autor para correspondencia:

Emili Gené Tous.
Servei de Urgències Parc Taulí Sabadell. Hospital Universitari Parc Taulí 1. 08208 Sabadell Barcelona, España

Correo electrónico:

egene@tauli.cat

Información del artículo:

Recibido: 7-10-2016

Aceptado: 25-11-2016

Online: 24-1-2017

Editor responsable:

Agustín Julián Jiménez, MD, PhD.

Introducción

Los fármacos antivitamina K (AVK), warfarina y acenocumarol en España, representan los anticoagulantes orales más comunes y forman parte del arsenal terapéutico para la prevención y tratamiento de la enfermedad

tromboembólica venosa y arterial desde hace muchas décadas. Su mecanismo de acción se basa en interferir la interconversión cíclica de la vitamina K y su epóxido, impidiendo la carboxilación de los residuos glutamato de los factores de la coagulación que dependen de la vitamina K (II, VII, IX y X)¹.

Más de 200 fármacos presentan interacciones con los AVK a través de múltiples mecanismos, potenciando o inhibiendo su efecto. Esta interacción comporta un aumento del riesgo de hemorragias o de trombosis. Diversos factores dietéticos y ambientales también ejercen efectos marcados en la anticoagulación con AVK². Además, existen diferentes condiciones clínicas que se asocian a la inestabilidad del INR: la disfunción hepática, los estados hipermetabólicos, el fallo cardíaco o la insuficiencia renal³.

La efectividad y la seguridad del tratamiento depende del adecuado control del grado de anticoagulación. Por este motivo, debe mantenerse el *International Normalized Ratio* (INR) entre 2 y 3 para la mayoría de las indicaciones. Por tanto, la ventana terapéutica de los AVK es bastante estrecha, y esta es su principal limitación en la práctica clínica. Los pacientes con INR habitualmente en rango presentan significativamente menos accidentes hemorrágicos y/o tromboembólicos y pueden ser controlados a intervalos de tiempo superiores³. La no adherencia al tratamiento con AVK es una de las principales causas de INR fuera de rango⁴.

El control del INR en los pacientes tratados con AVK puede realizarse en las unidades especializadas de hematología, habitualmente en contextos hospitalarios, o por los médicos de familia en centros de atención primaria. Además, recientemente se ha introducido también la modalidad de autocontrol^{5,6}. Algunos estudios indican que el control en unidades especializadas puede asociarse con un mayor tiempo del INR en rango^{7,8}.

Pese a la gran cantidad de pacientes en tratamiento con AVK y a los numerosos estudios realizados para evaluar la adecuación del tratamiento según el rango de INR, cabe destacar que la gran mayoría de estos estudios se han realizado en las visitas de control programadas en centros de atención primaria (CAP) o en unidades especializadas de hematología⁹. En cambio, existen muy pocos datos sobre la adecuación del INR en pacientes tratados con AVK que son atendidos en los servicios de urgencias hospitalarios (SUH)¹⁰. Los pacientes que acuden a los SUH representan una muestra de la población con características epidemiológicas especialmente interesantes, porque pueden ser una buena aproximación a la situación de práctica clínica real, mucho más que los pacientes incluidos en ensayos clínicos y en estudios realizados en consultas especializadas. Estos pacientes presentan unas condiciones clínicas agudas que se superponen casi siempre a enfermedades crónicas. Por lo tanto, evaluar la adecuación del tratamiento con AVK en esta población puede ser una valiosa fuente de información. Además, en estos pacientes, el estudio de los factores demográficos y sociales, los fármacos, las comorbilidades, los factores relacionados con las características de utilización de los AVK y con la estancia en los SUH puede permitir identificar su potencial para alterar el grado de adecuación del INR.

Por todo ello, el objetivo principal del presente estudio es determinar la prevalencia de INR fuera de rango entre los pacientes que acuden a los SUH por cualquier motivo y están en tratamiento con fármacos AVK. El ob-

jetivo secundario es identificar los factores que se pueden asociar a la presencia de un INR fuera de rango.

