

Bárbara Menéndez Jándula

Autocontrol del tratamiento anticoagulante oral: experiencia en Aragón

Departamento
Medicina, Psiquiatría y Dermatología

Director/es
García Erce, José Antonio
Larrad Mur, Luis

<http://zaguan.unizar.es/collection/Tesis>



Reconocimiento – NoComercial – SinObraDerivada (by-nc-nd): No se permite un uso comercial de la obra original ni la generación de obras derivadas.

© Universidad de Zaragoza
Servicio de Publicaciones

ISSN 2254-7606



Universidad
Zaragoza

Tesis Doctoral

AUTOCONTROL DEL TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE ORAL: EXPERIENCIA EN ARAGÓN

Autor

Bárbara Menéndez Jándula

Director/es

García Erce, José Antonio
Larrad Mur, Luis

UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA
Medicina, Psiquiatría y Dermatología

2017



Universidad
Zaragoza

Tesis Doctoral

Autocontrol del tratamiento anticoagulante oral.
Experiencia en Aragón

Autor

Bárbara Menéndez Jándula

Director

Jose Antonio Garcia Erce

Tutor

Luis Larrad Mur

Departamento de Medicina
2016

Dedicatoria

*A mi familia que me ha acompañado y
animado durante todo el camino*

Agradecimientos

A mi tutor y director de tesis por toda la labor que les ha ocasionado este trabajo.

Al Dr Adams T Rosey su equipo que desinteresadamente han colaborado facilitando una herramienta excepcional para el calculo del TRT.

Agradecimiento especial a Daniel Bordonaba técnico en bioestadística del IACS por sus sabios consejos y orientación en el cálculo de resultados.

A Clara Zazo Cebollero por su inestimable ayuda recopilando datos

A Jose Ignacio Gasàr Escayola por ser además de un buen jefe un buen amigo

Al Dr. Garcia Encabo porque sin su innovadora mentalidad nada de este proyecto hubiera sido posible

A todos los equipos sanitarios que han apostado por el autocontrol del paciente y muy especialmente al equipo de enfermería del Servicio de Hematología del Hospital de San Jorge (Huesca), porque además de realizar una brillante encuesta, tiene un trato exquisito para el paciente.

A la Asociación de pacientes Anticoagulados de Aragón (ASANAR) por su colaboración y contribución constante al proyecto.

Sumario de contenidos

Dedicatoria	1
Agradecimientos	2
Sumario de contenidos	3
Abreviaturas	7
Listado de tablas	10
Listado de Figuras	12
Resumen	15
Abstrac	20
Conflicto de intereses	24

I. Introducción

<i>I.a. Tratamiento Anticoagulante Oral clásico, características</i>	25
<i>I.b. Control del TAO. Organización asistencial del control</i>	27
<i>I.c. Complicaciones Asociadas al Tratamiento</i>	32
1. c.1. Complicaciones trombóticas.....	34
1. c.2. Complicaciones hemorrágicas.....	39
<i>I.d. Point of care instruments (POCs)</i>	47
1. d.1. Evolución tecnológica en coagulometría portátil.....	47
1. d.2. Rendimiento de los coagulómetros.....	49
1. d.3. Imprecisión o variabilidad de la INR.....	55
1. d.4. Estandarización de los coagulómetros portátiles.....	60
1. d.4.1. Calibración de los coagulómetros portátiles.....	61
1. d.4.2. Control de calidad.....	64

i.e. <i>Principales datos históricos del autocontrol</i>	68
i.f. <i>Autocontrol. Perspectiva internacional</i>	69
1. f.1. Organización del autocontrol en EEUU.....	70
1. f.2. Organización del autocontrol en Alemania.....	72
1. f.3. Organización del autocontrol en el Reino Unido.....	74
1. f.4. Organización del autocontrol en España.....	75
i. g. <i>Principales ensayos clínicos</i>	80
i.g.1. Consideraciones generales.....	80
1. g.1.1. Eficacia del autoanálisis.....	82
1. g.1.2. Eficacia del autocontrol.....	82
1. g.1.3. Comparación del autoanálisis y autocontrol.....	83
1. g.1.4. Resultados clínicos.....	83
i.g.2. Principales estudios.....	84
1. g.2.1. Estudios observacionales.....	84
1. g.2.2. Ensayos aleatorios controlados.....	86
1. g.2.3. Revisiones sistemáticas y metanálisis.....	87
i.g.3. Resultados de la revisión.....	91
1. g.3.1. Principales resultados clínicos.....	92
1. g.3.1.1. Eventos hemorrágicos.....	96
1. g.3.1.2. Eventos trombóticos.....	96
1. g.3.1.3. Mortalidad.....	99
1. g.3.2. Calidad del control. Tiempo en rango terapéutico.....	101
1. g.3.3. Beneficio del autocontrol del TAO para el paciente....	105
1. g.3.4. Perspectiva de los profesionales de salud.....	110
1. g.3.5. Barreras centradas en el paciente.....	112

1. g.3.6. Selección de pacientes.....	118
1. g.3.7. Formación y entrenamiento de los pacientes.....	122
1. g.3.8. Formación y entrenamiento de los profesionales.....	126
1. g.3.9. Punto de vista económico.....	127
1. g.3.9.1. Eficiencia del autocontrol.....	130
I. h. <i>El autocontrol en Aragón</i>	135
I. i. <i>Contexto Actual</i>	140
II. Justificación.....	143
III. Hipótesis.....	145
IV. Objetivos.....	146
<i>Objetivos principales</i>	
<i>Objetivos específicos</i>	
V. Material y métodos.....	147
V.a. <i>Tipo de estudio</i>	147
V.b. <i>Fases del estudio</i>	147
V.c. <i>Población del estudio</i>	149
V.d. <i>Selección de pacientes</i>	150
V.e. <i>Aspectos éticos</i>	151
V.f. <i>Entrenamiento o formación en autocontrol</i>	151
V.g. <i>Definición de variables</i>	160
V.g.1. <i>Seguimiento analítico</i>	
V.g.2. <i>Seguimiento clínico</i>	
V.h. <i>Adquisición de datos</i>	162
V.i. <i>Análisis estadístico</i>	164

VI.	Resultados.....	165
	VI.a. <i>Pacientes y seguimiento.....</i>	165
	VI.b. <i>Seguridad: Complicaciones y mortalidad.....</i>	177
	VI.b.1. <i>Mortalidad.....</i>	177
	VI.b.2. <i>Complicaciones tromboembólicas.....</i>	186
	VI.b.3. <i>Complicaciones hemorrágicas.....</i>	192
	VI.b.4. <i>Seguridad en general.....</i>	198
	VI.c. <i>Calidad del control.....</i>	200
	VI.d. <i>Comparación con el control rutinario y ACODS.....</i>	208
VII.	Discusión.....	214
VIII.	Conclusiones.....	236
IX.	Bibliografía.....	242

ANEXOS

Anexo I. Términos relacionados con la validación de métodos analíticos

Anexo II. Características de los estudios incluidos en la revisión bibliográfica

Anexo III. Resultados de TRT de los principales estudios

Anexo IV. Evolución del Tiempo en Rango Terapéutico (TRT) en función de la enfermedad de base.

Anexo V. Encuesta de satisfacción del paciente en Autocontrol. Servicio de Hematología. Hospital de San Jorge. Huesca

Abreviaturas

AAS: Ácido Acetil Salicílico

ACOA: Alternative Control of Oral Anticoagulant treatment

ACODs: Anticoagulantes Orales Directos

AE: Atención Especializada

AEMPS: Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios

AINES: Anti Inflamatorios No Esteroideos

AIT: Accidente Isquémico Transitorio

AP: Atención Primaria

APOE Epsilon II: Apolipoproteína E Epsilon II

ASA: Association of Self-management of Anticoagulation

ATIII: Antitrombina III

AVAC: Asociación Valenciana de AntiCoagulados

AVAC: Años de Vida Ajustados por Calidad

AVC: Accidente Vascular Cerebral

AVK: Antagonistas de la vitamina K

CE: Comité Europeo

CEE: Comunidad Económica Europea

CEN: European Committee for Standardization

CLIA: Clinical Laboratory Improvement Act

CLSI: Clinical and Laboratory Standards Institute

CMS: Centros de Servicios de Medicare™ y Medicaid™

CV: Coeficiente de variación o variabilidad

DT: Desviación Típica

ECAA: European Concerted Action on Anticoagulation

ECAT: External Quality Control of diagnostic Assays and Test Foundation

FEASAN: Federación de Asociaciones de Anticoagulados

HDA: Hemorragia Digestiva Alta

HDB: Hemorragia Digestiva Baja

HIC: Hemorragia Intra Craneal

HTA: Hipertensión Arterial

IACS: Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud

IAM: Infarto Agudo de Miocardio

IC: Intervalo de confianza

ICS: Institut Catalá de la Salut

IDFT: Independent Diagnostic Testing Facility

INR: International Normalized Ratio, Ratio Internacional Normalizada

ICSH: International Council of Standardization in Hematology

IKA: National Social Insurance Institution

ISI: Índice de Sensibilidad Internacional

ISTH: International Society on Thrombosis and Hemostasis

ISO

LI: Limite Inferior

LS: Limite Superior

MAE: Médico de Atención Especializada

MAP: Médico de Atención Primaria

MNPT: Tiempo de Protrombina Normal Medio

NA: National Marine Insurance Institution

NHS: National Health Service

NICE: Instituto Nacional de la Salud y Excelencia Clínica (británico)

NPT: Near Patient Testing

OMS: Organización Mundial de la Salud

OR: Odds ratio

PMS: Patient Self Management

POC: Point Of Care instruments

POCT: Point Of Care Testing

PST: Patient Self Testing

RMN: Resonancia Magnética Nuclear

SAFP: Síndrome Antifosfolípido Primario

SEIQoL: Schedule for the Evaluation of Individual Quality of Life

TAC: Tomografía Axial Computerizada

TAO: Tratamiento Anticoagulante Oral

TAS: Thrombolytic Assessment System

TC: Technical Committee

TEP: Tromboembolismo Pulmonar

TP: Tiempo de Protrombina

TPp: Tiempo de Protrombina del paciente

TRT: Tiempo en Rango Terapéutico

TVP: Trombosis Venosa Profunda

UK NEQAS: United Kingdom National External Quality Assessment Service

USA: Estados Unidos de América

UTA: Unidad de Tratamiento Anticoagulante

VA: Veteran Affairs

Listado de Tablas

Tabla 1. Modelos organizativos de control del TAO

Tabla 2. Incidencia de complicaciones según el modelo asistencial

Tabla 3. Medidas para reducir el riesgo de sangrado

Tabla 4. Principales dispositivos de coagulometría portátil

Tabla 5. Primeras evidencias científicas en autocontrol del TAO

Tabla 6. Financiación del autocontrol en España y otros países

Tabla 7. Financiación del autocontrol en los países de la CEE

Tabla 8. Características principales de los estudios incluidos en la revisión bibliográfica

Tabla 9. Resultados clínicos y calidad del control. Principales estudios

Tabla 10. Porcentaje de INRs en rango y TRT

Tabla 11. “Beneficios no medibles” del autocontrol

Tabla 12. Reclutamiento promedio y tasa de abandono del grupo de autocontrol

Tabla 13. Principales causas de falta de participación del estudio ACOA

Tabla 14. Causas de abandono del estudio ACOA

Tabla 15. Medidas del efecto y eficiencia del autocontrol del TAO.

Tabla 16. Características de los pacientes incluidos.

Tabla 17. Edades por grupos diagnósticos.

Tabla 18. Medias de edad por Sector Sanitario

Tabla 19. Medianas de seguimiento agrupadas

Tabla 20. Abandonos y causas

Tabla 21. Características de los pacientes a los que se realizó descarga del coagulómetro (*Seguimiento analítico*).

Tabla 22. Distribución de pacientes y descargas por Sectores Sanitarios

- Tabla 23. Abandono y causas en los pacientes sin seguimiento analítico
- Tabla 24. Análisis del riesgo de mortalidad
- Tabla 25. Función de supervivencia (Regresión de Cox)
- Tabla 26. Análisis de mortalidad por subgrupos
- Tabla 27. Eventos tromboembólicos y hemorrágicos
- Tabla 28. Tiempo en Rango Terapéutico por grupos diagnósticos.
- Tabla 29. Análisis del TRT en distintos momentos en función del rango asignado.
- Tabla 30. Eficacia del control en función del rango terapéutico asignado.
- Tabla 31. Características de los pacientes agrupadas por calidad del control.
- Tabla 32. Características de los pacientes que abandonaron autocontrol.
- Tabla 33. Factor autocontrol asociado a la presencia de hemorragia trombosis y mortalidad
- Tabla 34. Comparación con los principales estudios en anticoagulación oral.

Listado de figuras

Figura 1. Gráfico de comparación. Eventos tromboembólicos

Figura 2. Eventos tromboembólicos. Comparación por grupos

Figura 3. Gráfico de comparación. Mortalidad

Figura 4. Diario del paciente en TAO con un rango terapéutico asignado entre 2,5-3,5

Figura 5. Diario del paciente en TAO con un rango terapéutico asignado entre 2-3

Figura 6. Páginas del Diario del paciente en TAO

Figura 7. Algoritmo de dosificación para pacientes con rango terapéutico establecido entre 2-3

Figura 8. Dosis de Sintrom 4mg. Niveles del 1 al 28

Figura 9. Dosis de Sintrom 4mg. Niveles del 29 al 54

Figura 10. Dosis de Sintrom 1mg. Niveles del A al Q

Figura 11. Portada del block de Material adhesivo para autocontrol del TAO

Figura 12. Algoritmo de dosificación del block de Material adhesivo para pacientes con rango terapéutico asignado entre 2-3.

Figura 13. Algoritmo de dosificación del block de Material adhesivo para pacientes con rango terapéutico asignado entre 2,5-3,5.

Figura 14. Dosis de Sintrom 4mg. Niveles del 1 al 14. Block de Material adhesivo para autocontrol del TAO

Figura 15. Dosis de Sintrom 4mg. Niveles del 15 al 28. Block de Material adhesivo para autocontrol del TAO

Figura 16. Ejemplo de las pegatinas con distinta proporción de tratamiento

Figura 17. Distribución de pacientes por Sectores Sanitarios.

Figura 18. Medias de edad por Sector Sanitario.

Figura 19. Gráfico de seguimiento por grupos.

Figura 20. Distribución de descargas por Sectores Sanitarios.

Figura 21. Curvas de supervivencia estimada

Figura 22. Curvas de supervivencia usando Regresión de Cox.

Figura 23. Curvas de Supervivencia estimada (Regresión de Cox) para los pacientes con seguimiento analítico en función de la edad.

Figura 24. Distribución de mortalidad en función del tiempo en seguimiento

Figura 25. Curva de Supervivencia para eventos tromboembólicos en mayores de 60 años.

Figura 26. Distribución de complicaciones tromboembólicas por edad y sexo.

Figura 27. Distribución de Supervivencia para complicaciones trombóticas en mayores de 60 años.

Figura 26. Distribución de supervivencia para complicaciones trombóticas en pacientes que no se realizó seguimiento analítico.

Figura 28. Distribución de Supervivencia para complicaciones trombóticas en función del rango terapéutico asignado

Figura 29. Distribución de eventos tromboembólicos en función del tiempo en seguimiento

Figura 30. Distribución de Supervivencia para complicaciones hemorrágicas en mayores de 60 años

Figura 31. Distribución de eventos hemorrágicos en función del tiempo en seguimiento

Figura 32. Curva de Supervivencia para eventos hemorrágicos en mayores de 60 años

Figura 33. Distribución de complicaciones por franjas de edad

Figura 34. Correlación entre TRT y % de INRs en rango

Figura 35. Grado de cumplimiento de los pacientes con TRT inferior a 60%.

Figura 36. Curvas de Supervivencia. Seguridad en pacientes con y sin autocontrol

Resumen

Introducción:

Los anticoagulantes orales son un grupo de medicamentos indicados en pacientes susceptibles de sufrir complicaciones tromboembólicas para prevenir la aparición de las mismas. La principal limitación de los anticoagulantes orales clásicos tipo dicumarínicos o antagonistas de la vitamina K (AVK) es que su efecto es variable, por lo que es necesario realizar controles analíticos periódicos a los pacientes.

El parámetro analizado en dichos controles, es la INR (Ratio Internacional Normalizada). La INR debe de hallarse dentro de unos valores internacionalmente establecidos, a los que denominamos intervalo o rango terapéutico, con el fin de de obtener el máximo beneficio terapéutico con el menor riesgo hemorrágico.

La monitorización clásica o control rutinario de la INR requiere que el paciente se desplace a un centro sanitario para realizarse el análisis y ajuste de dosis. Una alternativa al control clásico es el autocontrol del tratamiento anticoagulante oral (TAO), que consiste en que el paciente, tras una adecuada formación, realice los controles analíticos y el ajuste de dosis, el mismo.

El autocontrol del paciente ha demostrado ser beneficioso en distintas patologías como la diabetes, el asma o la hipertensión arterial .La aparición de los coagulómetros portátiles a principios de los años 90, hizo posible su aplicación para este fin en pacientes que recibían TAO.

Respecto al modelo de control clásico, el autocontrol del TAO ha demostrado además de numerosos beneficios (reduce el absentismo laboral, evita desplazamientos, mejora la calidad de vida, etc.), reducir las complicaciones

asociadas al tratamiento. Existe evidencia científica suficiente como para afirmar que el autocontrol del TAO es el modelo de control más eficaz. Sin embargo existe escasa literatura sobre experiencia clínica real, es decir, fuera del ámbito de ensayos clínicos y seguimientos superiores a 2-3 años.

En el año 2007 la Dirección General de Planificación y Aseguramiento del Gobierno de Aragón puso en marcha el “Proyecto para mejorar la accesibilidad de los pacientes al control del TAO en Aragón” (1) con dos objetivos: mejorar la descentralización del control del TAO en las áreas sanitarias en las que era deficitaria e incluir a pacientes en autocontrol del TAO.

Material y Métodos

Entre Julio de 2009 y Marzo de 2012 fueron incluidos más de 800 pacientes en autocontrol del TAO. Utilizando los datos de los pacientes incluidos, a los que se les realizó seguimiento hasta Julio de 2014 (5 años), realizamos un estudio de cohortes prospectivas para evaluar la efectividad o calidad del control a largo plazo y la seguridad del mismo en distintos subgrupos de pacientes.

Los datos analíticos fueron obtenidos de los dispositivos de coagulometría portátil y los datos demográficos y clínicos de los cuadernos de recogida de datos así como del visor Historia Clínica Electrónica.

Para evaluar la **efectividad** del autocontrol del TAO para mantener a los pacientes dentro del rango asignado, se analizaron los resultados de las INRs procedentes de los coagulómetros portátiles descargados en el programa específico proporcionado por el fabricante (*Seguimiento analítico*). El porcentaje de INRs dentro de rango y el porcentaje de tiempo que el paciente

permanecía en el rango terapéutico, fueron asignados como variables principales para evaluar dicha efectividad.

Para evaluar la **seguridad** del autocontrol del TAO, se calculó la incidencia de complicaciones tromboembólicas y hemorrágicas y la mortalidad durante el periodo de seguimiento que finalizó en Junio de 2014(*Seguimiento Clínico*).

Finalmente, nuestros datos, en cuanto a seguridad y efectividad, fueron comparados con el control habitual y ACODs mediante revisión de la literatura.