Método

Estudio multicéntrico, observacional y transversal en cuatro SUH de la provincia de Barcelona. Se incluyeron los pacientes en tratamiento con AVK que acudieron a los SUH participantes y a los que se les realizó una analítica con determinación de INR. El periodo del estudio fue de un año, iniciándose el uno de enero de 2013. La inclusión se realizó mediante un muestreo de oportunidad que dependía de la jornada laboral del investigador principal de cada centro. Dado que se trata de un estudio prospectivo se optó por este tipo de muestreo para asegurar la fiabilidad de los observadores. Se excluyeron aquellos pacientes en los que el motivo de consulta fue por complicaciones trombóticas y/o hemorrágicas.

Para el cálculo del tamaño muestral, se asumió una población de referencia para los cuatro centros hospitalarios participantes de aproximadamente 1 millón y medio de personas, de las que un 1,5% podrían estar en tratamiento anticoagulante con AVK. Dado que estudios previos han indicado que el 60% de pacientes que reciben AVK acuden a los SUH con un INR fuera de rango, con un intervalo de confianza del 5% y un nivel de confianza del 95%, se ha calculado un tamaño de la muestra de 375 individuos.

La variable principal fue el valor de INR, en rango o fuera de rango terapéutico. Se consideró un INR en rango cuando su valor se situaba entre 2 y 3, exceptuando los pacientes portadores de prótesis valvular mecánica para los que se consideró en rango un valor entre 2,5 y 3,5. Como variables independientes se analizaron variables biodemográficas (edad, sexo, índice de masa corporal –IMC–), variables de comorbilidad (índice de Barthel y de Charlson, número de medicamentos habituales, número de ingresos y de consultas a urgencias en el último año, antecedentes patológicos del paciente), variables relacionadas con las características de utilización de los AVK (indicación de la anticoagulación, duración del tratamiento, lugar de control del tratamiento anticoagulante oral y fecha del último control), variables relacionadas con la atención en el SUH (nivel de prioridad según el Modelo Andorrano de Triage –MAT– y destino después de la visita en el SUH). Además, se valoró la retirada o introducción de nuevos fármacos desde el último control del INR. Se definió obesidad cuando el índice de masa corporal (IMC) era igual o superior a 30 Kg/m², dependencia grave como una puntuación en el Índice de Barthel inferior a 45, comorbilidad alta como una puntuación en el Índice de Charlson igual o superior a 3 y polimedicación en aquellos pacientes tratados con cinco o más fármacos.

La recogida de datos se realizó mediante una entrevista directa al paciente o a los familiares en el caso de que el deterioro cognitivo del paciente lo impidiera. Además, se realizó una revisión del informe de atención en el SUH y de la historia clínica del paciente.

Para el análisis estadístico, las variables categóricas se expresan como porcentajes y las continuas como media y desviación estándar (DE). Se realizó un análisis univariante para la descripción de la población y el porcentaje de pacientes en rango terapéutico. Para la comparación de las variables categóricas, se utilizó el test de la ji al cuadrado o el test exacto de Fisher. Para la comparación de las variables cuantitativas, se utilizó el test de la t de Student o U de Mann-Whitney, según si las variables seguían o no una distribución normal.

Las asociaciones entre la variable dependiente y las variables independientes se estimaron mediante la *odds ratio* (OR) con sus intervalos de confianza (IC) al 95%. Para conocer las variables predictoras de que un paciente que toma AVK presentase un INR fuera del rango terapéutico, y así descartar factores de confusión, se realizó un estudio multivariante, a través de un modelo de regresión logística múltiple por pasos sucesivos hacia adelante, incluyendo todas las variables independientes que en el análisis univariante tuvieron una $p < 0,1$. El análisis estadístico se efectuó mediante el paquete estadístico SPSS 18.0.

El estudio fue aprobado por los Comités de Ética Asistencial de los cuatro centros participantes (Código CEIC 20123008). El estudio (ALT-AVK-2012-01) fue clasificado por la Agencia Española del Medicamento y de Productos Sanitarios como Estudio Posautorización con otros diseños diferentes al de seguimiento prospectivo "EPA-OD". Todos los pacientes incluidos en el estudio firmaron un consentimiento informado.

Resultados

Se incluyeron en el estudio un total de 376 pacientes. La edad media fue de 76,8 (DE: 10,1) años. El 50,3% fueron mujeres y el 26,8% fueron obesos (IMC > 30). La descripción de las variables biodemográficas y de comorbilidad pueden verse en la Tabla 1. El 86,7% de los pacientes incluidos en el estudio presentaban fibrilación auricular (FA), que fue la principal indicación del tratamiento con AVK, y el 75,8% hipertensión arterial (HTA) (Tabla 1). La mayoría de los pacientes realizaban el control del tratamiento AVK en un CAP (68,4%) y al 75,5% se les asignó una prioridad de triaje del MAT de 1, 2 o 3 (Tabla 2).