Resultados

Pacientes y seguimiento:

Entre Julio de 2009 y Junio de 2014 fueron incluidos y analizados 808 pacientes en autocontrol del TAO procedentes de Aragón (2441,93 pacientes - año), la mediana de seguimiento fue 3,29 años (rango 0–4,98 años).

Se realizó seguimiento analítico a 476 pacientes (59%) y seguimiento clínico a 804(95%). La media de edad en el momento del entrenamiento fue 61.8 años (rango 17–92). La edad de las mujeres participantes (38.2%) fue superior a la de los hombres y estadísticamente significativa (media 63,3 vs 61 años).

Seguimiento clínico (Seguridad)

La mortalidad por cualquier causa fue de 2.4 por 100 pacientes-año y la media de tiempo hasta el evento 21,7 meses. El TRT fue inferior y la diferencia estadísticamente significativa para los pacientes que fallecieron (media 63,3 vs 70,4). La mayor parte (34 de 59) de fallecimientos ocurrieron durante los 2 primeros años de seguimiento. La tasa de eventos tromboembólicos fue 0.94 y la media de tiempo hasta el evento de 20,6 meses. La tasa de incidencia de hemorragias mayores fue 0.45 por 100 pacientes-año.

La incidencia de complicaciones trombóticas y hemorrágicas fue independiente de la indicación, sexo y calidad del control, Las complicaciones (hemorragias mayores, trombosis y muertes) fueron más frecuentes durante los 2 primeros años de seguimiento. La edad de los pacientes que sufrieron complicaciones fue superior y estadísticamente significativa. El análisis de las complicaciones en los pacientes que abandonaron el autocontrol durante el periodo de seguimiento mostró mayor incidencia y media de tiempo hasta el evento. A diferencia de los pacientes que realizaba autocontrol, en este grupo, la mayor parte de las complicaciones se producían después de 2 años.

Seguimiento analítico

En total se analizaron 49982 INRs obtenidas de un total de 385.573,05 días totales de seguimiento.

La mediana de TRT fue 71,5 RI100 y la de % de INRs en rango 67,5 RI100. El TRT fue superior en hombres (mediana 72,6 vs 70,6; p -valor $< 0,026$) y en pacientes con rango terapéutico asignado 2-3(73,8% vs 66,1% para 2,5-3,5 y 70% para otros; p -valor $< 0,001$). El TRT fue inferior en pacientes con válvulas mecánicas cardiacas, especialmente a partir de los 90 días, e independientemente de la edad

La calidad del control aumentaba con el tiempo en seguimiento pero sólo se encontraron diferencias estadísticamente significativas cuando se comparaban los TRT calculados en los primeros 30 días con los calculados a los 90, 180 y 365 días.

Conclusiones

Los resultados de efectividad y seguridad obtenidos de los pacientes en autocontrol del TAO de nuestra cohorte son semejantes a los mostrados en estudios previos y muestran que el autocontrol en pacientes correctamente entrenados es efectivo y seguro a largo plazo en el entorno real y en distintos subgrupos clínicos. Incluso, sin el seguimiento analítico y clínico previsto.

Abstrac

Introduction:

Oral anticoagulant drugs are prescribed for several conditions with high risk of thrombosis. Because the main limitation of this treatment is a variable effect, periodic controls are necessary.

Dose adjustment of therapy involves a blood test of clotting (international normalized ratio, INR) to maintain this within a narrow therapeutic range. Underdosing of anticoagulation therapy (values below 2-2.5) increases the risk of thromboembolism, while overdosing (values above 3-3.5) increases the risk of bleeding events. In the daily practice, the INR is monthly monitored when the patient is within the therapeutic range and more frequently when it is not.

Patient self-management (PSM) has proved beneficial in various diseases such as diabetes, asthma or hypertension. The emergence of portable coagulometers early 90s, made possible its application in patients receiving oral anticoagulant therapy (OAT).

On the basis of classic model, PSM of OAT has been shown to reduce the complications associated with treatment. There is enough scientific evidence to say that the self is the model of TAO most effective control, however there is little literature on real clinical experience, outside the scope of clinical trials and long time follow-up.

Material and methods:

Between July 2009 and March 2012, more than 800 patients were trained for PSM of OAT and were followed until July 2014 (5 years). Using data from a regional wide, prospective cohort study in Aragon, we assessed overall long-term efficacy and safety of PSM in different patients subgroups.

The analytical data were obtained from the coagulometers devices and demographic and clinical data from the data collection notebooks and viewfinder Electronic Health Record.

Quality of treatment (efficacy) was evaluated calculating percentage of INRs in therapeutic range (%INRs) and Time in Therapeutic Range (TTR), *analytic follow-up*. Safety of PSM was established analyzing the incidence of hemorrhagic and thromboembolic complications and mortality, *clinic follow-up*.

Results of efficacy and safety were compared with previous published results.

Results:

Patients and follow-up: Data of 808 patients (2441.93 patient-years) were analyzed. 332 patients were lost to analytic follow-up and 8 patients were lost to clinical follow-up. A total of 49982 INRs were analyzed, obtained of 385.573,05 total days of follow-up, median follow-up was 3.29 years (range 0–4.98 years). Median age at the time of training was 61.8 years (range 17–92). The age of the participating women (38.2%) was higher than that of men and statistically significant (mean 63.3 vs. 61 years).

Clinical follow-up (safety): All-cause mortality was 2.4 per 100 patient-years and mean time to event 21.7 months. The TRT was lower and statistically significant difference for patients who died (mean 63.3 vs. 70.4) was observed.

The rate of thromboembolic events was 0.94 (0.2–0.6) and the average time to event was 20.6 months. Major bleeding was observed in 0.45 per 100 patient-years. The incidence of thrombotic and bleeding complications was independent of indication, gender and quality control. Major bleeding, thrombosis and deaths were more frequent during the first 2 years of follow-up. The age of patients who suffered complications was higher and statistically significant.

Analysis of complications in patients who dropped out during the period of self-monitoring showed higher incidence and mean time to the event. In this group, most of the complications occurred after 2 years.

Analytical follow-up (efficacy): Median TTR was 71,5% and median %INR in range 67,5. Median TTR was statistically higher in men (72,6 vs. 70,6), $p = 0,026$, and patients with therapeutic range 2-3 (73,75 vs. 66,1 for 2,5-3,5 y 70 for others), $p < ,0001$, Median TRT was lower in patients with mechanical heart valve, especially after 90 days.

Quality control increased and variability decreased over time. Statistically significant differences were found when the TRT calculated in the first 30 days was compared with 90, 180 and 365 days TTR calculated.

Conclusions:

Efficacy and safety of PSM is comparable to standard care and new oral anticoagulants. The results of effectiveness and safety obtained from patients in self-management of TAO in our cohort are similar to those shown in previous studies

PSM of properly trained patients is effective and safe in a long-term real-life setting specially in more frequently clinical subgroups. Although related complications are rare, it is important to properly monitoring to improve patient safety.

Conflicto de intereses

La autora de este trabajo, así como los colaboradores, declaran no presentar ningún conflicto de intereses directos.

Indirectamente, ha participado en distintas reuniones, charlas, simposios y otros foros científicos, por su experiencia en autocontrol, remunerados por Roche Diagnostic, S.L. sin que este hecho haya influido en el análisis de resultados, ni redacción de la presente tesis.

I. Introducción

I.a. Tratamiento Anticoagulante Oral clásico características

En la actualidad en los países desarrollados las enfermedades cardiovasculares y la enfermedad tromboembólica son la principal causa de mortalidad. El número de pacientes que precisa tratamiento anticoagulante oral para prevenir la aparición de complicaciones tromboembólicas en distintas patologías, ha aumentado notablemente en las dos últimas décadas.

Durante los últimos cinco años han surgido nuevos fármacos orales con acción anticoagulante inicialmente denominados Nuevos Anticoagulantes Orales (NACOS) y posteriormente Anticoagulantes Orales de Acción Directa (ACODS). Aunque a diferencia del tratamiento anticoagulante oral clásico (TAO) estos medicamentos no precisan monitorización, sus indicaciones no son equivalentes y se limitan prácticamente a la prevención de complicaciones tromboembólicas en pacientes con fibrilación auricular. A pesar de los ACODS y dependiendo de la fuente, la prevalencia de pacientes que reciben TAO varía entre 1,2% de la población a principios del año 2000 hasta un 3-4% en los últimos años (2,3).

En Aragón, la prevalencia actual de pacientes que precisa este tratamiento es muy superior a la esperada para entonces en la primera década del año 2000, en gran parte debido al envejecimiento de la población.

Respecto a otros tratamientos crónicos, el TAO se diferencia en que tiene un efecto variable dependiendo de diversos factores; este hecho obliga a la monitorización periódica del mismo para realizar ajustes en la dosis y evitar

complicaciones relacionadas con la infra dosificación (generalmente trombóticas) y sobredosificación (generalmente hemorrágicas).

Su efecto o “intensidad de anticoagulación”, que se monitoriza mediante la medición de la INR (*International Normalized Ratio o Ratio Internacional Normalizada*), se establece al inicio del tratamiento en función de la patología del paciente y debe de hallarse entre unos límites que denominamos rango o margen terapéutico. Los márgenes terapéuticos más frecuentes establecidos en la actualidad son: entre 2-3 y entre 2,5-3,5.

El porcentaje de valores de INR dentro de ese rango o margen, pero sobre todo el tiempo que el paciente permanece en él, son los principales determinantes de la incidencia de complicaciones relacionadas con el tratamiento. El grado de variabilidad de los valores de INR determina un aumento de las complicaciones relacionadas con el tratamiento y la mortalidad (4-6).

Las diferencias en la prevalencia de complicaciones asociadas al TAO, reportada en los distintos estudios, se deben a varios factores que impiden la extrapolación de los datos a la vida real. En general, la prevalencia de complicaciones hemorrágicas asociadas al tratamiento es superior a la de las trombóticas y la mortalidad de las mismas también.

Podríamos resumir las características del TAO:

- Dosis diaria muy variable a nivel individual.
- Escasa separación entre dosis insuficiente y excesiva (márgenes habituales establecidos 2-3, 2.5-3.5).
- Interferencia por otros fármacos.
- Interferencia por cambios en la dieta.

- Posibilidad de complicaciones hemorrágicas o trombóticas a pesar de un control correcto.

I.b. Control del TAO. Organización asistencial del control

No existe evidencia científica sobre la periodicidad con la que debe de controlarse a los pacientes que reciben TAO (generalmente nunca más de 6 semanas). Sin embargo, distintos estudios han demostrado que al aumentar la frecuencia de los mismos, la incidencia de complicaciones relacionadas y la mortalidad, disminuye de forma significativa. Los beneficios asociados a aumentar la frecuencia de los controles, se deben principalmente a un mayor porcentaje de valores de la INR dentro de los límites o valores recomendados para cada patología.

Durante muchos años los Servicios Hospitalarios de Hematología y Hemoterapia han sido los únicos encargados de realizar tales controles y el ajuste de dosis. En los últimos 12 años y debido a la presión asistencial, en España, el control del TAO se ha ido descentralizando y aunque aún no se han alcanzado las cifras esperadas, actualmente más del 50% de pacientes de Aragón se controla (extracción, determinación de INR y ajuste de dosis) en su Centro de Salud.

Ese aumento de la presión asistencial se ha debido a diversos factores: como el aumento de la supervivencia, el envejecimiento poblacional y la mayor prevalencia de la fibrilación auricular (principal indicación de TAO).

La prevalencia de fibrilación auricular en la población general española mayor de 40 años es elevada (4,4%) y se incrementa exponencialmente a partir de los

60 años, hasta alcanzar una prevalencia media de 17,7% (14,1-21,3) en mayores de 80 (7).

Desde finales de los años 90 y gracias a la aparición de coagulómetros portátiles, *point-of-care instruments* (POC), el control del paciente en TAO puede realizarse siguiendo distintos modelos organizativos que figuran en la Tabla 1.

Lugar de extracción de muestra	Control analítico	Dosificación
Centro Hospitalario	Vena	MEP
	Capilar	MEP
Centro de Salud	Vena	MEP
	Capilar	MAP
	Capilar	MEP
Domicilio	Vena	MEP
	Capilar	MAP
	Capilar	MEP/MAP*
	Capilar	Paciente ^

Tabla 1. Modelos organizativos de control del TAO. Médico de Atención Especializada (MEP), Médico de Atención Primaria (MAP). * Hace referencia al autoanálisis (el paciente sólo realiza control analítico). ^ Hace referencia al autocontrol (el paciente realiza el control analítico y la dosificación).

- Control Hospitalario en las Unidades de Control del TAO:

El paciente acude al hospital para realizarse la extracción venosa o capilar.

La organización de los controles realizados a los pacientes en TAO varía

dependiendo de cada centro hospitalario. El hematólogo controla el proceso analítico y clínico.

- Control por un modelo mixto en Atención Primaria – Atención Especializada
El paciente acude a pincharse al Centro de Atención Primaria, la extracción puede ser venosa o capilar. Cuando es venosa los tubos se remiten al laboratorio de referencia en el Hospital (control analítico) y el resultado analítico junto con la dosificación es remitido horas después a los Centros de Atención Primaria, vía fax, correo electrónico o valija después de que el hematólogo realice el ajuste de dosis. En algunos sectores sanitarios, sobre todo Zaragoza II es el modelo mayoritario. El inconveniente de este sistema es la incomodidad que supone para el paciente la extracción venosa y el acudir al centro 2 veces por cada determinación.

En algunos sectores la punción es capilar, en esos casos y como primaria y especializada no comparten el mismo sistema informático para gestionar el TAO (excepto en el Sector de Barbastro), los resultados se anotan a mano y se remiten por fax al Servicio de Hematología del Hospital de referencia.

Actualmente, el Servicio Aragonés de Salud trabaja para adecuar los programas informáticos y posibilitar que el control analítico en el Centro de Salud sea capilar y que el hematologo que realiza el ajuste de dosis reciba solamente el resultado. La adecuación de los sistemas informáticos permitirá mejorar la colaboración entre Atención Primaria (AP) y Atención Especializada (AE), disponer de una única bases de datos, comun a los dos niveles de asistencia, centralizar la información y mejorar la asistencia al paciente.

- Control por MAP en el Centro de Salud: En el centro sanitario se realiza la determinación de la INR mediante coagulómetros portátiles y el ajuste de dosis. Cuando los profesionales del centro ofertan este servicio o control, suele ser el preferido por el paciente porque evita la espera y que este tenga que acudir horas después a recoger la hoja con la dosificación.

En este punto cabe mencionar que muchos centros de AP ofertan este servicio desde hace años, no obstante, la situación óptima sería generalizar esta práctica para mejorar la accesibilidad del paciente al control y superar la cifra actual.

- Control domiciliario: Cuando el paciente no puede desplazarse al Centro de Salud la enfermera acude al domicilio para realizar la extracción de sangre venosa o capilar dependiendo de donde se realice la dosificación: AE (generalmente venosa), AP (siempre capilar).
- Autoanálisis: El paciente dispone de un coagulómetro portátil para determinar su INR y se pone en contacto con el personal sanitario encargado de establecer la dosis de anticoagulante. Esta opción nunca ha sido nuestro objetivo por ser menos coste-efectiva que el autocontrol.
- Autocontrol: El paciente dispone de un coagulómetro portátil para determinar su INR, generalmente cada semana, y es el mismo, correctamente adiestrado, el que determina sus valores de INR y se encarga de ajustar la dosis.

Durante muchos años, el autocontrol ha sido utilizado en el tratamiento estándar de los diabéticos, también ha sido útil en el control y tratamiento de la hipertensión arterial (HTA) y el asma.

Este modelo ha supuesto una nueva forma de responsabilidad y ha incrementado las oportunidades de mejorar el control del TAO, especialmente en lugares con las características de Aragón: territorios extensos, baja densidad demográfica, núcleos de población bastante dispersos y una población muy envejecida.

La decisión sobre qué modelo aplicar no suele basarse en evidencias científicas, sino en criterios organizativos, socioeconómicos o políticos. Aunque “a priori” es el paciente quien debería de seleccionar, de entre los modelos disponibles, aquel que mejore su accesibilidad al control. Por ejemplo, muchos de los estudios que han tratado de evaluar la descentralización del control del TAO en Atención Primaria tiene numerosas limitaciones: número escaso de pacientes, no evalúan factores como la comodidad, nivel de satisfacción del paciente, ni importantes indicadores de calidad del control como es el tiempo que el paciente permanece en rango terapéutico (TRT) (8-12).

Van Walraven et al (13) en su metanálisis mostraron que en general, los pacientes controlados en Atención Primaria estaban un 12,2% menos dentro del rango terapéutico y presentaban mayores complicaciones trombóticas y hemorrágicas (Apartado I.c.).

Existe un claro sesgo de selección, porque en general, suele descentralizarse el control de pacientes considerados “estables”, -con bajo riesgo trombótico y hemorrágico- y el de aquellos con patologías denominadas de “bajo riesgo” aunque sin datos objetivos que apoyen dicha decisión.

I.c. Complicaciones asociadas al tratamiento

Los pacientes que reciben anticoagulantes orales clásicos (TAO), no están exentos de sufrir complicaciones relacionadas con el tratamiento, a pesar de una estrecha monitorización del mismo.

Estas complicaciones pueden ser:

- Trombóticas, generalmente relacionadas con la enfermedad de base (la que ha motivado la toma del TAO) y por efecto infraterapéutico del mismo
- Hemorrágicas, debidas a su efecto supraterapéutico.

Las hemorragias mayores tienen un rango de incidencia de 0.3 - 13.4 % por año y los fenómenos tromboembólicos de 0.4 - 3.5 % por año, dependiendo de la fuente. Estos intervalos tienen una fuerte dependencia del tipo de pacientes y los criterios para definir el evento. En los pacientes portadores de válvulas metálicas cardíacas, un control del TAO de baja calidad es el predictor independiente más importante de menor supervivencia y es responsable de aproximadamente el 75% de todas las complicaciones postoperatorias observadas.

La incidencia de complicaciones, se halla directamente relacionada con la calidad del control y la calidad del control del TAO, a su vez, viene determinada, fundamentalmente, por tres factores (14-15):

- El porcentaje de valores de INR dentro de rango
- El tiempo que el paciente permanece en rango terapéutico (TRT) y
- La incidencia de complicaciones relacionadas con el tratamiento.

Aunque la importancia del TRT y la forma más habitual de calcularlo fue publicado por Rosendall et col. en 1993, su uso no se ha extendido hasta los últimos 10 años (16). En el método de estos autores, se asume que entre dos valores de INR existe una relación lineal, de tal forma que aplicando una fórmula de interpolación lineal puede calcularse el valor de INR de cada día.

Su método, no exento de limitaciones, es actualmente el más aceptado, básicamente porque no existe actualmente, ningún modelo matemático que permita calcular cual es el valor real.

La repercusión del concepto de TRT, reside en que la cantidad de tiempo que el paciente permanece con valores fuera de los márgenes o rango establecido, guarda una estrecha relación con la incidencia de eventos trombóticos y hemorrágicos (6,17-19).

Se acepta como control óptimo un valor de TRT entre 60-65%, aunque en las guías europeas de Fibrilación Auricular (FA) se enfatiza que la prevención de accidentes cerebrovasculares isquémicos en pacientes con FA, es efectiva si el tiempo en rango terapéutico es bueno, considerando como tal un TRT > 70% (20-22).