El 60,4% (IC 95%: 55,3%-65,2%) de los pacientes en tratamiento con AVK que acudieron a los SUH presentaron un INR fuera de rango, 47,6% por encima y 52,4% por debajo. El análisis univariado mostró que los pacientes con INR fuera de rango con más frecuencia eran ingresados o mantenidos en observación (22% frente a 17,4%; $p = 0,02$). Además, los pacientes con INR fuera de rango presentaron una tendencia a ser más jóvenes (75,9 años frente a 78,0 años; $p = 0,052$), haber presentado como antecedente patológico un accidente vásculo-cerebral (AVC) (14,5% frente a 8%; $p = 0,058$), con más frecuencia se había producido desde el último control de INR un cambio en los medicamentos habituales por introducción o retirada (31,7% frente a 20,1%; $p = 0,06$) y eran portadores de válvula protésica (22% frente a 14,7%; $p = 0,08$). La depen-

Tabla 1. Características biodemográficas, de comorbilidad y antecedentes patológicos

	Total 376 (100%) n (%)	INR en rango 149 (39,6%) n (%)	INR fuera de rango 227 (60,4%) n (%)	Valor p
Variables biodemográficas				
Edad en años [media (DE)]	76,8 (10,1)	78 (8,7)	75,9 (10,9)	0,052
Sexo mujer	189 (50,3)	76 (51)	113 (49,8)	0,82
IMC valor en Kg/m ² [media (DE)]	27,8 (5,1)	27,4 (4,9)	28 (5,2)	0,28
IMC > 30 [n (%)]	99 (26,8)	38 (25,5)	61 (26,8)	0,84
Variables de comorbilidad				
Puntuación I. Barthel [media (DE)]	84,7 (22,5)	85,8 (22,5)	84 (26,2)	0,50
Puntuación I Chalon [media (DE)]	4,25 (2,1)	4,07 (1,9)	4,4 (2,2)	0,19
Dependencia grave	36 (9,6)	11 (7,4)	25 (11)	0,24
Comorbilidad grave	300 (79,8)	121 (81,2)	179 (78,8)	0,10
Polifarmacia	322 (85,6)	126 (84,5)	196 (86,3)	0,63
Ingresos < 1 año	165 (43,9)	55 (36,9)	110 (48,5)	0,28
Antecedentes patológicos				
Fibrilación auricular	326 (86,7)	133 (89,2)	193 (85)	0,23
Hipertensión arterial	285 (75,8)	114 (76,5)	171 (75,3)	0,79
Insuficiencia renal crónica	77 (20,5)	25 (16,8)	52 (22,9)	0,15
Anemia	59 (15,7)	26 (17,4)	33 (14,5)	0,45
Hipercolesterolemia	131 (34,8)	53 (35,5)	78 (34,3)	0,81
Insuficiencia cardiaca	170 (45,2)	67 (44,9)	103 (45,3)	0,93
Diabetes mellitus	119 (31,6)	49 (32,8)	70 (30,8)	0,67
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	91 (24,2)	36 (24,1)	55 (24,2)	0,98
Cardiopatía isquémica	83 (22,1)	26 (17,4)	57 (25,1)	0,08
Accidente cerebrovascular	45 (12)	12 (8)	33 (14,5)	0,058
Hipotiroidismo	30 (8)	12 (8)	18 (7,9)	0,96
Demencia	28 (7,4)	9 (6)	19 (8,3)	0,40
Depresión	36 (9,6)	15 (10)	21 (9,2)	0,79
Enolismo crónico	11 (2,9)	6 (4)	5 (2,2)	0,30
Tabaquismo	18 (4,8)	7 (4,6)	11 (4,8)	0,95

INR: *International Normalized Ratio*; IMC: índice de masa corporal.

Tabla 2. Variables relacionadas con las características de utilización de los antivitamina K y con la atención en urgencias

	Total N = 376 (100%) n (%)	INR en rango N = 149 (39,6%) n (%)	INR fuera de rango N = 227 (60,4%) n (%)	Valor p
Características utilización AVK				
Indicación				
Fibrilación auricular	326 (86,7)	133 (89,2)	193 (85)	0,23
Enfermedad tromboembólica venosa	40 (10,6)	16 (10,7)	24 (10,5)	0,96
Válvula protésica	72 (19,1)	22 (14,7)	50 (22,0)	0,08
Lugar control				
Centro de atención primaria	257 (68,4)	109 (73,1)	148 (65,1)	0,1
Clínica hemostasia	119 (31,6)	40 (26,8)	79 (34,8)	0,1
Duración tratamiento oral				
> 1 año	264 (74,6)	108 (72,4)	156 (68,7)	0,47
Media años [media (DE)]	6,2 (6,3)	6,7 (6,7)	5,9 (5,9)	0,21
Último control en menos de 12 días	182 (50,3)	73 (49,9)	109 (48,0)	0,89
Modificación tratamiento habitual				
Sí	102 (27,1)	30 (20,1)	72 (31,7)	0,06
Introducción fármacos	83 (22,1)	25 (16,7)	58 (25,5)	
Retirada fármacos	11 (2,9)	4 (2,6)	7 (3)	
Características atención en urgencias				
Nivel MAT				
1 + 2 + 3	289 (75,5)	107 (71,8)	176 (77,5)	0,18
4 + 5	92 (24,5)	42 (28,1)	50 (22)	
Destino desde primera visita				
Alta	187 (49,7)	87 (58,3)	100 (44)	0,02
Observación	113 (30,1)	36 (24,1)	77 (33,9)	
Ingreso	76 (20,2)	26 (17,4)	50 (22)	
Fallecimientos	0 (0)	0 (0)	0 (0)	

INR: *International Normalized Ratio*; MAT: Modelo Andorrano de Triaje.

dencia grave, la comorbilidad alta, la polimedicación, diferentes antecedentes patológicos, la indicación del tratamiento anticoagulante o el lugar donde se realiza el control no se asociaron significativamente con un INR fuera de rango (Tablas 1 y 2).

El análisis multivariado demostró que los cambios en los medicamentos habituales por introducción o retirada, con OR 1,6 (IC 95%: 1,02-2,79; p = 0,035), se asocian de forma independiente a la presencia de un INR fuera de rango en los pacientes que acuden a los SUH en tratamiento con AVK y que no consultan por complicaciones asociadas a dicho tratamiento.

Discusión

Los resultados del estudio ponen en evidencia, al igual que otros muchos trabajos tanto de España^{9,11-13} como de otros países europeos, que un porcentaje muy elevado de pacientes en tratamiento con AVK se encuentran fuera de rango. Sin embargo, este es el primer estudio que se realiza en el ámbito de los SUH y en nuestro entorno. Además, en nuestro caso, se incluyeron todos los pacientes en tratamiento con AVK, independientemente de su indicación, a diferencia de otros estudios en los que solo se incluyeron pacientes en los que la indicación fue la FA no valvular.

En la mayoría de los estudios, entre un 40% y un 60% de los pacientes se encuentran fuera de rango. En este estudio, el porcentaje fue del 60,4%. Es un hecho constatado que el INR fuera de rango es un potente predictor de complicaciones trombóticas y hemorrágicas¹⁴⁻¹⁷. Por lo tanto, la detección de estos pacientes en los SUH

mediante la realización de una determinación de INR permitiría iniciar medidas correctoras y preventivas.

Nuestro estudio, realizado en los SUH de cuatro hospitales, uno ubicado en Barcelona ciudad y los tres restantes en la provincia de Barcelona, analiza una muestra amplia de población, con un área de influencia de los cuatro hospitales participantes de 1.440.000 habitantes. No se han hallado diferencias en los resultados obtenidos entre los centros.

El hecho de incluir pacientes en una situación de práctica clínica cotidiana permite obtener datos en la "vida real", lo que les confiere un especial interés. Son diversos los estudios que constatan que los registros realizados en situaciones de práctica clínica obtienen mayor número de pacientes con INR fuera de rango¹⁴ que aquellos obtenidos en los controles de las consultas de atención primaria o consultas especializadas.