1. c.1. Complicaciones trombóticas

En España a principios del año 2000, se estimó que el TAO evitaba 15.000 embolias cerebrales anualmente (en pacientes con patología cardíaca) y 7500 recidivas de trombosis venosa o arterial; a pesar de que el tratamiento se asocia a un riesgo de mortalidad y morbilidad importante (2).

La indicación más frecuente del TAO es la FA, esta a su vez, es un factor independiente y muy importante de ictus, incrementado el riesgo hasta 4-5 veces. En los pacientes con fibrilación auricular que no reciben profilaxis con tratamiento anticoagulante, el riesgo de ictus se incrementa un 4,5% cada año.

En EEUU la FA es responsable del 15% de todos los ictus y del 36% de los sufridos en pacientes entre 80-89 años. Los anticoagulantes orales clásicos reducen el riesgo de ictus en esta patología en 62-68% y la mortalidad por cualquier causa en 26%.

Todas las Guías de Práctica Clínica publicadas en los últimos años recomiendan, de forma unánime, la anticoagulación oral en aquellos pacientes con esta patología que presenten un riesgo alto de embolismo cardiogénico.

Varias publicaciones sobre el origen de los ictus isquémicos cerebrales, muestran que el 40% tenían previamente FA y no recibían tratamiento anticoagulante (23-25).

Las válvulas mecánicas cardíacas son la segunda causa de indicación de TAO (18-20%), lo cual supone un 0,23% de la población de los hospitales de referencia en España (26). El resto (20-30%) de pacientes que reciben TAO está constituido por cardiopatías, valvulopatías, trombosis venosas, etc. A diferencia de las complicaciones hemorrágicas, las complicaciones trombóticas

observadas en pacientes que reciben TAO, no deben de ser consideradas un efecto secundario al tratamiento.

Existen numerosos estudios realizados que muestran los factores de riesgo y el efecto de la elevación de la INR (27,28) y menos estudios destinados a evaluar el efecto de la INR baja y su asociación a eventos trombóticos y su gravedad (29,30).

Aunque, en la práctica clínica, es habitual encontrar pacientes con niveles subterapéuticos de anticoagulación (31,32), solo existen 2 estudios que evalúen el riesgo absoluto de complicaciones tromboembólicas en pacientes con INR estables (dentro de rango) que experimentan una sola INR marcadamente por debajo del rango (33,34). Los datos sugieren que son los extensos periodos de niveles infra terapéuticos, más que una determinación aislada de INR por debajo del rango, lo que expondría a los pacientes a un mayor riesgo de sufrir episodios trombóticos (30).

Una de las principales medidas eficaces para reducir la incidencia de complicaciones asociadas al tratamiento, es la monitorización más frecuente del tratamiento. Diversas revisiones sistemáticas demuestran que modelos como el autocontrol, mejoran la calidad del control, aumentando el (TRT) y disminuyendo la incidencia de efectos adversos (35-39).

La incidencia de complicaciones trombóticas en pacientes que reciben TAO varía en las distintas series dependiendo de varios factores:

1. Edad: En general, los pacientes de mayor edad presentan mayor incidencia de complicaciones trombóticas, especialmente ictus; aunque la relación no esta tan clara como en el caso de la hemorragia. Los estudios que recogen la incidencia de episodios trombóticos de

poblaciones envejecidas, pacientes con mayor edad media, muestran tasas más altas de incidencia de complicaciones trombóticas y hemorrágicas.

2. Enfermedad de base, entendiendo como tal, el motivo por el que recibe tratamiento anticoagulante: La incidencia de complicaciones trombóticas depende del riesgo trombótico de la enfermedad de base, dicho riesgo es mayor en pacientes portadores de válvulas mecánicas, que en aquellos con FA, por ejemplo. Por otro lado, la posición y tipo de válvula también comporta distinto riesgo para el paciente. En general, las prótesis mitrales y tricúspides comportan más riesgo que las aórticas. No obstante, el riesgo trombótico asociado a algunos modelos antiguos de prótesis aórticas, no es desdeñable. Douketis et al (40) en sus guías clínicas basadas en la evidencia, estratifican el riesgo trombótico de los pacientes quirúrgicos en función de su patología de base, clasificando a los pacientes en tres grupos (alto, bajo e intermedio), dependiendo de esta.

Dentro de los pacientes de alto riesgo, incluyen:

- a. Trombofilias graves (Déficit de proteína C y S, déficit de ATIII, SAFP, etc.).
- b. Tromboembolismo reciente (<3 meses)
- c. FA con índice CHADS2* de 5 ó 6, fibrilación en pacientes valvulares y fibrilación en pacientes que han sufrido un ictus reciente (<6 meses)

*CHADS2: Esta escala valora el riesgo de ictus isquémico en pacientes con fibrilación auricular. La puntuación se asigna en función de la ausencia o presencia de los siguientes factores (Insuficiencia cardiaca congestiva= 1 punto, Hipertensión arterial =1 punto, edad ≥ 75 años=1 punto, Diabetes *mellitus*=1 punto, antecedentes de ictus =2 puntos)

d. Prótesis mitrales, modelos antiguos de aórticas y pacientes con prótesis que han sufrido un ictus reciente (<6 meses).

3. Intensidad del tratamiento: En España existe consenso sobre los rangos o márgenes terapéuticos, que deben asignarse dependiendo de la indicación o enfermedad de base. Aunque también es habitual en nuestra práctica clínica diaria, reducir la intensidad de coagulación, es decir reducir dichos márgenes, cuando la patología de base no es muy trombogénica (por ejemplo, FA en pacientes con CHA2DS2-VASc de 2) o cuando predominan los episodios hemorrágicos o el riesgo hemorrágico es alto.

4. Modelo de control: En España, actualmente, como hemos visto en el apartado I.b. coexisten diversos modelos de control de TAO que difieren dependiendo de en qué nivel asistencial se realiza el control analítico y clínico del tratamiento. La experiencia del equipo sanitario que interpreta los resultados analíticos del paciente, anota las incidencias y maneja la dosis se relacionan proporcionalmente con valores mayores de TRT y por tanto con menor incidencia de complicaciones.

Cuando comparamos el manejo realizado en AP con el realizado en Unidades de Tratamiento Anticoagulante (UTA), la mayoría de estudios muestran menor tasa de complicaciones en el segundo grupo. (Tabla 2)

SEGUIMIENTO DEL PACIENTE	HEMORRAGIAS MAYORES %paciente año	TROMBOEMBOLISMO %paciente año
AP O EQUIVALENTE ^{27,37-39}	2.8- 8,1	6.2-8.1
UTA O EQUIVALENTE ^{28,44-47}	1.4-3.3	0.7-6.3

Tabla 2. Incidencia de complicaciones según el modelo asistencial

De nuevo, mencionar que los resultados no pueden extrapolarse a la práctica clínica diaria en España. Navarro et al (26) en su estudio, recogen la estadística de 5 UTAs situando la incidencia en 1.5%. La incidencia de complicaciones en una de las 5 UTAs incluidas en dicho estudio pero en el contexto de un ensayo clínico fue de 5,4% (48).

5. Existencia de enfermedades concomitantes: Con frecuencia, mas tratándose de pacientes de edad avanzada, coexisten factores, enfermedades crónicas y situaciones agudas que favorecen el riesgo de trombosis y que dificultan la comparación directa de dos poblaciones o pacientes.
6. Cumplimiento del paciente: La tasa de adherencia o cumplimiento del paciente influye en todos los parámetros de los que depende la calidad del control. Entre un 22-33% de los pacientes presentan no adherencia al tratamiento durante el primer año, hecho que influye negativamente en el TRT y obliga a incrementar la frecuencia y el número de controles para evitar que se produzcan complicaciones trombóticas.

La complicación trombótica más frecuente es el ictus isquémico: Accidentes isquémicos transitorios (AIT), sobre todo y accidentes vasculares cerebrales

(AVC) tipo infarto, que suponen entre el 55-60% de todas las complicaciones trombóticas (26-48). La indicación de TAO que con más frecuencia se asocia a embolia cerebral es la prótesis valvular mecánica. La segunda complicación en frecuencia son la trombosis venosa (trombosis y retrombosis constituyen 11,2%), seguida de cardiopatía isquémica (7,9%) y embolismo periférico (5,5%).

1. c.2. Complicaciones hemorrágicas

Las complicaciones hemorrágicas asociadas al tratamiento anticoagulante, son la complicación más frecuente del tratamiento, más que las trombóticas y tienen una mayor tasa de mortalidad.

Su incidencia anual oscila entre el 6 y 39 por ciento (49) y está directamente relacionada con la intensidad del tratamiento, pero también con otros factores que analizaremos. En pacientes que reciben otro tipo de anticoagulante oral dicumarínico, aldocumar o warfarina, la tasa media anual de hemorragias mayores varía de 0.9 a 2,7% (0,4-7,2% para otros) y la tasa media anual de hemorragias fatales de 0.07 a 0,7%. Se estima que los anticoagulantes orales aumentan el riesgo de hemorragia mayor en 0.3- 0.5% año y el de hemorragia intracraneal en 0,2% anual, respecto a los controles.

No obstante, como hemos visto en el caso de las complicaciones trombóticas, la tasa de complicaciones hemorrágicas debe ser interpretada en el contexto de las características clínicas del grupo estudiado y tener en cuenta que los criterios para definir la severidad del sangrado varían considerablemente entre

estudios, explicando, en parte la variación en las tasas de hemorragia encontradas.

Los pacientes que sufren una hemorragia mayor tienen varias veces incrementado el riesgo de muerte, incluso hasta más de un año después del episodio.

Los factores que influyen en la incidencia de hemorragias relacionadas con el TAO son (50-51):

1. El rango terapéutico o intensidad de la coagulación.
 2. Las características del paciente y factores de riesgo asociados
 3. El tiempo que el paciente lleva en tratamiento anticoagulante o duración del tratamiento
 4. Motivo por el que lo toma o indicación
 5. Tipo de dicumarínico empleado
 6. Uso concomitante de otros medicamentos que interfieren con la hemostasia (antiagregantes)
 7. Calidad del control
-
1. Intensidad del tratamiento anticoagulante: Es el factor que más influye en el riesgo de sangrado. La probabilidad de sangrado aumenta cuando la INR se eleva por encima de 5. Es el factor de riesgo más importante para la Hemorragia intracraneal (HIC), la complicación hemorrágica más temida y con mayor tasa de mortalidad, independientemente de la indicación o enfermedad de base. El riesgo de HIC se incrementa para INRs por encima

de 4. No obstante, variaciones importantes en la INR se asocian a un aumento en la incidencia de hemorragia independientemente de la media de INR (52,53).

2. Las características del paciente o comorbilidad asociada: El riesgo de hemorragias mayores durante el tratamiento anticoagulante también puede estar relacionado con condiciones específicas de comorbilidad o características del paciente.

La edad es un factor de riesgo independiente para hemorragias mayores, especialmente por encima de los 75 años, sobre todo, pero no de forma necesaria, si la INR se eleva por encima de los niveles terapéuticos. En general, existe consenso en que el riesgo de HIC incrementa con la edad.

Otros factores que influyen son:

- a. HTA
- b. Enfermedad cerebrovascular
- c. Ictus isquémico
- d. Insuficiencia cardiaca
- e. Insuficiencia renal y hepática
- f. Neoplasia
- g. Consumo de alcohol
- h. Genotipo (polimorfismos del citocromo P450)(54)
- i. Genero (mujer más que hombre)

En función de dichos factores, existen distintas escalas o modelos predictivos, de validez cuestionable, que combina algunos de estos factores, para predecir el riesgo hemorrágico (HAS-BLED, HEMORR2HAGES, ATRIA, etc.).

3. El tiempo que el paciente lleva en tratamiento anticoagulante o duración del tratamiento. Existen diversos autores que afirman que es más habitual que las complicaciones hemorrágicas se produzcan durante los primeros meses de tratamiento y hasta el primer año.
4. Motivo por el que lo toma o indicación: Los distintos estudios que analizan la tasa de complicaciones hemorrágicas en distintas indicaciones o patologías (fibrilación auricular, prótesis mecánicas, TVP etc.) muestran diferencias que estriban principalmente en función de la intensidad de anticoagulación, uso concomitante de antiagregantes y duración del tratamiento.

En fibrilación auricular, por ejemplo la incidencia varía entre un 1,3 y 7% por año

En el caso de los ictus isquémicos, existen evidencias de que los ictus no cardioembólicos están asociados a mayor riesgo de hemorragias inducidas por el tratamiento que los de origen cardioembólico (50).

5. Tipo de dicumarínico empleado: Las diferencias principales entre los distintos dicumarínicos, estriban en sus características farmacocinéticas. Cuando comparamos warfarina y acenocumarol, la principal es que la warfarina tiene una vida media más prolongada, casi el doble. En España, Italia y Argentina, el medicamento más utilizado es el acenocumarol, mientras que en EEUU y resto de Europa, el más utilizado es la warfarina.

No existen muchos estudios que comparen ambos dicumarínicos (55-57). Parece que la probabilidad de alcanzar INRs > 6 es mayor con acenocumarol que con warfarina y que el porcentaje de determinaciones en rango es menor para el acenocumarol, lo que podría derivar en una mayor incidencia de complicaciones hemorrágicas, aunque no se observaron diferencias estadísticamente significativas.

6. Uso concomitante de otros medicamentos que interfieren con la hemostasia (antiagregantes): El uso concomitante de Ácido Acetil Salicílico (AAS) se ha asociado con una mayor frecuencia de sangrado, incluso en pacientes tratados con warfarina con una media de INR <1.5. También incrementan el riesgo de sangrado otros medicamentos del tipo AINES, probablemente por su efecto antiagregante.
7. Calidad del control: Al igual que en el caso de las complicaciones trombóticas, la experiencia del equipo sanitario o profesional que realiza el seguimiento del paciente influye en la tasa de complicaciones. Cuando la calidad del control es similar en AP y en UTA no se observan diferencias en la tasa de complicaciones hemorrágicas. Como sucede, en el caso de las complicaciones trombóticas al incrementar la frecuencia de los controles la tasa de complicaciones hemorrágicas disminuye, por eso modelos como el autocontrol reducen la incidencia de complicaciones hemorrágicas, además de las trombóticas.

En el estudio de Navarro et al (26), al que hicimos referencia cuando hablamos de las complicaciones trombóticas en nuestro medio, la incidencia de complicaciones hemorrágicas fue 11%, aunque sólo el 8% fueron consideradas

graves. La mortalidad por esta causa fue de 0,1/100 pacientes/año (0,05/100 pacientes/año en el caso de las trombóticas), el doble de la asociada a las complicaciones trombóticas. La incidencia de la hemorragia se incrementaba en función de la prolongación de la INR.

En este estudio, las complicaciones hemorrágicas fueron más frecuentes que las trombóticas aunque la mayoría fueron leves o menores.

Las hemorragias digestivas constituyen la principal causa de ingreso por hemorragia en este tipo de pacientes, aunque no suelen asociarse a alta mortalidad y las cerebrales aunque no son tan frecuentes se asocian a una alta mortalidad.

La hemorragia intracraneal (HIC) supone el 2% de las complicaciones hemorrágicas y se asocia a una elevada tasa de mortalidad (10-68%) e incapacidades permanentes. La localización más frecuente es intraparenquimatosa o lobar y la subdural y subaracnoidea mucho menos frecuentes.

Se estima que el TAO incrementa el riesgo de HIC de 2 a 5 veces (0.15%/año en pacientes de 70 años que no reciben tratamiento vs. 0,3-0,8%/año dependiendo de la intensidad del tratamiento).

El uso concomitante de antiagregantes dobla el riesgo de HIC en pacientes con TAO y nuevos anticoagulantes; sin embargo el riesgo absoluto de HIC en pacientes que sólo toman antiagregantes es muy bajo.

La mitad de los pacientes en TAO que sufren una HIC fallece en los primeros 30-90 días, lo que implica una sustancial mayor mortalidad que otras complicaciones hemorrágicas en estos pacientes y que la misma complicación en pacientes que no reciben TAO (58).

La extensión del sangrado suele ser proporcional a la intensidad de la INR en el momento del sangrado y esta es el mayor factor predictivo de HIC.

Hart et al (59) clasifican los factores de riesgo para HIC en pacientes con TAO en tres grupos:

- Factores de riesgo establecidos de forma firme:

Edad avanzada (especialmente >75)

HTA (sistólicas >160 mmHg)

Antecedentes de enfermedad cerebrovascular

Intensidad del tratamiento anticoagulante

- Factores de riesgo posibles

Uso concomitante de aspirina

Angiopatía amiloidea cerebral

Etnicidad Asiática o mejicanos- americanos

Tabaquismo

Consumo elevado de alcohol

Marcadores genéticos y de imagen

Leucoaraiosis detectada por RMN/TAC

Micro hemorragias en RMN (T2)

APOE Epsilon II o genotipo IV

Otros probables factores de riesgo son la diabetes y las caídas con traumatismo craneal. Para reducir el riesgo de HIC en pacientes con TAO pueden ser útiles algunas medidas como:

- Utilizar anticoagulantes directos en pacientes de elevado riesgo
- Limitar la asociación de antiagregantes

- Mejorar la calidad del control, valorar autocontrol cuando sea posible y evitar INR >3
- El control de la tensión arterial
- Reducir el riesgo de caídas

Otras medidas preventivas, dependiendo del factor de riesgo se muestran en la Tabla 3 (60).

Factores de riesgo	Recomendaciones
Primeros 90 días de tratamiento Intensidad de anticoagulación	Incrementar la frecuencia de los controles Adaptar el rango terapéutico a la indicación, no se recomienda reducirlo En pacientes con coronariopatía estable valorar retirar el antiagregante
Edad avanzada	Iniciar el tratamiento a dosis bajas Incrementar la frecuencia de los controles
Comorbilidad (insuficiencia renal, insuficiencia hepática, neoplasia, HTA, DM, etc.)	Control médico y farmacológico de las mismas
Pacientes hospitalizados	Aumentar la frecuencia de los controles durante la hospitalización y al alta hasta que se estabilice
Pacientes sin formación específica o falta de adherencia al tratamiento	Educación continua sobre la indicación y el uso racional del tratamiento Charlas formativas con otros pacientes, asociaciones, etc. Comprometer al equipo de Atención Primaria en el seguimiento
Monitorización variable (realización de controles en varios centros, desplazados, etc.)	Asegurar una frecuencia óptima de control
Cambios dietéticos y farmacológicos	Adiestramiento sobre hábitos dietéticos adecuados. Registrar cambios farmacológicos e incrementar la frecuencia de los controles en caso de posible interacción
Variaciones genéticas	No se recomienda escrutinio
Intervenciones y exploraciones invasivas	Valorar la necesidad de interrumpir la medicación y los días necesarios realizar profilaxis (terapia puente) con HBPM Explicar al paciente en qué consiste la pauta

Tabla 3. Medidas para reducir el riesgo de sangrado. Tabla traducida y adaptada a nuestro idioma Snipelisky D et al. (60).