Para el análisis del INR, la mayoría de estudios determinan el tiempo de INR en rango o fuera de rango a partir de varias determinaciones. Para ello, se utilizan dos métodos: realizando un promedio del tiempo en rango a través de varios controles previos o bien utilizando el método descrito por Rosendaal *et al.*¹⁸. En la mayoría de los estudios se considera INR fuera de rango si está menos del 60-65% del tiempo en rango^{9,11,12}. En nuestro estudio, por sus características, se analizó una sola determinación del INR, la realizada al ingreso de los pacientes en el SUH.

Del total de los pacientes incluidos en el estudio, algo más de la mitad fueron mujeres, dato similar a otros estudios de nuestro entorno^{9,11,12} en los que el porcentaje de mujeres oscila entre el 42% y el 53%. La edad media de los pacientes fue de 76,8 años, también simi-

lar a la de otros estudios. La indicación mayoritaria para el tratamiento con AVK fue la FA no valvular con un 86,7% de los pacientes, en el 10,6% se indicó por enfermedad tromboembólica venosa y el 19,1% eran portadores de prótesis valvulares. La mayoría de los estudios de adecuación de tratamiento con AVK se centran en los pacientes con FA no valvular. El hecho de recoger todas las indicaciones de tratamiento con AVK nos permite constatar algunos datos de interés que seguidamente analizamos.

En cuanto a las diferentes variables asociadas al mal control del INR, los resultados son muy variables en los estudios españoles^{9,11,12}. Se señalan como factores coincidentes en ellos el sexo femenino y la edad en relación con los pacientes más jóvenes¹⁹⁻²². En nuestro estudio, estos y también aquellos con dependencia grave con más frecuencia tuvieron un INR fuera de rango.

Un elevado porcentaje de los pacientes con antecedentes de AVC se encontraba fuera de rango, con frecuencias cercanas a la significación estadística. Otros factores de riesgo tromboembólico incluidos en las escalas CHADS₂ o CHA₂DS₂-Vasc (la insuficiencia cardíaca -IC-, la -HTA- y la diabetes mellitus -DM-) también se presentaron más frecuentemente en los pacientes con INR fuera de rango. Diversos estudios también relacionan los parámetros que definen un mayor riesgo tromboembólico en las escalas CHADS₂ o CHA₂DS₂-Vasc, con un peor control del INR^{23,24}. Nos parece relevante que algunos de los factores que se relacionan con la necesidad de un mejor control del INR, como los factores relacionados con las escalas de riesgo tromboembólico (pacientes con antecedentes de HTA, IC, DM o AVC) o los pacientes portadores de una válvula protésica, son aquellos que presentan con más frecuencia un INR fuera de rango.

Los pacientes portadores de una válvula protésica constituyeron casi una quinta parte de la muestra. La mayoría de estos pacientes también estaba fuera de rango, aunque no alcanzó la significación estadística ($p = 0,08$). Nuestros pacientes realizaban los controles del INR en su CAP en la mayoría de los casos, con un porcentaje similar a los de otros estudios de españoles, sin que se apreciaran diferencias significativas entre los que realizaban el control en consulta especializada o en el CAP. Esto significa que desde la perspectiva del SUH, el lugar donde se realiza el control del INR es indiferente. Se observó una tendencia no significativa ($p = 0,06$) en relación entre los cambios en los tratamientos farmacológicos habituales desde el último control del INR y un INR fuera de rango. Este dato es concordante con las múltiples interferencias farmacológicas que presentan los AVK y no ha sido analizado en otros estudios españoles^{9,11,12}.

Finalmente, aquellos pacientes que precisaron ingreso u observación después de la atención inicial en los SUH, tuvieron con más frecuencia un INR fuera de rango, de forma significativa. Este hecho probablemente refleja una mayor gravedad de sus patologías y de la descompensación de las mismas. Sin embargo, la presencia de un INR fuera de rango, también podría haber

sido un factor que influyese en la decisión de observación o ingreso.

La única variable analizada que se asoció de forma independiente a la presencia de un INR fuera de rango fue la modificación en los tratamientos farmacológicos habituales desde el último control. Esta variable está en relación con las características de los AVK y su interacción con gran cantidad de fármacos.