I. d. Coagulómetros portátiles, POC (Point Of Care instruments)

Las primeras referencias al control del TAO mediante coagulometría portátil se remontan al final de la década de los 70 (61). Erdman entrenó a un paciente portador de una válvula metálica cardíaca para manejar su propio TAO basándose en el Tiempo de Protrombina (TP). En 1985 una joven estudiante alemana portadora de una válvula mecánica cardíaca decidió comprarse un coagulómetro y empezar a autocontrolarse su tratamiento (62). Después de comunicar su experiencia a la sociedad médica, el autocontrol fue gradualmente surgiendo como un concepto terapéutico en Alemania.

Para algunos autores, no obstante, aún no está claro que subtipo de pacientes (en términos de indicación de TAO, edad, comorbilidad, etc.) podrían potencialmente beneficiarse del autocontrol y cuál sería la magnitud de su beneficio potencial.

El desarrollo de coagulómetros fiables ha propiciado el uso de los mismos, no sólo por los pacientes sino también por los profesionales de salud en el entorno hospitalario y extrahospitalario.

I.d.1. Evolución tecnológica en coagulometría portátil

El primer estudio utilizando un coagulómetro portátil fue publicado en 1978, Lucas et al (63) establecieron la validez de medir el TP a partir de una muestra de sangre capilar, rápidamente se inició el desarrollo de instrumentos “Near Patient Testing” (NPT) para monitorizar la anticoagulación oral.

El instrumento prototipo, Protime Monitor 1000, apareció a finales de 1980 y fue rápidamente desplazado por los siguientes modelos basados en la misma tecnología que evolucionaron adquiriendo funcionalidades adicionales (64). En la Tabla 4 figuran los principales coagulómetros portátiles comercializados.

Todos los coagulómetros, trabajan básicamente de la misma forma; una gota de 7 a 30 µl de sangre capilar obtenida por punción digital es depositada sobre una tira reactiva que previamente ha sido insertada en el coagulómetro.

El proceso de coagulación es iniciado por la tromboplastina que contiene la tira y subsecuentemente detectada la formación del coagulo. De todas formas, la técnica para la detección del coagulo difiere de un coagulómetro a otro.

Nombre TM	Compañía	País	Año de comercialización (cita)
Biotrak 512	Ciba-Corning	Massachusetts(USA)	1991 (65-67)
Coumatrack	Dupont Pharmaceutical Co	Delaware (USA)	1992 (69-72)
Hemochrom Jr. GEM PCL [✓]	International Technidyne Corporation(ITC)	New Jersey (USA)	(65,68)
CoaguChek	Boehringer Mannheim Cop	Indianápolis	1993(77-83)
CoaguChek Plus	Roche Diagnostics	Indianápolis	1994
AvoSure PT-Pro*	Avocet Medical Inc.	California (USA)	73
Harmony*	LifeScan Inc. Jhonson & Jhonson	California (USA)	73
Thrombolytic Assessment System(TAS) RapidpointCoag [^]	Pharmanetics Inc	North Carolina(USA)	(74,75)
ACTII	Medtronic	Minneapolis (USA)	(65)
i-STATR System [¥]	Abbott Point of Care Inc.	New Jersey (USA)	(76)
CoaguChek S, XS, XSPlus	Roche Diagnostics	Switzerland	1989-2006(84-88)
ProTime/ProTime3	ITC	New Jersey (USA)	(90-97)
INRatioR	Hemosense Inc.	California (USA)	
Smart Check INR System	Unipath	Bedford (UK)	
INRRatio2 PT/INR monitoring	Alere Health BV	Tilburg (Netherlands)	2003(97)

Tabla 4. Principales dispositivos de coagulometría portátil.

*No comercializados en España, actualmente retirados del mercado. [^]No analiza sangre capilar. [¥] Es un sistema semiprofesional. [✓] Son versiones simplificadas de ProTime/ProTime3

Los primeros modelos de CoaguChek® (CoaguChek® y CoaguChek® S) actualmente no están disponibles a la venta. De todas formas, algunos pacientes todavía los utilizan y fueron utilizados en diversos estudios. (77-83).

Los coagulómetros CoaguChek® (CoaguChek®, CoaguChek® S y CoaguChek® XS) han sido intensamente investigados en términos de exactitud y precisión. Han sido los más utilizados en los ensayos clínicos (84-88), y en la práctica clínica diaria (89).

Los otros tipos de coagulómetros, han sido aplicados en solo un número limitado de estudios y no han adquirido impacto sustancial en la práctica clínica diaria, estos estudios, limitados en número, dificultan la obtención de conclusiones firmes (90-97).

En España, después del sistema CoaguChek el coagulómetro más comercializado es microINR (iLine microsystem, España). Durante el año 2015, Siemens Health Care Diagnostics, S.L., lanzó un nuevo coagulómetro portátil y es posible que a principios de 2017 Roche lance otro nuevo dispositivo.

Roche domina el mercado global, especialmente desde el lanzamiento en 2006 del CoaguChek XS.

I .d. 2. Rendimiento de los coagulómetros

Los parámetros básicos que se recomienda evaluar para cualquier prueba analítica con el fin de conocer sus características, en cuanto a la fiabilidad de los resultados son: reproducibilidad, inexactitud, comparabilidad, linealidad,

límites de detección, arrastre e interferencias. (Anexo I. Términos relacionados con la validación de métodos analíticos)

La exactitud que es el grado de concordancia entre el resultado de una medición y un valor verdadero del medido; debe expresarse como sesgo, que es la diferencia entre el valor observado y el «real». El sesgo para valores de INR de 2,0 a 4,5, debe de ser \leq a 0,3 respecto al método de referencia.

Como veremos luego la variabilidad total de la INR puede ser dividida en tres clases: Pre-analítica, biológica y analítica.

En cuanto a la variabilidad analítica de los instrumentos para medir INRs, el Coeficiente de variación (CV) debería de ser inferior a 3% (Condición que cumplen los coagulómetros portátiles) (98). La mayor parte de los componentes de la incertidumbre de medida de la fase analítica se encuentran contenidos en la estimación de la imprecisión interdiaria.

La exactitud o grado de concordancia entre los resultados de una medida y el valor real puede dividirse en: analítica o diagnóstica.

La exactitud analítica ideal debería situarse idealmente por debajo de ± 0.2 de la INR en el rango o margen terapéutico (98-99).

La exactitud diagnóstica puede ser definida como relevante (no supondría un cambio de actitud a la hora de manejar la dosis) usando distintos grados de concordancia (100, 101) o de acuerdo al trabajo de Poller y colaboradores, según el cual una desviación $\geq 15\%$ se considera clínicamente relevante (102).

En general los coagulómetros portátiles presentan diferencias inferiores al 15% si se compara con los resultados de los coagulómetros automatizados, es decir, adecuado para la CLIA y ECAA (Ver Anexo I) y similar a la variabilidad de los coagulómetros automatizados de distintos laboratorios.

En términos de precisión, el CV debería idealmente ser $< 3\%$ (98) pero el CV suele encontrarse en rangos de 1,4-8,5%.

En términos de exactitud, todos los coagulómetros, comparados con el laboratorio, tienden a sobre estimar la INR cuando la INR medida es alta, especialmente por encima de 4. (101, 103,104). La dosis de tratamiento podría haber sido cambiada en 8-25% de los casos debido a la potencial inexactitud del coagulómetro (68,93,96,103). Estimar la precisión de un coagulómetro puede resultar problemático, dado que no es posible medir de forma ordinaria la reproductibilidad y repetitividad (105-108). Se han sugerido distintos métodos para eludir estos problemas (98,109,110), pero ninguno de ellos ha sido completamente comparable a la reproductibilidad y repetitividad ordinaria. Porque no es posible almacenar la sangre sin interferir en el proceso de la coagulación y tampoco es posible reutilizar la misma tira reactiva.

Un posible método para estimar la imprecisión en la repetitividad es realizar la medida de INR por duplicado (por ejemplo usando dos dedos diferentes), pero no existen métodos establecidos para estimar la reproductibilidad.

A la hora de valorar la variabilidad analítica o imprecisión de los coagulómetros portátiles, se ha de tener en cuenta que usualmente son comparados con el laboratorio, el cual también presentan variabilidad y que el método original de la (OMS) (111) ha sido utilizado en un número muy limitado de estudios (102,112). Esto es especialmente relevante cuando se realiza una comparación de la exactitud, dado que no se puede establecer a priori cual de los métodos es más exacto (98).La interpretación de resultados, en cuanto a la potencial inexactitud de los coagulómetros, debe de analizarse en este contexto. Además, muchos de los estudios no han utilizado un diseño óptimo, dado que

la mayoría utilizan el coeficiente de correlación para estimar la exactitud y no la diferencia frente a la media (Bland – Altman plot) (98,113).

Otros parámetros relacionados en la comparación con el laboratorio que incluyen: el valor del ISI (Índice de Sensibilidad Internacional), tipo de control de calidad realizado en el laboratorio, uso de plasmas calibrados, número de laboratorios incluidos y el uso de técnicas manuales frente a las automáticas para determinar el tiempo de coagulación, varían significativamente entre estudios. Esto debe ser tenido en cuenta cuando se realiza la comparación e interpretación de resultados.

Por otro lado, la definición y uso, tanto de la exactitud analítica como de la clínica, varía y muchos de estos estudios han sido promovidos por los fabricantes de los coagulómetros, lo cual implica un potencial sesgo.

Algunos estudios han concluido que los laboratorios tienen una variabilidad interlaboratorio (CV de aproximadamente el 10%) igual a la de los coagulómetros portátiles (114,115). Aunque algunos de estos estudios pueden ser potencialmente defectuosos para estimar la variabilidad del laboratorio, cuando no se utilizan plasmas certificados.

En nuestra experiencia profesional (actividad hospitalaria), en el ensayo clínico previo publicado (48) y en el proyecto sobre el que versa esta tesis, se utilizaron los coagulómetros CoaguChek® S y CoaguChek® XS.

La precisión y la exactitud de CoaguChek® y CoaguChek® S, se hallan en el mismo rango pero son inferiores a los resultados obtenidos mediante CoaguChek® XS. Diversos estudios han investigado la precisión y exactitud

de los coagulómetros CoaguChek® y CoaguChek® S (65, 68, 72,76, 89,93, 101,102).

El coagulómetro CoaguChek® XS tiene un sistema diferente de detección que sus predecesores (104, 116-122), menor variabilidad y más exactitud que sus modelos predecesores.

Christensen y col. (82), encontraron que CoaguChek® S y CoaguChek® XS tenían una precisión (CV) de 3,4 y 2,3% respectivamente.

Aplicando la exactitud analítica y comparando medidas aisladas, la INR determinada en los coagulómetros tiende a ser más baja (0,33-0,42) que las del laboratorio. En cuanto a la exactitud diagnóstica, CoaguChek® S y CoaguChek® XS muestran una desviación ≥ 15 % de las medidas del laboratorio en el 43 y 40 % de pacientes, respectivamente (116).

Una desviación del 15% con una INR de 2,5 proporcionaría un rango de 2.125 - 2.875 (± 0.375 INR), pero se desconoce si esto incrementaría el riesgo de tromboembolismo y sangrado.

Respecto a la *comparabilidad* (ver Anexo I) de los coagulómetros portátiles, más del 95% de diferencias deben ser menores a 0,5, para INRs por debajo de 2,0, y menores a 1,0 para INRs en un rango de 2,0-4,5.

No obstante, los coagulómetros portátiles, tienden a presentar un sesgo y una mayor variación para valores de INR superiores a 3,0 y, sobre todo por encima de 4,0 con una divergencia progresiva al aumentar la INR (65).

La discrepancia de los coagulómetros portátiles con los automatizados aumenta con el tiempo, es sólo del 1% de los resultados con diferencia de INR

>0.5 a los 4 meses y del 11,5% al año. Por este motivo la norma ISO 17593:2007, sugiere que los pacientes en autocontrol deben llevar su coagulómetro portátil a una unidad de referencia para su evaluación periódica.

La evaluación de la *linealidad*, tal como se especifica en el Anexo I es inviable en el caso de los coagulómetros portátiles. Los coagulómetros automatizados (los del laboratorio) tienden a perder linealidad por encima de 4,5. El intervalo de medición mínimo conservando la linealidad que establece la norma ISO 17593:2007 es de 1,0-6,0 (información sobre la normativa punto 1.d.4)

En cuanto al *límite de detección*, el valor más bajo de capacidad de la técnica para identificar el parámetro, se establece en 1,0, para los coagulómetros portátiles, siguiendo indicaciones de la norma ISO 17593:2007.

El *arrastre*, que usualmente es producido por contaminación de los sistemas de carga de muestra o reactivos, no tiene sentido en los coagulómetros portátiles, porque la determinación se realiza sobre una tira desechable que sólo sirve para realizar una determinación.

Las *interferencias* indican cómo influyen ciertas situaciones de la muestra que se va a analizar en los parámetros que se evalúan (hematocrito y anticoagulante lúpico, por ejemplo, en el caso de los coagulómetros portátiles) (105-108).

.

En conclusión, actualmente disponemos de diversos coagulómetros y su precisión es, generalmente adecuada para el uso clínico de los pacientes. Su comportamiento en términos de exactitud ha sido revisado con respecto a la inherente inexactitud de las medidas de INR. La exactitud de los coagulómetros

parece, a este respecto, generalmente aceptable y puede ser utilizado en el contexto clínico. De todas formas el control de calidad externo es esencial.

I .d. 3. Imprecisión o variabilidad de la INR

El resultado del control del tratamiento con dicumarínicos o TAO clásico, siguiendo las recomendaciones de la OMS, debe expresarse como razón internacional normalizada (INR) (63). La INR se calcula empleando el Tiempo de Protrombina (TP) del paciente (TPp), la sensibilidad de la tromboplastina utilizada como reactivo o índice de sensibilidad internacional (ISI) y el TP normal medio (MNTP). Según la fórmula:

$$\left[\text{TPp(s)}/\text{MNTP(s)} \right]^{\text{ISI}}$$

Simplificando, la INR es una estimación calibrada del tiempo de coagulación; los individuos normales tienen una INR de 1, así que una INR de 2 implica un tiempo de coagulación el doble de la normal.

El sistema INR fue lanzado en 1983 (111) y es una estandarización del TP; el TP es el tiempo de coagulación de una muestra de plasma en presencia de una preparación de tromboplastina (factor tisular y fosfolípidos) y la apropiada cantidad de calcio. El TP se reporta en segundos.

El TP normal medio (MNTP): representa el TP promedio, tomado de 20 individuos sanos.

El ISI es calculado por calibración de la tromboplastina utilizada localmente, con una tromboplastina de referencia y está influenciado por el tipo de instrumento empleado o modelo y variabilidad del mismo.

La imprecisión debe calcularse para duplicados de la muestra y expresarse como CV, incluyendo el límite superior de confianza.

Como hemos comentado antes la variabilidad total de la INR puede ser dividida en tres partes: Pre-analítica, biológica y analítica.

I.d.3.1. Variabilidad preanalítica: En el caso de los coagulómetros portátiles dependerá de varios factores: quien toma la muestra de sangre (paciente o personal sanitario), manejo de las tiras reactivas, temperatura, etc. Sin embargo, la influencia precisa de cada uno de esos factores no ha sido cuantificada. Los pacientes que realizan ellos mismos las mediciones en los coagulómetros, reducen la influencia que ocasiona el personal sanitario al extraer y analizar la muestra.

En cuanto a la variabilidad preanalítica del laboratorio, hay distintos factores que pueden causar INR erróneas:

- 1) Problemas en la extracción
- 2) Efecto vacío de los tubos
- 3) Concentración de citrato sódico
- 4) Tiempo de almacenamiento
- 5) Temperatura de almacenamiento
- 6) Muestra inadecuada

I.d.3.2. Variabilidad biológica: comprende factores inherentes al paciente que influyen en la INR (niveles de factores vitamina- K-dependientes, calcio, magnesio) pero también la interacción entre los factores del paciente y el sistema de medición del TP (por ejemplo tipo de tromboplastina y reactivo utilizado). Es importante estimar y aislar la variabilidad biológica o variabilidad

del paciente, cuando se evalúa un instrumento que realiza mediciones de la INR porque este tipo de variabilidad puede tener un CV de aproximadamente 9 %. La variabilidad pre-analítica y la biológica a menudo son consideradas como un solo parámetro. En el caso de los coagulómetros portátiles el uso concomitante de heparinas de bajo peso molecular, el hematocrito, los niveles de fibrinógeno y la presencia de anticuerpos antifosfolípido tiene un gran impacto en los resultados de INR (105-108).

I.d.3.3. Variabilidad analítica (laboratorio)

El sistema INR de estandarización del TP original, estaba basado en una técnica manual de determinación de TP en tubo, asignando un valor sencillo de ISI para cada lote de tromboplastinas. Debían de utilizarse un mínimo de 80 muestras de plasma fresco (20 de individuos sanos y 60 de pacientes estables en TAO) (123). De todas formas, hoy en día las técnicas manuales para la determinación de TP han sido universalmente reemplazadas por coagulómetros.

La tromboplastina original de referencia fue “The International Reference Preparation of Thromboplastin, Human, Combined (coded 67/40)” y fue establecida por el Comité de Expertos en Estandarización Biológica en 1976(125). Las siguientes generaciones de Preparaciones Internacionales de Referencia han sido hechas, todas calibradas frente a la referencia original o generaciones posteriores lo cual puede suponer un sesgo (123). La calibración del ISI en un laboratorio normal a menudo no es posible debido a que las tromboplastinas estándar son difíciles de evaluar y requieren grandes muestras de plasma.

Numerosos factores pueden influir en la medición de INR, como el ISI de las tromboplastinas, que a menudo difiere dependiendo del tipo de instrumento utilizado (124). Además, el valor del ISI varía: las tromboplastinas más sensibles (ISI de aproximadamente 1) proporcionan medidas de INR de más exactitud que aquellas con un ISI más alto. La tromboplastina también varía dependiendo de su origen; cerebro de conejo, bovino, o recombinante.

Como se ha comentado antes, en el análisis de la INR influyen muchos factores (hematocrito, tromboplastina utilizada, instrumento e ISI, estabilidad del paciente) difíciles de optimizar para alcanzar la exactitud y precisión de la INR en el contexto del laboratorio (126). Esto ha sido abordado aplicando guías internacionales para laboratorio (127).

Para reducir la variabilidad interlaboratorio y la necesidad de este tipo de plasmas, se han desarrollado métodos de calibración local mediante colaboración internacional (123, 124, 128,129). Gracias a esta medida, los laboratorios pueden calibrar sus propios sistemas locales utilizando plasmas certificados y reducir su CV de un 10-20% hasta un 5- 6 %.

La INR determinada en el laboratorio usando un método estandarizado y con control de calidad (como cuando se usan plasmas calibrados) es con frecuencia utilizada como “método de referencia” con el que otros métodos deberían ser comparados (82). Esta actitud ha generado polémica, dado que el método original (gold standard) de estimar la INR en un laboratorio es utilizar la tromboplastina de referencia OMS y realizar la técnica manual en tubo (74), no emplear como medida de referencia la INR analizada en un laboratorio normal.

Cuando se utilizan otros métodos distintos al propuesto por la OMS, para comparar medidas de INR del laboratorio y otros métodos (por ejemplo coagulómetros portátiles) debe de expresarse el CV del laboratorio.

Para realizar una investigación científica es necesaria una validación de alta calidad. La calidad de las medidas rutinarias del día a día (control de calidad interno y externo) puede incrementarse participando en programa de aseguramiento de la calidad. La mayoría de estudios que han comparado el método de laboratorio con otros, por ejemplo coagulómetros portátiles, son defectuosos porque carecen de estimaciones de doble medición de INR en el laboratorio (61).

Podríamos resumir afirmando que el método más correcto y exacto de estimar la INR es el de la OMS, aunque usando plasmas certificados el CV interlaboratorio se sitúa en el rango de 5-6 %. Si este método no se aplica al laboratorio, su variabilidad puede ser incluso mayor (mínimo 10 %). Esto es importante que sea tenido en cuenta cuando la medida de INR obtenida en el laboratorio es comparada con otros métodos.

Una precondition para una correcta dosificación de dicumarínicos es una estimación correcta de la INR, el método y aparato usado para proporcionar las medidas de INR es esencial. Los coagulómetros utilizados para autocontrol no han sido investigados adecuadamente en términos de precisión, si tenemos en cuenta que son los utilizados por la mayor parte de profesionales, puede entenderse el acuerdo, por el que su uso en ese contexto se justifica. Es importante señalar que el autocontrol es un concepto que incluye que el paciente se auto dosifica basándose en las pruebas que el

mismo se realiza de INR, mientras que la evaluación del coagulómetro estima la calidad de las mediciones de INR y no la calidad de TAO.

I.d.4. Estandarización de los coagulómetros portátiles

Para asegurar que los resultados (INRs) obtenidos en un paciente es el mismo, independientemente del analizador utilizado, “estandarización del resultado”, hay dos procedimientos generales que deben aplicarse: calibración y control de calidad.

La *calibración* permite ajustar el instrumento para evitar posibles desviaciones analíticas y con los *controles de calidad*, se asegura que permanece correctamente calibrado.

Para mejorar la seguridad y efectividad del TAO, cumpliendo con el esquema de estandarización de la OMS, los métodos para calcular la TP han de ser calibrados respecto a su ISI. El único procedimiento reconocido para la calibración del ISI de los coagulómetros portátiles fue desarrollado por Tripodi y col.(130,131). Por la complejidad y laboriosidad del método, la ECAA demostró que el procedimiento podía ser simplificado utilizando muestras de plasma fresco en lugar de sangre total en los coagulómetros portátiles y posteriormente simplificarlo más aún utilizando muestras de plasma liofilizado con valores certificados, que permitían ser comparadas en distintos centros y facilitar el acceso al material de prueba(132, 133)

En el caso de los coagulómetros portátiles, los fabricantes calibran la tromboplastina de sus reactivos para el ISI y determinan el MNTP, siguiendo las recomendaciones de la OMS. MNTP y ISI, normalmente vienen definidos en

el código de las tiras de determinación o en un chip para cada lote de tiras y varía para cada lote.

Las recomendaciones reguladoras para la estandarización y garantía de calidad que deben de cumplir estos monitores y su aplicabilidad en el autocontrol del TAO se recogen en la Norma ISO 17593:2007 (*Clinical Laboratory testing and in vitro monitoring system for selftesting of oral-anticoagulant therapy*), que completa de forma específica para este uso a la ISO 22870:2006 (*Point-of Care testing [POCT]- requirements for quality and competence*).

Sus requerimientos son la base de la forma en que debe de realizarse la estandarización de estas mediciones analíticas, incluyendo la realización del aseguramiento de la calidad, el entrenamiento de los usuarios y los procedimientos para la verificación y validación de los resultados por los usuarios previstos en condiciones reales y simuladas de uso.

La norma ISO 17593: 2007 se refiere únicamente a los sistemas de medición del tiempo de protrombina utilizados por los pacientes para el seguimiento de su propia terapia con AVK, y que expresen los resultados como INR. No se refiere a los sistemas in vitro utilizados por médicos o profesionales de salud, ni aborda los aspectos médicos de la terapia anticoagulante oral.

I.d.4. 1. Calibración de los coagulómetros portátiles

La calibración es el conjunto de operaciones que establecen, en las condiciones especificadas, la relación entre los valores de una magnitud indicados por un instrumento de medida y los valores correspondientes de esa

magnitud realizados por patrones. Se realiza empleando calibradores, que son sustancias a modo de referencia, las cuales se han obtenido utilizando los métodos de referencia (ISO 1751:2003), avalados para ese uso por un organismo competente, como la OMS, el International Council of Standardization in Haematology (ICSH), International Society on Thrombosis and Hemostasis (ISTH), Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) en EEUU, y en CEE la Technical committee (TC 140) de la European Committee for Standardization (CEN).

Los calibradores debe suministrarlos la casa comercial fabricante del instrumento y deben de proporcionar la incertidumbre y la trazabilidad metrológica de los valores asignados a estos materiales (directiva 98/79/CE).

El instrumento debe de ser calibrado periódicamente y en situaciones especiales como: reparaciones, sustitución de piezas, resultados anómalos.

Los materiales diseñados para realizar controles de calidad interno no sirven como calibradores, puesto que están diseñados para valorar la imprecisión y no la inexactitud.

En el caso del TP, la calibración debe de realizarse para estimar el ISI de la tromboplastina (reactivo empleado). En cuanto a la calibración del ISI de las tromboplastinas en los monitores de coagulación, actualmente no hay un protocolo reconocido oficialmente. La calibración inicial suele ser realizada por el fabricante del coagulómetro, porque el acceso al software para cambiar los parámetros codificados no es posible en la mayoría de instrumentos.

Localmente lo que es posible realizar son recalibraciones, para confirmar la adecuación y la estabilidad de la calibración. La dificultad para su recalibración, consiste en que requiere una calibración paralela del ISI mediante técnica

manual con el sistema local de medición de TP (combinación instrumento/tromboplastina) y una preparación de plasma de referencia internacional de las mismas muestras de sangre empleadas en el coagulómetro para cumplir con las instrucciones de la OMS(102).

El procedimiento de recalibración convencional para determinar el ISI del lote, es demasiado complejo para realizarlo el usuario final, cuando no se trata de unidades de referencia y requiere que se realice de forma multicéntrica con preparaciones de referencia internacional (125).

Para tratar de solucionar estas limitaciones, la ECAA preparó las bases para la elaboración oficial de unas recomendaciones para la recalibración de estos instrumentos, especialmente cuando se produce un cambio en el lote de tiras reactivas (134,135). El tamaño de los lotes de plasma liofilizados (inicialmente se propusieron 40 y posteriormente 20) que serían necesarios para la recalibración (comprobar el ISI) hacen poco viable esta, motivo por el cual, actualmente se acepta la calibración inicial y la de los lotes que proporciona el fabricante.

Por otro lado la calibración coagulómetro a coagulómetro, tampoco es una opción fácil, Leichsenring y col. (136) realizaron una calibración del ISI en un lote maestro, este tipo de calibración “global”, es el generalmente utilizado en los coagulómetros CoaguChekXS® .

Dado que la calibración no es factible, el uso de controles de calidad externos realizados de forma optima como sugiere la ECAA parecen necesarios.

I.d.4.2. Control de calidad

Una vez recalibrado localmente el ISI del monitor de coagulación, si es viable, hay que realizar los controles de calidad. Las mediciones de INR realizadas en el laboratorio han sido estandarizadas en todo el mundo por grandes trabajos internacionales y han sido adaptados a numerosos controles de calidad (124,126). Este no es el caso de los coagulómetros portátiles.

Los fabricantes de los coagulómetros suministran soluciones de control con un valor de INR conocido (control de calidad interno). Suelen ser sustancias de características similares a los especímenes que se van a analizar y procesar junto con ellos. La frecuencia con la que deben realizarse los controles de calidad varía entre 1-12 veces al año, pueden realizarse casi a diario para asegurar que el coagulómetro permanece correctamente calibrado. Estos controles solo sirven para estimar la funcionalidad de cada instrumento individual, pero no prueban su exactitud (137).

Además, los analizadores deberían estar incorporados a programas de evaluación externa de la calidad que incluyan controles de calidad externo, para comprobar la exactitud, aunque esto no ha sido ampliamente adaptado. Para que este control de calidad externo sea cumplido pueden utilizarse distintos métodos:

1. Comparando las INRs de muestras venosas analizadas en el laboratorio con las del coagulómetro. “Método de escisión de muestra” (138)
2. Comparando las INRs de un coagulómetro de referencia con las del coagulómetro en cuestión.

3. Mediante el envío de plasmas (con un conocido valor de INR) por parte de un laboratorio central externo y comparado con el resultado del coagulómetro. Estos plasmas deben de ser procesados como muestras rutinarias y los resultados remitidos al laboratorio de referencia.
4. Comparando las mediciones de INR en un coagulómetro certificado (calibrado) con las del coagulómetro del paciente utilizando 5 sets de plasma

El primer método o de escisión de muestra tiene el inconveniente de que depende de la calidad de la INR medida en el laboratorio, no cuenta con la imprecisión ni exactitud, es laborioso y lento y no parece adecuado para el control de calidad externo.

El método número 2 tiene los mismos obstáculos que el número 1.

El número 3 es el método desarrollado por UK NEQAS (United Kingdom National External Quality Assessment Service) el cual proporciona plasmas liofilizados para controles de calidad externos a un gran número de centros que utilizan coagulómetros. Este método permite estimar la imprecisión mediante el uso de dos muestras, pero no permite estimar la inexactitud, ya que la desviación se basa en una desviación a partir de una estimación global. Además dado que la presentación de los informes de resultados es hecho de forma centralizada, suele precisar un tiempo de espera.

El número 4 es el método recomendado por la ECAA (102). Las 5 muestras pueden ser proporcionadas por la ECAT (External quality Control of diagnostic Assays and Tests) Foundation. Este método tiene en cuenta tanto la imprecisión como la inexactitud (140, 141), y el resultado está inmediatamente

disponible para el paciente. Aunque, tiene el inconveniente de exigir considerable cantidad de recursos.

La participación en el control externo de la calidad cuesta dinero y es voluntaria, lo que supone evidentes problemas en cuanto a la selección y la uniformidad. Obviamente, el control de calidad tiene que ser independiente de los fabricantes de los coagulómetros. Por otro lado, el efecto directo que pueden tener los controles, en términos de seguridad y una mayor calidad y, por tanto, una menor incidencia de complicaciones no se ha documentado. Las recomendaciones se basan principalmente en los supuestos generales de diferentes grupos (por ejemplo ECAA).

A pesar de la ausencia de documentación, el control de calidad externo es necesario, dado que los controles de calidad interna son inadecuados (112, 139, 140).

Actualmente los métodos de la ECAA, que parecen los mejores disponibles, recomienda que el fabricante suministre al menos tres plasmas certificados a los usuarios en autocontrol con una periodicidad mínima de 6 meses.

La norma ISO 17593:2007 recomienda la comparación de los resultados del usuario con los del centro sanitario al menos cada 6 meses.

En monitores que precisan sangre total o como método alternativo cuando no se dispone de plasmas certificados o de programas específicos de garantía externa de la calidad, para evaluar la calidad externa, puede realizarse la determinación en paralelo de la INR con una muestra capilar en el coagulómetro y en sangre venosa con el método convencional del laboratorio,

(siempre que el coagulómetro del laboratorio esté incluido en un programa específico de evaluación externa).

La evaluación de un monitor, de acuerdo con la norma ISO 17593:2007, debe hacerse al menos en tres lugares, con un mínimo de 200 individuos (con INR entre 1,0 y 6,0), de los que 20 (un 10% del total) deben de ser controles.

Según las especificaciones del fabricante CoaguChek XS®, es un sistema de medición amperométrico que cumple con los requerimientos de la norma en sus diferentes apartados. El monitor muestra un sesgo de $-0,19$ a $0,18$ y más del 97% de los datos se hayan dentro de la distancia predefinida respecto al valor «real». Su imprecisión es de 2,0-3,2% en muestras venosas y del 2,9-4,0% en capilares. La regresión lineal muestra identidad (pendiente de 1,0 y punto de corte 0,0) entre las medidas del coagulómetro portátil y las de los coagulómetros automatizados de referencia.

I.e. Principales datos históricos del Autocontrol

Obviando casos anecdóticos previos, podemos afirmar que el autocontrol tuvo su origen en los años 80. La Tabla 5 resume la evolución de la evidencia investigadora relacionada con el autocontrol del TAO.

Año	EEUU	ALEMANIA	REINO UNIDO
1989	White y col. Demuestran que el autoanálisis mejora el control del TAO		
1989	Ansell y col. Publican el primer pilotaje en autocontrol		
1994			Inicio del autocontrol en el R.U.
1995	Ansell y col. publican su estudio piloto con un estudio caso control retrospectivo pareado		
1996		Bernardo y col. publican su análisis retrospectivo (6 años), se generaliza el autocontrol en Alemania	
1996/98		Horskotte y col. 1er ensayo clínico prospectivo comparando el autocontrol con el control rutinario. Modesta mejora	
2001			Primer ensayo clínico británico comparando el autocontrol con el control rutinario. Clara mejora del autocontrol
2002			Los MAP pueden prescribir las tiras reactivas

Tabla 5. Primeras evidencias científicas en autocontrol del TAO

Los primeros datos publicados indicando, que tanto el autocontrol como el autoanálisis, son modelos factibles, surgieron en USA a finales de los años 80.

White y col. (143) demostraron concordancia entre las medidas de los monitores portátiles y los INRs del laboratorio, y que el control de la anticoagulación conseguido por los pacientes en autoanálisis era mejor que el de aquellos que lo realizaban en las clínicas de anticoagulación. En el mismo

año, Jack Ansell, publicó un estudio demostrando que los pacientes podían ajustar la dosis de forma segura, basándose en la medida de INR obtenida con estos dispositivos (71). Posteriormente, ampliaron dicho estudio realizando un estudio de casos-controles a gran escala (69).

De todas formas, la mayoría de evidencias científicas emergieron de Alemania. Angélica Bernardo, mediante su estudio descriptivo (años 1986 – 1992) de seguimiento de 600 pacientes (144), proporcionó el empujón necesario para la realización de autocontrol a gran escala en Alemania.

El mismo año, fueron publicados los resultados del primer ensayo clínico randomizado, demostrando que el autocontrol del TAO era al menos tan bueno como el método de control habitual, midiendo el tiempo que el paciente permanecía en rango terapéutico (145). Otros ensayos clínicos realizados en Alemania (146) y Holanda (147,148), apoyaron estos resultados.

I.f. Autocontrol. Perspectiva internacional

En Alemania, en el año 2010, este modelo de monitorización, había sido adoptado por 160.000 pacientes. En otros países como España y Reino Unido, este modelo no ha sido ampliamente aceptado; a pesar de contar con la tecnología necesaria y bibliografía suficiente que lo avala.

Uno de los principales factores limitantes para su implantación de una forma más amplia, es el tema económico: el reembolso de los costes de las tiras reactivas, coagulómetros y la educación del paciente varía de país a país y puede tener un fuerte impacto en la implantación del autocontrol.

Las principales diferencias entre España y Reino Unido y otros países en los que la implantación ha sido mayor como EEUU y Alemania se resumen en la Tabla 6. La Tabla 7 resume la situación de financiación en Europa

	Reino Unido	Alemania	EEUU	España
Financiación del sistema de Salud	Público, financiado por impuestos	Planes de seguros de salud, contribución estatal	Planes de seguros de salud privados. Seguros de salud gubernamental (Medicare®) para desfavorecidos	Público, financiado por impuestos
Reembolsos de los coagulómetros	x	✓	✓*	Aragón Canarias Cataluña
Reembolso de consumibles	✓	✓	✓*	Valencia Aragón Canarias Cataluña
Reembolso de la formación	x	✓	✓*	Aragón Canarias Cataluña Valencia
Programa nacional de formación	x	✓	x	x
Estímulo para incluir en autocontrol desde el inicio	x	✓	x	Aragón
Intensa defensa por parte de los pacientes	x	✓	x	✓

Tabla 6. Financiación del autocontrol en España y otros países. ✓* A través de Medicare®.

I.f.1. Organización del Autocontrol en EEUU

En el caso de EEUU, aunque muchos americanos tienen seguro de salud a través de sus empleos, Medicare™ y Medicaid™ son programas de seguro de salud patrocinado por el gobierno, paga algunos gastos médicos de pacientes clasificados como incapacitados y ancianos y de bajos ingresos. Medicare™ cubre personas mayores de 65 o discapacitadas que cumplen algunos

requisitos sin importar los ingresos y Medicaid™ es un programa de salud específicamente para personas y familias de recursos limitados.

País	Financiación de reactivos	de Financiación del coagulómetro
<i>Austria</i>	SI	SI
<i>Bélgica</i>	NO	NO
<i>Rep. Checa</i>	SI	NO
<i>Dinamarca</i>	SI	SI
<i>Finlandia</i>	NO	NO
<i>Francia</i>	NO	NO
<i>Alemania</i>	SI*	SI*
<i>Grecia</i>	SI¥	SI¥
<i>Italia</i>	NO	NO
<i>Luxemburgo</i>	SI	SI
<i>Holanda</i>	SI	SI
<i>Noruega</i>	NO	NO
<i>Portugal</i>	NO	NO
<i>Suiza</i>	SI	SI
<i>Reino Unido</i>	SI	NO
<i>Suecia</i>	SI	NO

Tabla 7. Financiación del autocontrol en los países de la Comunidad Económica Europea (CEE). * Financiado en menores de 18 años. ¥ Sólo para National Social Insurance Institution (IKA), cobertura de 75% de empleados en Grecia y National Marine Insurance Institution (NA).

La cobertura de Medicare™ incluye fármacos, silla de ruedas, y el coste de ciertos suplementos médicos. En Julio de 2002, Medicare™ comenzó a cubrir el coste de coagulómetros y consumibles de los pacientes en autocontrol (149).

Para el reembolso del material de autocontrol por Medicare™, es necesario cumplir las siguientes condiciones:

- i. Autocontrol y coagulómetro deben de ser prescritos por su médico

- ii. Los pacientes deben de ser portadores de una válvula metálica cardiaca.
(Algunos seguros privados pueden cubrir otras indicaciones)
- iii. Deben llevar anticoagulados al menos 3 meses
- iv. Deben haber recibido entrenamiento o formación antes de su uso
- v. El control se limita como máximo a una vez por semana.

El paciente no compra directamente el coagulómetro y los reactivos, el médico o Independent Diagnostic Testing Facility (IDTF) los compran y luego son reembolsados por Medicare™. El médico o IDTF también paga una cuota para que el paciente sea adiestrado en el uso del coagulómetro, interpretación de la INR y ajuste de la dosis.

En Marzo de 2008 los Centros de Servicios de Medicare™ & Medicaid™ (CMS) ampliaron la cobertura para incluir en autocontrol a pacientes en fibrilación auricular y tromboembolismo venoso, dando lugar a un incremento importante en el número de pacientes en autocontrol en EEUU.

Los pacientes con un seguro con cobertura suplementaria podrían potencialmente tener un pequeño o casi ningún gasto de su propio bolsillo.

EEUU no cuenta con un esquema nacional de entrenamiento.