Como fortalezas y limitaciones de nuestro estudio destacar que se trata de un estudio multicéntrico que incluye 4 hospitales de la ciudad de Barcelona y su provincia, con un área de influencia cercana al millón y medio de habitantes. A pesar de tratarse de centros con características diferentes entre sí (hospitales comarcales y hospital terciario de referencia), los resultados de los cuatro centros han sido homogéneos, sin diferencias significativas entre ellos. No solo se han evaluado los pacientes en tratamiento con AVK por FA no valvular, sino también aquellos con otras indicaciones, lo que ha permitido obtener datos de interés, como el de los de pacientes portadores de válvulas protésicas. La inclusión de los pacientes no ha sido consecutiva, pero se aseguró un criterio uniforme y objetivo en cada centro, y entre los diferentes centros. Esto, junto con la determinación de un solo valor del INR se puede interpretar como limitaciones del estudio, pero en contrapartida ha permitido acercarse a la situación de práctica clínica habitual. La principal limitación del estudio es que se realizó un muestreo de oportunidad para asegurar el control de la fiabilidad de los observadores y, por ello, se realizó el estudio en los días en los que el investigador desarrollaba su jornada laboral. Este tipo de muestreo condiciona que la representatividad de los pacientes incluidos sea escasa y restringida, lo que, a su vez, limita la validez externa del estudio. Sin embargo, el tamaño final de la muestra, y que, aun no conociendo su representatividad, los resultados obtenidos sean congruentes con los de estudios previos publicados en la literatura que recogen todos los casos consecutivos, sugieren una menor probabilidad de sesgo.

En cuanto a la aplicabilidad práctica, aparte de constatar que un porcentaje elevado de pacientes en tratamiento con AVK tienen controles fuera de rango, este estudio nos permite detectar aquellos factores que pueden ser predictores de un INR fuera de rango. En estos pacientes sería aconsejable realizar un control del mismo. La detección de estos pacientes con INR fuera de rango, aunque sea en una determinación puntual, permitirá adoptar las medidas de corrección y de prevención de posibles complicaciones trombóticas y/o hemorrágicas. Como líneas futuras de investigación sería de interés el seguimiento de los pacientes fuera de rango para valorar si persisten en situación de riesgo o por el contrario se consigue adecuar el INR. Por otra parte, sería interesante poder seguir a estos pacientes para determinar el impacto clínico de esta situación.

En conclusión, en nuestro estudio un elevado porcentaje de los pacientes en tratamiento con AVK, que acuden al SUH por cualquier patología no relacionada con complicaciones de dicho tratamiento, tienen un

INR fuera de rango terapéutico. En aquellos pacientes con modificaciones en el tratamiento habitual desde el último control sería recomendable la realización de un INR en los SUH.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de interés en relación al presente artículo.

Financiación

Los autores declaran la no existencia de financiación externa del presente artículo.

Responsabilidades éticas

El estudio fue aprobado por los Comités de Ética Asistencial de los cuatro centros participantes de la ciudad de Barcelona (Código CEIC 20123008): Hospital Universitario de Mollet, Hospital Universitari, Quirónsalud Hospital Universitario General de Cataluña, Parc Taulí Hospital Universitari y Hospital Clínic.

El estudio (ALT-AVK-2012-01) fue clasificado por la Agencia Española del Medicamento y de Productos Sanitarios como Estudio Posautorización con otros diseños diferentes al de seguimiento prospectivo "EPA-OD".

Todos los pacientes incluidos en el estudio firmaron un consentimiento informado.

Todos los autores han confirmado el mantenimiento de la confidencialidad y respeto de los derechos de los pacientes en el documento de responsabilidades del autor, acuerdo de publicación y cesión de los derechos a EMERGENCIAS.

Artículo no encargado por el Comité Editorial y con revisión externa por pares

Bibliografía

- Sutcliffe FA, MacNicol AD, Gibson GG. Aspects of anticoagulant action: a review of the pharmacology, metabolism and toxicology of warfarin and congeners. *Rev Drug Metab Drug Interact.* 1987;5:225-72.
- Greenblatt DJ, von Moltke LL. Interaction of warfarin with drugs, natural substances, and foods. *J Clin Pharmacol.* 2005;45:127-32.
- Witt DM, Delate T, Clark NP, Martell C, Tran T, Crowther M, et al. Twelve-month outcomes and predictors of very stable INR control in prevalent warfarin users. *J Thromb Haemost.* 2010;8:744-9.
- Platt AB, Localio AR, Brensinger CM, Cruess DG, Christie JD, Gross R, et al. Risk factors for nonadherence to warfarin: results from the IN-RANGE study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2008;17:853-60.
- Heneghan C, Ward A, Perera R, Bankhead C, Fuller A, Stevens R, et al. Self-monitoring of oral anticoagulation: systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Lancet.* 2012;379:322-34.
- Alonso-Coello P, Zhou Q, Guyatt G. Home-monitoring of oral anticoagulation vs. dabigatran. *Thromb Haemost.* 2012;108:647-53.
- 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;169:293-8.
- Ryan F, Byrne S, O'Shea S. Randomized controlled trial of supervised patient self-testing of warfarin therapy using an internet-based expert system. *J Thromb Haemost.* 2009;7:1284-90.
- 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;78:769-76.
- Nuevo González JA, Cano Ballesteros JC, Pintor Holguín E, Braun Sarro B, Visús Soler E, Sevillano Fernández JA. Exceso de anticoagulación oral: análisis desde un servicio de Urgencias. *Rev Clin Esp.* 2008;208:66-70.
- Anguita Sánchez M, Bertomeu V, Cequier A. Calidad de la anticoagulación con antagonistas de la vitamina K en España: prevalencia de mal control y factores Asociados. *Rev Esp Cardiol.* 2015;68:761-8.
- Cinza-Sanjurjo S, Rey-Aldana D, Gestal-Pereira E, Calvo-Gómez C. Evaluación del grado de anticoagulación de pacientes con fibrilación auricular en el ámbito de atención primaria de Galicia. Estudio AN-FAGAL. *Rev Esp Cardiol.* 2015;78:753-60.
- Roldán Rabadán I, Anguita Sánchez M, Marín F, Quesada MA, Camacho Siles J, Peinado R, et al. Tratamiento antiarrítmico actual de la fibrilación auricular no valvular en España. Datos del Registro FANTASIA. *Rev Esp Cardiol.* 2016;69:54-60.
- Piccini JP, Hellkamp AS, Lokhnygina Y, Patel MR, Harrell FE, Singer DE, et al. Relationship between time in therapeutic range and comparative treatment effect of rivaroxaban and warfarin: results from the ROCKET AF trial. *J Am Heart Assoc.* 2014;3:e000521.
- Hylek EM, Go AS, Chang Y, Jensvold NG, Henault LE, Selby JV, et al. Effect of intensity of oral anticoagulation on stroke severity and mortality in atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2003;349:1019-26.
- Samsa GP, Matchar DB. Relationship between test frequency and outcomes of anticoagulation; a literature review and commentary with implications for the design of randomized trials of patients self-management. *J Thromb Thrombolysis.* 2000;9:283-92.
- Wan Y, Heneghan C, Perera R, Roberts N, Hollowell J, Glasziou P, et al. Anticoagulation control and prediction adverse events in patients with atrial fibrillation. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2008;1:84-91.
- Rosendaal FR, Cannegieter SC, Van der Meer FJ, Briët E. A method to determine the optimal intensity of oral anticoagulant therapy. *Thromb Haemost.* 1993;69:236-9.
- Apostolakis S, Sullivan RM, Olshansky B, Lip GY. Factors affecting quality of anticoagulation control among patients with atrial fibrillation on warfarin. The SAME-TT2R2 score. *Chest.* 2013;144:1555-63.
- Penning-van Beest FJ, Geleijns JM, van Meegen E, Vermeer C, Rosendaal FR, Stricker BH. Lifestyle and diet as risk factors for overanticoagulation. *J Clin Epidemiol.* 2002;55:411-7.
- Rodríguez F, Hong C, Chang Y, Oertel LB, Singer DE, Green AR, et al. Limited English Proficient Patients and Time Spent in Therapeutic Range in a Warfarin Anticoagulation Clinic. *J Am Heart Assoc.* 2013;2:e000170.
- Choi J, Damaraju CV, Mills R, Wiloose P, Fields L, Schein J, et al. Impact of comorbidities on time in therapeutic range in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2012;59(13s1):E1855.
- Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boechler M, Rich MW, Radford MJ. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA.* 2001;285:2864-70.
- Lip GY, Nieuwlaar R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the Euro Heart Survey on atrial fibrillation. *Chest.* 2010;137:263-72.