I.f.2. Organización del Autocontrol en Alemania

Aunque el entusiasmo por el autocontrol ha crecido, de forma desigual en distintos países, en ninguno se ha alcanzado el nivel de Alemania. En Alemania cuentan con una experiencia de más de 25 años en autocontrol y actualmente más de 200.000 pacientes realizan este modelo de control. Si el paciente es

elegible para autocontrol, se le anima a iniciar autoanálisis tan pronto como inicia el tratamiento anticoagulante, es decir, el paciente utiliza un coagulómetro portátil para analizar su INR, pero no ajustan la dosis; posteriormente y si son apropiados, son incluidos en autocontrol. Las compañías de seguros ejercen una importante influencia en el sistema de Salud de Alemania. La mayoría de alemanes reciben cobertura de salud a través de planes de seguros de salud estatales, financiados mediante contribución. Las empresas subsidian estas contribuciones para aquellos con menos ingresos. Los alemanes pueden optar por pagar un seguro privado en lugar de contribuir al plan estatal de seguros (150). La Asociación de Autocontrol o Association of Self-Management of Anticoagulation (ASA) ha establecido centros de entrenamiento nacionalmente aprobados a lo largo de toda Alemania para entrenar tanto a profesionales sanitarios como a pacientes. Los pacientes reciben un certificado de competencias cuando han completado el entrenamiento, el cual es un requisito para obtener el material (coagulómetro y tiras). A los pacientes se les reembolsa primero el coagulómetro y luego los reactivos (tiras).

El sistema de rehabilitación tras la cirugía de reemplazo valvular ha jugado un papel muy importante en la rápida inclusión de los pacientes en autocontrol del TAO en Alemania (62). Los pacientes disponen de 4 - 6 semanas de rehabilitación hospitalaria obligatoria, que ofrece una excelente oportunidad para recibir la educación necesaria. La potente influencia que ejerce ASA es otro importante factor.

I.f.3. Organización del Autocontrol en el Reino Unido

La atención sanitaria en el Reino Unido se financia públicamente por el National Health System (NHS), que proporciona la mayoría de la asistencia sanitaria en el Reino Unido. Muchos servicios del NHS, son en gran parte “gratis” (pagados con impuestos), en el punto de dispensación. Aunque los sistemas de salud privados (pagados principalmente por un seguro privado) han continuado creciendo paralelos al NHS, estos son utilizados sólo por un pequeño porcentaje de la población y, a diferencia de Alemania y EEUU, las compañías de seguros no juegan, actualmente, un papel importante en el Sistema Británico de Salud, aunque esto pueda cambiar en el futuro.

Los pacientes deben de comprar sus propios coagulómetros (y soluciones de control si estos lo requieren). Aunque las tiras reactivas para los coagulómetros disponibles, pueden ser prescritas por los médicos de Atención Primaria desde 2002, *Anticoagulation Europe* (un grupo en defensa del paciente anticoagulado) ha recibido informes de que algunos facultativos rehúsan su prescripción. Por su parte, los médicos culpan de esta negativa a las autoridades responsables de la planificación sanitaria, en cualquier caso al paciente le resulta difícil obtener las tiras reactivas.

Como en el caso de EEUU, tampoco se ha establecido un plan de estudios nacional aprobado, para educar a aquellos que desean realizar autocontrol

Además, los costes y esfuerzos asociados con la preparación de este grupo de pacientes, que asumen un mayor papel en el control de su TAO, no se ven reflejados en el actual modelo de financiación.

I.f.4. Organización del Autocontrol en España

El primer grupo significativo de pacientes incluidos en autocontrol en España, proceden del Hospital de la Santa Creu i Santa Pau en Barcelona. A finales de 1999 se promocionó entre los pacientes que recibían tratamiento anticoagulante la posibilidad de incluirlos en este modelo de control. La Unidad de control del Tratamiento Anticoagulante (UTA) asumía el entrenamiento, pero los pacientes debían asumir el precio del coagulómetro y las tiras reactivas. Una vez introducidos 150 pacientes y a la luz de los resultados obtenidos, decidimos poner en marcha un ensayo clínico unicéntrico, prospectivo, randomizado, caso-control, cuyo objetivo era valorar la eficacia y seguridad del autocontrol frente al control que realizábamos los especialistas en la UTA. Este ensayo clínico conocido con el acrónimo ACOA (Alternative Control of Oral Anticoagulant treatment) (48) y realizado entre los años 2000 y 2002 ha sido una de las principales referencias del autocontrol en España por diversos motivos:

- Fue el primer y único ensayo Clínico realizado en España y publicado hasta el momento.
- Su modelo de educación de pacientes, basado en el sistema alemán utilizado por la ASA, es el modelo de referencia actual en España y en el que se han basado el resto.
- El sistema de dosificación, basado en tablas con algoritmos y distintos “niveles” para la dosificación del tratamiento es el sistema actual utilizado.

- La mayoría de participantes del estudio continuó realizando autocontrol, tras finalizar el mismo y por primera vez un sistema público de Salud, en este caso, el propio hospital, se hizo cargo del coste de los reactivos (tiras).
- Fue uno de los primeros estudios en evidenciar que la edad y el nivel cultural no eran factores limitantes para realizar autocontrol.
- Sirvió para confirmar que los resultados, en términos de eficacia y seguridad obtenidos en otro ámbito, eran reproducibles en nuestro medio.
- Fue uno de los primeros estudios en evidenciar, aunque no de forma significativa, que el autocontrol reducía la mortalidad.

En Aragón, los datos arrojados por los principales ensayos clínicos (ver apartado I.g), animaron al Departamento de Planificación y Aseguramiento a poner en marcha, a principios del año 2007 un proyecto: “Proyecto para Mejorar la accesibilidad de los pacientes al control del TAO en Aragón” (ver apartado I.h), en el que se basa este trabajo.

Este proyecto preveía la inclusión inicial de hasta 1000 pacientes en autocontrol del TAO (plazo previsto de 3 años) en nuestra comunidad autónoma y la posterior incorporación, de este modelo de control, en la cartera de servicios del Servicio Aragonés de Salud. Aragón ha sido la primera Comunidad Autónoma en ofertar a los pacientes este modelo de control.

En Valencia, la asociación de pacientes anticoagulados AVAC junto con la Federación de Asociaciones de pacientes (FEASAN) consiguieron el reembolso

de tiras desde el año 2003 (Orden de 10 de Noviembre de 2003 de la Consellería de Sanidad) pero no del coagulómetro.

Málaga (Hospital Universitario Carlos Haya) cuenta actualmente con alrededor de 200 pacientes en autocontrol del TAO, al igual que en Barcelona, el hospital se hace cargo del coste de las tiras reactivas.

Existe algún paciente incluido en otros hospitales de España, en cantidad no muy significativa como en el Hospital de la Merced, Osuna, Sevilla.

Por otra parte el Instituto Catalán de la Salud (ICS), principal proveedor público de servicios sanitarios en Cataluña, en el año 2013 puso en marcha un pilotaje con 150 pacientes y tenía previsto incluir hasta 300 más en los años siguientes, pero no ha llegado a llevarse a cabo.

En Guipúzcoa, Tamayo y col. (151) en el año 2012 pusieron en marcha un estudio multicéntrico (varios centros de Atención Primaria), cuasi experimental, para identificar los factores relacionados con la capacidad de los pacientes en TAO para realizar autocontrol y sus consecuencias clínicas.

Para llevar a cabo el estudio se seleccionaron 666 pacientes (333 en el grupo experimental y 333 en el grupo control) pertenecientes a siete centros de salud de Atención Primaria de ámbito urbano-rural seguidos durante un periodo de 6 meses. Casi la totalidad de los participantes realizaron correctamente autocontrol, la principal limitación fue la actitud del paciente y de su entorno. Como en estudios previos, estos pacientes se mantenían más tiempo en rango terapéutico, tenían menos complicaciones y el autocontrol mejoraba su calidad de vida.

Particularmente novedoso, es el caso del Servicio Canario de Salud, el cual para incluir el autocontrol como una prestación, firmó durante el año 2015 un acuerdo de “Riesgo compartido” con Roche Diagnostic, S.L.

Según dicho acuerdo, que tendrá una vigencia de 3 años, durante los 2 primeros años se incluirá a 250 pacientes en autocontrol. Comprometiéndose, el Servicio Canario de Salud a pagar una tarifa fija por paciente que incluye la gestión integral del mismo (Licencia de uso del Software de Gestión de Pacientes en Autocontrol, Servicio de Seguimiento, Servicio de Formación y entrega del material). Durante el tercer año el número de pacientes a incluir sería de $150 \pm 10\%$.

El acuerdo prevé la realización de un análisis COSTE-EFECTIVIDAD, transcurridos 2 años, para valorar si se han cumplido las premisas del proyecto (reducción del número de eventos tromboembólicos, hemorrágicos y número de muertes que se produzcan en esta modalidad de Autocontrol, así como el incremento del TRT y la calidad de vida de los pacientes) frente al método tradicional de control del TAO:

En el caso de cumplirse, la mercantil se comprometería a integrar toda la información de los pacientes en los sistemas informáticos de DRAGO AE y DRAGO AP, y el Servicio Canario de Salud a incorporar la modalidad de autocontrol del TAO en su Cartera de Servicios. Y en caso contrario la mercantil asumiría la pérdida de la subvención de los 250 pacientes y de la continuación del proyecto durante el tercer año.

Como se deriva de las distintas experiencias en cada Comunidad Autónoma, los modelos adoptados para la incorporación de pacientes han sido variados. Parece clara la necesidad de afrontar nuevos retos en la prestación de servicios para el control de la anticoagulación oral y el autocontrol del TAO representa un método alternativo para la prestación de dichos servicios, que estaría en consonancia con las directrices de la sociedad y de las políticas para la autogestión del paciente. A pesar de la evidencia científica y la tecnología disponible para hacerlo posible; sin embargo, no está clara cuál sería la forma más exitosa o si debería existir un único modelo de prestación del servicio de autocontrol para su incorporación en España.

I.g. Principales ensayos clínicos

I.g.1. Consideraciones generales

Distintos parámetros han sido utilizados para evaluar la efectividad del autocontrol y sus potenciales ventajas y desventajas. Para que el autocontrol del TAO sea factible, debe ser al menos tan seguro como el control convencional. La mayoría de los estudios han utilizado el porcentaje de tiempo en intervalo terapéutico o el número de lecturas de INR en rango terapéutico como la variable principal.

Estos se calculan como sigue:

- “Tiempo en rango terapéutico” (TRT): implica la interpolación lineal de los valores de las INRs observadas para extrapolar los valores de INR diarias, por tanto la TRT puede definirse como el número de días que los pacientes pasan en rango terapéutico, dividido por el número total de días del período de seguimiento.
- “Porcentaje de INRs en rango terapéutico”(%INRs): se obtiene dividiendo el número de valores de INR en rango terapéutico por el número de controles de INR (x100).

De los dos, el TRT se considera que es el resultado de elección (152). El %INRs aunque es mucho más fácil de calcular, está mucho más influenciado por la frecuencia de monitorización, la cual por si misma puede estar sujeta a parcialidad o “bias”.

El TRT puede ser estimado mediante varios métodos dando resultados diferentes (16,143, 153-155). Los cinco métodos principales son: acumulativo,

sección transversal, semanas en rango, equidivisión e interpolación lineal (16, 155). Actualmente, el método preferido es la interpolación lineal, también llamado método de Rosendaal (16,154). Es el método más preciso y el más conservador, dado que tiende a infra estimar el TRT comparado con otros métodos (154). El uso de diferentes métodos dificultará la comparación entre estudios.

El resultado del TRT depende en gran medida de la INR objetivo asignada o rango terapéutico asignado: si se establece un rango objetivo de INR de 2,0-4,0 proporcionará un TRT mayor en comparación con un rango de 2,0 a 3,0. Esto dificulta la comparación entre estudios, ya que se utilizan diferentes rangos para indicaciones similares, tanto dentro de un mismo país como entre países (84, 156, 157).

El TRT también es altamente dependiente de la frecuencia de las pruebas (157). Es más alto cuando se aumenta la frecuencia de muestreo; hasta dos veces por semana, se ha demostrado que es la tasa de muestreo óptima, con el fin de aumentar el tiempo dentro del rango terapéutico de INR (157).

La importancia del TRT estriba en que este parece correlacionarse con la incidencia de complicaciones relacionadas con el TAO, aunque no está claro.

Oake y col. (158) encontraron que casi el 50% de todas las complicaciones mayores, se produjo incluso cuando el INR se encontraba dentro del rango terapéutico objetivo y que el TRT se correlacionaba con la incidencia de eventos tromboembólicos, pero no con la de episodios hemorrágicos.

Wan y col. (6) encontraron una correlación significativa entre el TRT y las complicaciones mayores en los estudios no aleatorios, pero no significativa en los estudios aleatorios controlados. Este autor aboga por el uso del TRT como un indicador de la calidad del control de la anticoagulación. Sin embargo, estos resultados no hacen sino confirmar el potencial sesgo utilizando datos de ensayos no aleatorios.

I.g.1.1. La eficacia del autoanálisis:

Existe evidencia científica de que el autoanálisis, autotest o “Patient Self testing (PST)” es al menos tan seguro como el control habitual (148, 159,160) o mejor (84, 143, 161,162). A diferencia del autocontrol, en esta modalidad, el paciente no modifica su dosis.

En el Reino Unido, el equipo de University College London ha sido fundamental para evaluar la viabilidad del autoanálisis en el Reino Unido. Su estudio mostró que el autoanálisis es un método fiable para monitorizar el TAO y demostró la buena correlación entre los valores de la INR medidos con el coagulómetro y los valores del laboratorio (159).

I.g.1.2. La eficacia del autocontrol:

El autocontrol, como modelo de control del TAO, es al menos tan bueno como el control habitual (85, 148, 163); o mejor (48, 69, 87, 164,165). Aunque en los primeros estudios, el porcentaje de INRs en rango terapéutico era la variable principal (69, 84, 85, 88,145); en estudios posteriores (48, 148, 150, 163, 164,166, 167) el TRT pasó a ser el principal indicador de la eficacia del control.

I.g.1.3. Comparación del autoanálisis con el autocontrol:

En términos de control de la INR, no parece que el autocontrol presente ventajas frente al autoanálisis. De todas formas, las comparaciones directas son escasas y hacen difícil realizar conclusiones firmes.

Las diferencias entre autocontrol y autoanálisis son difíciles de explicar. Paradójicamente, los pacientes que se autoanalizan presentan mejores TRT que los que se autocontrolan y tienen menos eventos hemorrágicos menores, pero los que se autocontrolan tienen menos eventos tromboembólicos.

Es posible que la gente que autocontrola su estado de coagulación tengan un papel más activo en manejar su tratamiento o que el autoanálisis provoque un cambio de dosis más rápido y frecuente.

Gadisseur y col. (168) compararon el autocontrol con el autoanálisis; sin hallar diferencias significativas en el control de la INR, entre los pacientes que se auto dosificaban y aquellos que sólo se realizaban el control.

Gardiner (169) de la University College London, comparó la seguridad de los pacientes en autocontrol y autoanálisis. Los pacientes de ambos grupos midieron sus INRs cada dos semanas durante 6 meses. No se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre el TRT de los pacientes en autocontrol (70%) y en autoanálisis (72%).

I.g.1.4. Resultados clínicos:

Aunque la calidad del control de la INR se halla relacionada con la seguridad de la anticoagulación, esta está subrogada también a otros criterios de valoración. Las mejoras en los resultados clínicos o seguridad, se demuestran

por la reducción en la mortalidad y en el número de eventos tromboembólicos y hemorrágicos y pocos estudios analizan estos resultados como variables principales (170).

Esto se debe a varios motivos: es más difícil demostrar la eficacia clínica utilizando criterios de valoración clínicos puros, se precisa un gran número de pacientes y períodos de seguimiento más largos, para realizar un estudio que demuestre diferencias en la incidencia. Además, existen otros factores de riesgo asociados que hacen difícil la comparación de pacientes con patologías similares. Si se dispusiera de estos datos, la evidencia sería mucho más robusta.

I.g.2. Principales estudios:

I.g.2.1 Estudios observacionales

Hasta el año 2015, se habían publicado 15 estudios observacionales (no aleatorizados) (69, 71,88, 166-176).

Los estudios de series de casos (71, 169, 172-175) han sido, en general estudios de pequeño tamaño entre 8 - 1375 pacientes (media: 263 pacientes, mediana: 16 pacientes) con un corto periodo de seguimiento (rango: 3 - 39 meses, media: 17 meses, mediana: 11 meses), que utilizaban principalmente criterios de valoración indirectos como el TRT. En general, realizan descripciones poco obvias sobre lo básico: rango, tamaño de la población y muestreo. Suele tratarse de grupos seleccionados y debido a su diseño no incluyen grupo de control, por lo que limita las conclusiones y su interpretación, por tanto, debe realizarse con prudencia.

De ellos, podemos concluir:

Los pacientes seleccionados que realizan autocontrol, están al menos tanto tiempo en rango terapéutico (69.3 - 76.5 %) como el descrito en la literatura para otros modelos de control. El autocontrol en pacientes seleccionados es factible para varias indicaciones y un amplio intervalo de edades.

Siete estudios utilizan un diseño de cohortes, cuatro prospectivas (88,168, 170, 176) y tres retrospectivos (69, 166, 167). Solo en algunos, fue tenido en cuenta lo básico (rango, tamaño de la población y muestreo). Además, la selección de los grupos control era problemática en cuanto a la coincidencia de criterios. Todos excepto el estudio de Nagler y col. (176) eran de pequeño tamaño (media: 36 pacientes, rango: 17 - 84 pacientes (en cada grupo)), el seguimiento relativamente corto (media: 23 meses, rango: 8 - 42.5 meses) y utilizaron solo criterios indirectos. Nagler y col analizaron las complicaciones observadas en 1140 pacientes incluidos en autocontrol durante un promedio de 4,3 años, pero no analizaron la variabilidad de la INR, ni otros criterios indirectos.

Todos los estudios encontraron que los pacientes en autocontrol tenían un TRT mayor que los del grupo de control habitual, aunque sólo 3 encontraron resultados estadísticamente significativos.

La mayoría utiliza una frecuencia de control distinta entre los dos grupos testados (semanal vs mensual) y diferente tecnología (coagulómetro portátil y laboratorio) para estimar la INR, como consecuencia podría existir un sesgo inherente.

En cuanto a la estimación de la satisfacción del paciente y calidad de vida era hecha utilizando formas y preguntas al azar y/o utilizando métodos, no bien

descritos ni validados (69, 166) y/o utilizando un diseño de series de casos, por lo que no supone una información científica sólida, ni reproducible.

I.g.2.2. Ensayos aleatorios controlados

Este tipo de estudios tienen muchas ventajas y solo son superados por los metanálisis en cuanto al nivel de evidencia. Por lo que no merece la pena ahondar profundamente en este apartado, pero si hacer una serie de puntualizaciones.

Es evidente que no es posible llevar a cabo un estudio doble ciego, ya que el paciente está obligado a saber qué tratamiento está recibiendo. Sin embargo, es posible “cegar” a los médicos que se ocupan del grupo asignado al azar a tratamiento convencional. Sólo un estudio (148) utilizó cegamiento parcial, aún así, el riesgo potencial de sesgo de realización es el de la gran mayoría de los estudios.

Seis estudios utilizaron la variabilidad de la INR como un parámetro de efectividad o calidad del control; dos no utilizaron controles externos de las muestras de sangre (48, 177) y cuatro si lo hicieron (79, 80,85, 87).

Los estudios de Christensen y col. (79,80) encontraron una pequeña variabilidad en el grupo de autocontrol comparado con el grupo de control habitual, lo cual concuerda con los resultados de Cromheecke y col. (85). El estudio de Cromheecke y col. (85) además realizan sobrecruzamiento de pacientes y Christensen y col. (79,80) utilizaron un laboratorio de referencia para analizar la INR. Todos los resultados fueron ocultados a los investigadores durante el periodo de observación y el parámetro de efecto utilizado fue

validado en un estudio subsiguiente (83). La validez interna y externa de estos estudios es por tanto, alta, y los resultados parecen bien fundados.

Sólo cuando es aplicado y usado de forma óptima (las muestras de sangre tomadas según unas bases reguladas y la INR estimada en un laboratorio externo) la variabilidad de la INR puede ser utilizada como un indicador de la calidad del tratamiento (79,80).

Algunos de los estudios incluyen varios problemas metodológicos, que suelen considerarse en el apartado de discusión o conclusiones: En general, la validez interna no es óptima, y la validez externa se ve comprometida debido a los diferentes criterios de inclusión, concepto de entrenamiento, rango terapéutico y manejo del grupo de control. Ninguno fue diseñado para la comparación en situación de “no inferioridad”:

Además, solo por el hecho de participar en este tipo de estudios, la calidad del tratamiento incrementa, haciendo difícil la aplicación de los resultados a la práctica clínica habitual.

En cuanto a la satisfacción del paciente, los pacientes que realizan autocontrol parece que tienen una mayor satisfacción y calidad de vida. Ver apartado

I.1.g.3

I.g.2.3. Revisiones sistemáticas y metanálisis

Se han publicado numerosas revisiones (36,149,178-186) focalizadas en el autocontrol y la calidad de los coagulómetros, la mayoría a favor del autocontrol, pero pocas veces eran muy objetivas o imparciales, dado que no

ofrecían criterios objetivos y uniformes de inclusión y evaluación . Esto limita su uso como una herramienta científica, cuando se compara con las revisiones sistemáticas y los metanálisis, las cuales son referencias ideales cuando se trata de implementar una técnica o tratamiento basándonos en la evidencia.

No obstante, algunos autores afirman que los hallazgos de los ensayos aleatorios controlados que han evaluado la eficacia del autocontrol, comparado con el control habitual han sido inconsistentes y las bases científicas para implementar el autocontrol, por tanto, cuestionable (36).

En cuanto a las revisiones sistemáticas, destacaría cinco por su importancia (37,38,82,187,188). Siebenhofer y col. concluyeron que el autocontrol es seguro y mejora la calidad de vida relacionada con el tratamiento (37). De todas formas, esta revisión incluía sólo cuatro estudios y uno de ellos no era aleatorio.

En cuanto a las otras revisiones sistemáticas:

Heneghan y col. (38) realizaron una revisión sistemática y metanálisis concluyendo que: “El autocontrol mejoraba la calidad de la anticoagulación oral. Los pacientes capaces de realizar autocontrol tenían menos eventos tromboembólicos (la mitad). Sin embargo, no hallaron datos convincentes de que el autocontrol redujese de forma significativa la mortalidad y el sangrado y una considerable variabilidad en los resultados en términos de hemorragia menor. El autocontrol no era posible para todos los pacientes y requería la identificación y educación de los pacientes candidatos”.

Algunos autores consideran que la primera parte de sus conclusiones puede ser cuestionada, dado que la calidad de evaluación de los estudios incluidos, no parece óptima, y la distinción entre autocontrol y autoanálisis fue parcialmente incorrecta.

La revisión de Cochrane realizada por Garcia-Alamino y col. (187) fue hecha por el mismo grupo de investigación que publicó el estudio de Heneghan y col. (38), y supuso una actualización con la inclusión de más estudios.

Los autores concluyeron que: “Comparado con el control habitual, los pacientes que realizan autocontrol o autoanálisis del TAO podían mejorar la calidad de su tratamiento. El número de eventos tromboembólicos y la mortalidad era inferior sin incrementar los daños. Sin embargo el autocontrol y el autoanálisis no era factible para la mitad de los pacientes que requerían TAO. Las razones incluían: el rechazo del paciente, inhabilidad para completar el entrenamiento y la exclusión por su médico habitual”.

Christensen y col. (82) concluyeron que: “Aunque la mayoría de ensayos tenían varios problemas metodológicos, el autocontrol del TAO parecía al menos tan bueno y posiblemente mejor que el control habitual en pacientes bien seleccionados”

Estas conclusiones, más reacias que las de Heneghan y col. (38) ponen de relevancia la diversidad y dificultad para interpretar los resultados de los ensayos aleatorios controlados, cuando se realiza un metanálisis. Al trabajo de Sharman y col (188) haremos referencia en los siguientes apartados.

En cuanto a los meta-análisis, se han realizado varios para determinar si el autocontrol y el autoanálisis son mejores que los métodos habituales de control, en términos de eficacia clínica o seguridad:

El Departamento de Calidad y Actuaciones del Veterans Affairs (VA) publicó en 2011 un meta-análisis (VARIA) realizado para determinar si el autocontrol del TAO era más efectivo y seguro que el control habitual. (153). Los autores identificaron 22 estudios, 4 más que la revisión de Cochrane el año anterior (187).

Los eventos tromboembólicos se redujeron al 42% en los pacientes aleatoriamente asignados a autocontrol o autoanálisis. Aunque hubo una reducción significativa, 26% en el riesgo de mortalidad, esta evidencia fue considerada de baja robustez por la inconsistencia entre estudios. No hallaron una reducción significativa en los eventos hemorrágicos mayores.

Este meta-análisis (153) incluyó los datos del mayor estudio sobre autoanálisis, THINRS, publicado en 2010 (160). En el estudio THINRS, 2,922 pacientes que recibían tratamiento con warfarina por ser portadores de una válvula mecánica o fibrilación auricular fueron asignados al azar a realizar autoanálisis o a ser monitorizados por una clínica de anticoagulación calificada como de alta calidad. Los pacientes fueron seguidos durante un periodo aproximado de 3 años, dando al estudio el poder suficiente para establecer resultados potentes en términos de incidencia de accidentes cerebrovasculares, hemorragias y muerte.

Aunque el autoanálisis producía una pequeña pero significativa mejora en el control de la INR, el grupo de autoanálisis presentaba más eventos

hemorrágicos menores y no se observaron diferencias significativas en el tiempo hasta el primer evento (hemorragia mayor o tromboembolismo) entre los dos grupos.

En resumen podríamos decir que aunque algunos meta-análisis han demostrado que el autocontrol del TAO reduce la mortalidad, existe inconsistencia entre los estudios revisados. Estos beneficios parecen estar estrechamente confinados a los pacientes en autocontrol, dado que no hay evidencias de que el autoanálisis tenga un efecto positivo en los eventos clínicos, como se refleja en los resultados de distintos metanálisis, especialmente el estudio THINRS (160).

I.g.3. Resultados de la revisión:

La última revisión sistemática de la literatura, hasta el momento actual, mostró que existían 26 ensayos clínicos publicados en 45 artículos con un total de 8763 pacientes (188). De los 26, sólo 21 ensayos (8394 participantes) mostraron datos estadísticos idóneos para realizar una comparación o sacar conclusiones relevantes respecto a la eficacia clínica de este modelo de control. Ver Anexo II. Características de los estudios incluidos en la revisión bibliográfica.

Los 26 fueron realizados en Europa y Norteamérica. Diecisiete (17/26) comparaban el autocontrol con el control rutinario (48, 79, 85, 87, 150,163-166,189-196) seis evaluaban autoanálisis (160, 162,169, 197-199) y uno

autocontrol y autoanálisis versus control habitual en pacientes entrenados y no entrenados (4 brazos)(148). Los dos ensayos restantes comparaban autocontrol con autoanálisis (200,201), uno incluía solo niños (200). Algunas de las características relevantes de los estudios se resumen en la Tabla 8 (tabla traducida y adaptada del trabajo de Sharma y col.)(188). Estos autores en su trabajo de revisión, cuando analizan la validez de los estudios, mencionan que solo 4 de los 26 estudios, entre los que se encontraba el nuestro (48), se consideró que tenían: adecuada “generación de secuencia”, ocultación de la asignación y evaluación ciega de los resultados, por lo que fueron juzgados de bajo riesgo de sesgo (48,165,199,200). En el resto o no quedaba claro (85,87,148,150,162,164,180,189,191-194 ,197 ,198 ,201) o el riesgo de sesgo era alto (79 ,160,166,195,196).

I.g.3. 1. Principales resultados clínicos

La incidencia de complicaciones clínicas, principalmente: muerte, eventos tromboembólicos y hemorragias mayores, es generalmente considerada el mejor método para evaluar la calidad del control y es utilizada en los grandes estudios como una de las principales variables para evaluar los resultados clínicos (4, 198, 202, 206, 247-250).

No obstante, las definiciones varían entre los estudios y no todos los estudios utilizan criterios bien definidos. En general, los eventos mayores (hemorrágicos o tromboembólicos) se definen como aquellas complicaciones que requieren hospitalización o evaluación médica y eventos fatales aquellos que provocan el fallecimiento del paciente.

Características	Rango	Nº total (%)	Nº de estudios
Tamaño, n	16–2922	8763	26
Automonitorización, n		4553 (51.9)	
Autocontrol(AC)	14–579	2619 (57.5)	20
Autoanálisis (AA)	14–1465	1934 (42.5)	9
Control habitual(CH), n		4199 (47.9)	
Atención Especializada(AE)	17–1457	2669 (63.6)	15
Atención Primaria (AP)	26–576	1143 (27.2)	6
AE/AP	49 to103	387 (9.2)	5
Duración, meses	3.5–57†		
<12	16–320	2186 (25)	17
≥12	28–2922	6577 (75)	9
Edad, años	1–91		
Media edad grupos, años			
Media edad ≤18	1–19	28 (<1)	1
Media edad >18 -<50	22–71	100 (~1)	1
Media edad ≥50- <70	16–91	8289 (94.6)	21
Media edad ≥70	65–91	85 (~1)	1
Indicaciones Clínicas			
FA	85–202	287 (3)	2
SVM	58–1155	2434 (28)	6
Mixta	16–2922	6042 (69)	18
Coagulómetro,n			
CoaguChek	28–1155	5479 (62.5)	22
ProTime	140–2922	3062 (35.0)	2
INRatio2	–	0	0
CoaguChek+INRatio2	16–206	222 (2.5)	2
Resultados , n			
Eventos Tromboembólicos	49–2922	8394 (95.8)	21
Eventos hemorrágicos	49–2922	8394 (95.8)	21
Mortalidad	49–2922	6537 (74.6)	13
Tiempo en rango terapéutico	28–2922	6245 (71.3)	18
INRs en rango	49–1155	4472 (51)	12

Tabla 8. Principales características de los estudios incluidos en la revisión bibliográfica (188)

Aunque, dado que la incidencia de estas complicaciones es relativamente baja, a menudo es necesario incluir gran número de pacientes y un seguimiento prolongado para conseguir la validez estadística de los resultados.

La Tabla 9 (traducida y adaptada del trabajo de Sharma y col.) (188) muestra los principales resultados de los estudios realizados, comparando pacientes tanto en autocontrol como en autoanálisis, con el control habitual o monitorización estándar.

Tabla 9. Resultados clínicos y calidad del control. Principales estudios

Resultados	Autocontrol		Control habitual		RR (95% IC)	p valor	Estudios
	Eventos	Pacientes	Eventos	Pacientes			
Sangrado nº	736	4278	736	4116	0.95 (0.74 - 1.21)	0.66	22*
Autocontrol	250	2403	310	2237	0.94 (0.68 - 1.30)	0.69	15
Autoanálisis	486	1875	426	1879	1.15 (1.03- 1.28)	0.02	7
Hemorragia Mayor	247	4188	231	4014	1.02 (0.86 - 1.21)	0.82	21*
Autocontrol	96	2403	78	2237	1.08 (0.81 - 1.45)	0.60	15
Autoanálisis	151	1785	153	1777	0.99 (0.80- 1.23)	0.92	6
Hemorragias menores	489	2757	505	2668	0.94 (0.65 - 1.34)	0.73	13
Autocontrol	154	1081	232	1035	0.84 (0.53 - 1.35)	0.47	9
Autoanálisis	335	1676	273	1633	1.23 (1.06 - 1.42)	0.005	4
Eventos tromboembólicos	149	4278	202	4116	0.58 (0.40 - 0.84)	0.004	22*
Autocontrol	54	2403	106	2237	0.51 (0.37- 0.69)	<0.0001	15
Autoanálisis	95	1875	96	1879	0.99 (0.75 - 1.31)	0.95	7
Mortalidad	197	3323	225	3214	0.83 (0.63 - 1.10)	0.20	13
Autocontrol	44	1674	68	1619	0.68 (0.46 - 1.01)	0.06	10
Autoanálisis	153	1649	157	1595	0.97 (0.78- 1.19)	0.74	3
Tiempo en rango terapéutico	NA	2598	NA	2521	DMP 2.82 (0.44 - 5.21)	0.02	11*
Autocontrol	NA	870	NA	828	DMP 0.47 (-1.40 - 2.34)	0.62	6
Autoanálisis	NA	1728	NA	1693	DMP 4.44 (1.71 - 7.18)	0.001	5

Tabla traducida y adaptada del trabajo de Sharman y col. (188). DMP: Diferencia de medias ponderada. NA: No aplicable. *Uno de los estudios (148) contribuía tanto a la rama de autocontrol como a la de autoanálisis.

I.g.3.1.1. Eventos hemorrágicos

El número total de eventos hemorrágicos (mayores y menores) recogidos en 21 de los 26 estudios fue 1472.

No se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre autocontrol y autoanálisis ni con el control habitual, en el riesgo de hemorragias mayores (RR 1,08 IC95% 0,8-1,5, $p < 0,6$ y RR 0,99, IC95% 0,8-1,23, $p < 0,9$, respectivamente) (Tabla 9).

En cambio el autoanálisis se asoció con un incremento en el riesgo de eventos hemorrágicos menores del 23% ($p < 0.005$) y todos los eventos hemorrágicos del 15% ($p < 0.02$) mientras que el autocontrol no.

No se observaron diferencias estadísticamente significativas para eventos hemorrágicos en función de la indicación clínica de TAO (solo SVM, solo FA o mixta) ni por el tipo de control habitual (Atención especializada, Atención primaria o mixta).

I.g.3.1.2. Eventos tromboembólicos

El número total de eventos tromboembólicos (mayores y menores) reflejado en 21 estudios, fue 351 (4,2%) entre 8394 participantes. (48,79,85,148, 150,160,162,163,189,191,192,199).

El autocontrol se asoció a una reducción estadísticamente significativa del riesgo de eventos tromboembólicos del 42%, especialmente en el grupo de

autocontrol (49%) (RR 0,51 IC95% 0,4-0,7 $p < 0,0001$) comparado con el control habitual. Figura 1

La reducción de eventos tromboembólicos solo se observó en estudios de pacientes que realizaron autocontrol pero no fue observado en aquellos en los que el paciente realizaba autoanálisis (RR 0.99, 95% IC 0.75-1.31, p -valor < 0.56).

Forest plot de complicaciones tromboembolicas

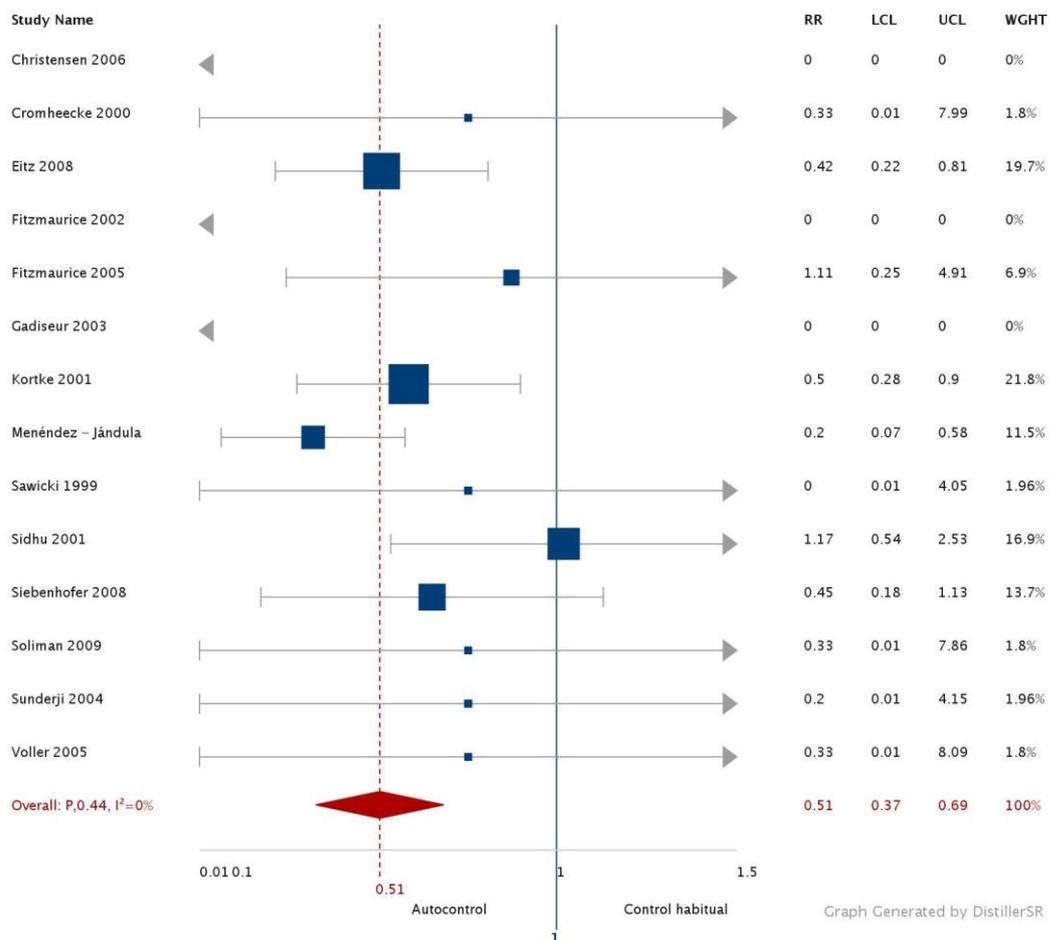


Figure 1

Grafico de comparación: Eventos tromboembólicos. Adaptado de Sharma y col (188)

Heneghan y col. en su metanálisis individual calcularon que el número necesario de pacientes a tratar (NNT) en un año para prevenir un evento tromboembólico era 78 IC95% 55–253 (NNT 27 en 5 años). (68) Además en pacientes de menos de 55 años el NNT para prevenir 1 evento tromboembólico en 1 año era aún menor (NNT 21 IC95% 17-42).

Aunque Sharma y col. (188) encontraron que la reducción observada de eventos tromboembólicos era independiente del tipo de indicación clínica, Heneghan y col. (68) observaron una significativa reducción de eventos tromboembólicos en pacientes con válvulas mecánicas cardíacas (SVM) que realizaban autocontrol. El NNT para prevenir 1 evento tromboembólico en 1 año era 55 IC95% 41-116. Figura 2

En los hombres con válvulas mecánicas que realizaban autocontrol también observaron una significativa reducción en los eventos hemorrágicos mayores (p -valor < 0.049; $I^2=0$), que no fue observado en las mujeres.

Tampoco parecían existir diferencias estadísticamente significativas en la reducción de eventos tromboembólicos en función del tipo de control habitual (AE vs AP) (188).

Eventos tromboembolicos . Grupos

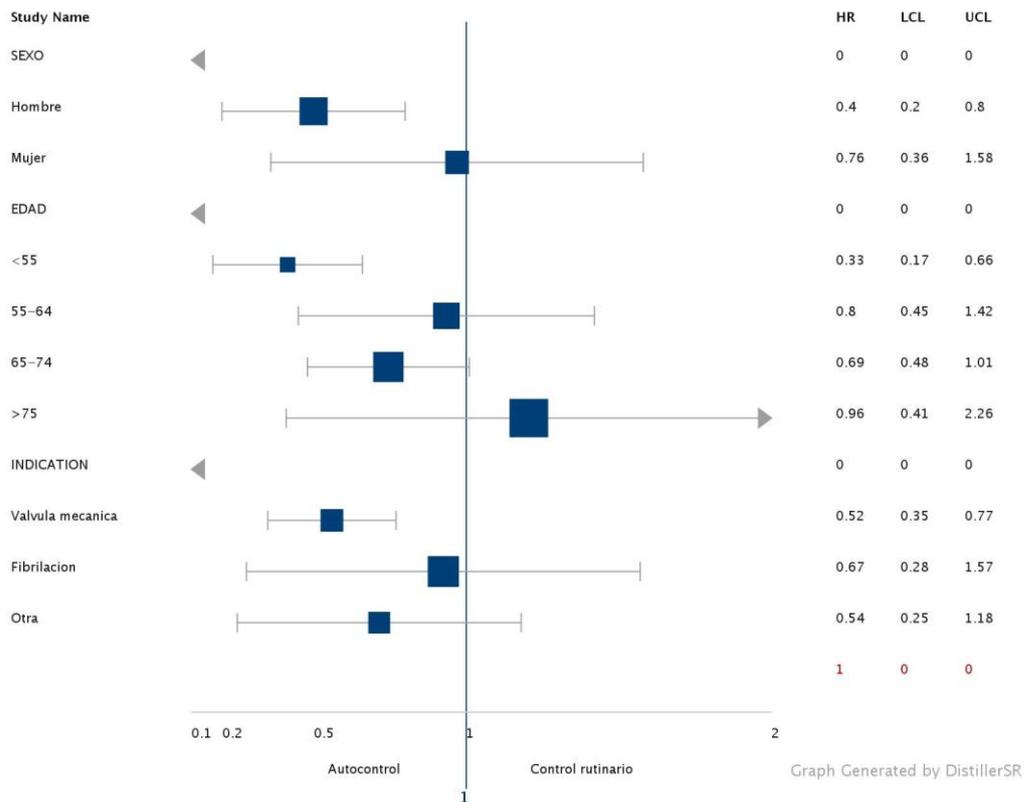


Figura 2. Comparación de eventos tromboembólicos por grupos. Extraído de Heneghan y col.(39)

I.g.3.1.3. Mortalidad

Trece de los 26 estudios publicaron un total de 422 muertes por cualquier causa, en un total de 6537 participantes (48,79,87,150,163-165,192,194,195,197,198,160). No existen diferencias estadísticamente significativas en todas las causas de mortalidad entre el autocontrol y el control habitual (RR 0.83, 95% IC 0.63-1.10, *p*-valor < 0.20) (figura 5). Los estudios de autocontrol mostraban una reducción no significativa de la mortalidad (RR 0.68, 95% IC 0.46- 1.01, *p*-valor < 0.06), y similar en tamaño y dirección a la reducción observada en eventos tromboembólicos. En cambio el autoanálisis no tenía

ningún efecto sobre la mortalidad (RR 0.97 95% IC 0.78- 1.19, *p*-valor< 0.74).

Figura 3

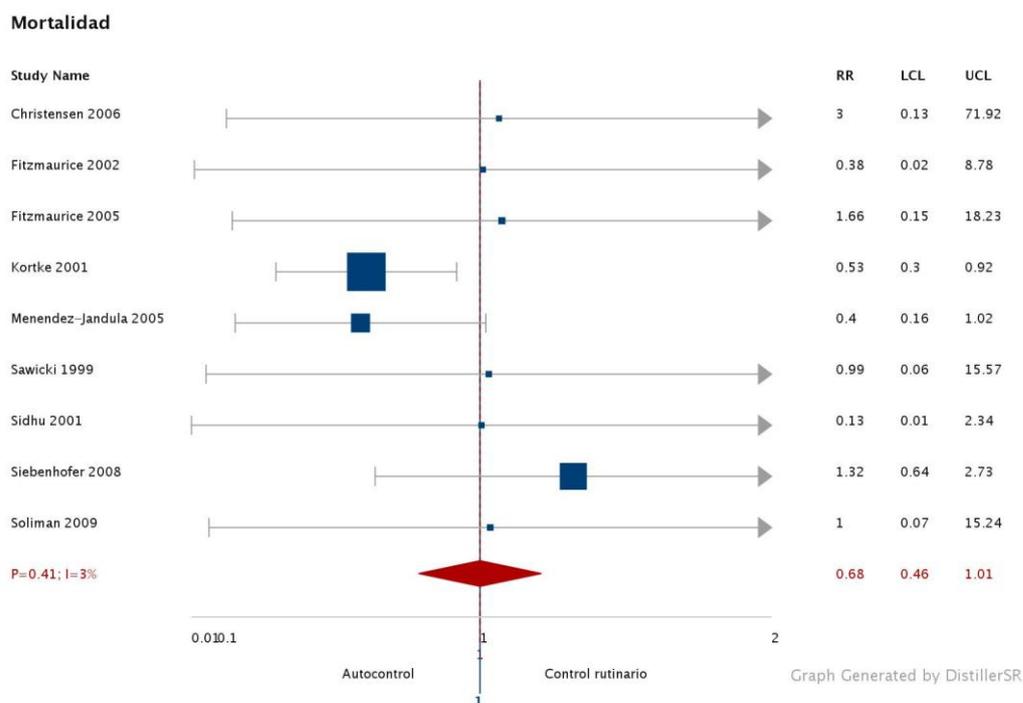


Figura 3. Grafico de comparación: Mortalidad.

Sharma et al (188) observaron una reducción significativa de mortalidad en los estudios que solo incluían pacientes con SVM (4 estudios, RR 0.54, 95% IC 0.32-0.92, *p*-valor< 0.02) no observada en otros estudios que incluían otras indicaciones (RR 0.95, 95% IC 0.78-1.16, *p*-valor< 0.61).

Como ninguno de los estudios que informaron sobre la mortalidad (13/26) excluían pacientes con SVM, no pudieron concluir de los datos agrupados si esta diferencia por indicación, era clínicamente significativa.

Heneghan y col. (68) en su revisión sistemática no observaron reducción en la mortalidad observada en revisiones sistemáticas previas. (38, 81, 187, 202).

Los resultados de mortalidad observados por Bloomfield y col. (202), se veían sesgado por las conclusiones de uno de los estudios (160) que tenía un seguimiento sustancialmente más largo y mayor calidad del control en el grupo de control habitual que otros estudios similares. Otra de las revisiones (187) que observaban una tendencia de reducción en la mortalidad que favorecía al grupo de autocontrol, para obtener un efecto concluyente requeriría 5150 participantes en cada grupo de estudio.

Las muertes directamente asociadas con el TAO sólo figuraban en cinco estudios (48,150, 163-165). En total, seis muertes en el grupo de control habitual (163-165)(1trombosis valvular, 2 infartos de miocardio, 1 hemorragia retroperitoneal, 1 hemorragia cerebral, y 1 hemorragia gastrointestinal) y siete muertes en los pacientes del grupo de autocontrol(1 trombosis valvular, 1 embolismo pulmonar, 1 ACV masivo isquémico, 2 infartos de miocardio, 1 hemorragia cerebral , y 1 hemorragia gastrointestinal).(48,150)

I.g.3. 2. Calidad del control: tiempo en rango terapéutico (TRT)

La desviación/variabilidad en las medidas de INR se correlaciona con el número de eventos tromboembólicos y hemorrágicos (6, 28,42, 45, 203), y además ha sido utilizado como indicador de la calidad del TAO (85, 88).

Una gran variabilidad del TAO (grandes fluctuaciones en los valores de la INR) incrementa de forma significativa el riesgo de sangrado y tromboembolismo (52). Los estudios han demostrado que el número de complicaciones incrementa en paralelo con el tiempo que el paciente pasa fuera del rango terapéutico (127, 152). El efecto que el TRT tiene sobre las complicaciones podría traducirse en que para reducir 1 evento hemorrágico mayor por cada 100 pacientes año sería necesario un incremento del 7-8% y para reducir una complicación tromboembólica del 10-12%(6). En general, para optimizar beneficios y reducir riesgos, el TRT debería situarse entre el 70-80%.

La mayoría de estudios diseñados para valorar la efectividad del autocontrol del TAO para mantener al paciente en rango terapéutico, comparan los resultados analíticos obtenidos por pacientes en esta modalidad de control frente a los obtenidos por pacientes que mantiene el control rutinario o habitual.

De igual forma que la comparación de la desviación, usando dos métodos diferentes (coagulómetro y laboratorio), es una medida de efecto inapropiada (36), la comparación de la desviación utilizando 2 métodos diferentes podríamos decir que está sesgado. Siendo estrictos además, las muestra de INR de los pacientes de un estudio deberían ser enviados a varios laboratorios de referencia que utilizarasen el sistema estándar original de la OMS para el análisis de INR.

La tabla 10 resume los resultados del control de la anticoagulación recogidos de los 26 principales estudios.

Aunque existe una gran variación en las medidas utilizadas para evaluar las INRs y el TRT, en general, las INR en rango y el TRT son mayores en los pacientes incluidos en autocontrol que en los del grupo de control habitual.

En cuanto al autoanálisis, la proporción de TRT es modestamente mayor cuando se compara con la de los pacientes que seguían control rutinario, pero estadísticamente significativa (DMP 4.44, $p\text{-valor} < 0.001$).

Heneghan y col. (68) en su metanálisis individual aportan información adicional analizando los resultados de 8 de los 26 estudios principales. Ver Anexo III.

Resultados de TRT de los principales estudios

Estos autores observaron que el TRT aumentaba y la desviación estándar (DS) disminuía con el tiempo en autocontrol. De los estudios con pacientes que realizaban autocontrol durante un año o más, cuatro estudios (79,150,160,192) mostraron mejora en el grupo de autocontrol mientras que tres no (48, 204, 205).

En los primeros 7 días los participantes con fibrilación auricular (FA) y válvulas mecánicas en autocontrol pasaban de forma significativa más TRT que los del control habitual, aunque con el tiempo las diferencias se reducían.

La media de TRT tendía a ser mejor en los grupos de autocontrol, incluso cuando el TRT mostraba peor control, la DS era menor, lo cual sugería menor variabilidad y controles más estables del TAO que en el grupo de control habitual.

Otros resultados secundarios fueron escuetamente referidos en los estudios incluidos (188).

Autor año ^{cita}	Media TRT % (DS)			% de valores de INR en rango (IC 95%)		
	AC/AA	Control	P	AC/AA	Control	P
Azarnoush 2011 ¹⁹⁷	61.5 (19.3)	55.5 (19.9)	0.0343	NR	NR	NR
Bauman 2010 ²⁰⁰	AC: 83 (NR) AA: 83.9 (NR)	–	NR	NR	NR	NR
Christensen 2006 ⁷⁹	78.7 (69.2– 81.0)*	68.9 (59.3– 78.2)*	0.14	NR	NR	NR
Christensen 2011 ¹⁹⁸	80.2 (2.3)	72.7 (2.6)	<0.001	80.8 (79.3–82.1)	67.2 (64.1–70.2)	<0.001
Cromheecke 2000 ⁸⁵	NR	NR	NS	55 (NR)	49 (NR)	0.06
Eitz 2008 ¹⁸⁹	NR	NR	NR	79 (NR)	65 (NR)	<0.001
Fitzmaurice 2002 ¹⁶³	74 (16.2)	77 (23.5)	NS	66 (61–71)	72 (65–80)	NS
Fitzmaurice 2005 ¹⁵⁰	70 (20.1)	68 (23.0)	0.18	70 (64.8–74.8)†	72 (66.3– 77.1)†	NS
Gadisseur 2003 ¹⁴⁸	AC: 68.6 (16.8) AA: 66.9 (14.9)	67.9 (19.5)	0.33	66.3 (61–71.5)/ 63.9 (59.8–68)‡	61.3 (55– 62.4)/58.7‡	0.14
Gardiner 2006 ²⁰¹	AC: 69.9 (23.1) AA: 71.8 (22.1)	–	0.46	NR	NR	NR
Horstkotte 1996 ¹⁹¹	NR	NR	NR	43.2 (NR)	22.3 (NR)	<0.001
Khan 2004 ¹⁶²	71.1 (14.5)	70.4 (24.5)	NS	NR	NR	NR
Kortke 2001 ¹⁹²	NR	NR	NR	79.2 (NR)	64.9 (NR)	<0.001
Matchar 2010 ¹⁶⁰	66.2 (14.2)	62.4 (17.1)	<0.001	NR	NR	NR
Menendez-Jandula 2005 ⁴⁸	64.3 (14.3)	64.9 (19.9)	0.2	58.6 (DS 14.3)†	55.6 (DS 19.6)†	0.02
Rasmussen 2012 ¹⁹³	52 (33–65)§	55 (49–66)	NR	NR	NR	NR
Ryan 2009 ¹⁹⁹	74 (64.6–81)¶	58.6 (45.6– 73.1)¶	<0.001	NR	NR	NR
Sawicki 1999 ⁸⁷	NR	NR	NR	53 (NR)†	43.2 (NR)†	0.22
Sidhu 2001 ¹⁶⁴	76.5 (NR)	63.8 (NR)	<0.0001	NR	NR	NR
Siebenhofer 2008 ²⁰⁴	75.4 (9.4, 85.0)¶	66.5 (47.1, 81.5)¶	<0.001	NR	NR	NR
Soliman 2009 ¹⁹⁴	NR	NR	NR	72.9 (DS 11)†	53.9 (DS 14)†	0.01
Sunderji 2004 ²⁰⁶	71.8 (45.69)	63.2 (48.53)	0.14	NR	NR	NR
Verret 2012 ¹⁹⁵	80 (13.5)	75.5 (24.7)	0.79	NR	NR	NR
Völler 2005 ¹⁷⁷	178.8 (126)**	155.9 (118.4)**	NS	67.8 (DS 17.6)	58.5 (DS 19.8)	0.0061

Tabla 10. Porcentaje de INRs en rango y tiempo en rango terapéutico (TRT)

*Media % (IC 95%). †media % de individuos (IC 95%). ‡% (IC 95%). §Media % (25–75 percentil). ¶Media % (rango intercuartílico).**Media de días acumulados(DS).INR, ratio internacional normalizada; AC:autocontrol, AA: autoanálisis; IC 95%: intervalo de confianza de 95%; NR, no referido; NS, no significativo. Tabla traducida de Sharman y col (188)

I.g.3. 3. Beneficio del autocontrol del TAO para el paciente

De la revisión de la literatura podemos concluir que, el autocontrol es al menos tan seguro como el control rutinario, resultando en menos eventos tromboembólicos sin que se produzcan hemorragias graves y en una posible reducción de la mortalidad.

De todas formas, no existe evidencia científica suficiente como para responder a la cuestión de si el autocontrol proporciona otros beneficios potenciales, no medibles para el paciente. Se han publicado diversos estudios que han explorado el punto de vista del paciente sobre el autocontrol del TAO: los resultados son variados. Aunque la calidad de vida de los pacientes en autocontrol había sido valorada previamente en otros estudios (84, 209,210), la Tabla 11 muestra los principales estudios publicados al respecto

Sawicki y col. (87) desarrollaron un cuestionario estructurado para evaluar el efecto de un programa de educación en anticoagulación, en la calidad de vida relacionada con el tratamiento. Este cuestionario, posteriormente fue utilizado en 2 estudios para evaluar el impacto del autocontrol y autoanálisis (147, 148), usado y validado en España por el grupo de Sánchez González y col. (208) primero y posteriormente utilizado por el grupo de Guipúzcoa (151)(resultados pendientes de publicación).

<i>Autor(cita)</i>	<i>Cuestionario</i>	<i>Ámbito</i>	<i>Ítems valorados</i>	<i>Resultados de AC</i>
Sawicki (87,147,148, 208, 151)	Estructurado NV 40 puntos	Educación en TAO y AC (148) en AA y AC	Satisfacción	
			Autoeficacia	↑*
			Tensión social	
			Problemas cotidianos	↓
			Angustia	↓↑
Fitzmaurice (163)	SEIQoL + Entrevista semiestructurada	Grupos focales en TAO	Conocimiento	No diferencias significativas entre AC y CR
			Empoderamiento	
			Ansiedad y obsesión	
			Autoeficacia	
			Relación con profesionales sanitarios	
			Costes sociales y económicos	
Khan (162)	SF-36 + EuroQol	Pacientes en TAO		No diferencias significativas entre AC y CR
Kulinna (210)	(211)	Pacientes en TAO	Cuestiones relacionadas sólo	
Wenzel (209)	NV			Muestra pequeña
Soliman (194)	SF-36v2			Mejora significativa en calidad de vida solo en el componente físico
Fitzmaurice (202)	TRQoL	CR vs AC		AC No ↑ ansiedad ↓ Problemas cotidianos

Tabla 11. “Beneficios no medibles” del Autocontrol

AA: autoanálisis; AC: autocontrol; CR: Control Rutinario NV: No validada * También en AA

El cuestionario incluía 5 temas relacionados con el tratamiento: satisfacción general con el tratamiento, auto-eficacia, tensión en el ámbito social, problemas cotidianos o limitaciones diarias y angustia.

El cuestionario reflejaba beneficios para los pacientes en autocontrol del TAO en cuanto a una reducción significativa en los problemas cotidianos o limitaciones diarias (48,147,148) y mejora en el nivel de angustia y autoeficacia.

Las limitaciones diarias reflejan eventos estresantes menores, que pueden añadirse a la carga de tener que hacer frente a una condición a largo plazo (cronicidad).

La teoría de la autoeficacia propone que las personas evitan actividades que ellos perciben como “más de lo que pueden manejar”. La auto-eficacia es relevante en el autocontrol, comportamiento que es importante, tanto en el inicio como en el mantenimiento de este modelo de control del TAO.

Sólo uno de los estudios demostró una reducción de la tensión en el ámbito social.

Gadisseur(148) y col. examinaron los efectos tanto del autoanálisis como del autocontrol en la calidad de vida. El autoanálisis confería beneficios significativos a los pacientes en términos de auto-eficacia. Aunque, hallaban una tendencia a un incremento en la escala de angustia, que podría haber sido causada por una mayor concienciación del paciente.

La fiabilidad y validez del cuestionario (87) ha sido cuestionada, especialmente en lo que respecta a su bajo valor de Cronbach alpha y porque el número de pacientes, en general, fue pequeño (147,148).

Fitzmaurice y col. (163) además de utilizar un cuestionario prediseñado SEIQoL(Schedule for the Evaluation of Individual Quality of Life) usaron una entrevista semi-estructurada cubriendo temas relevantes generados por una serie de grupos focales. No hallaron diferencias significativas entre el grupo de autocontrol y el de control habitual. Su estudio evaluando esta área es de limitado valor, dado que sólo informaba de los 5 temas principales que surgían de la entrevista a los pacientes: conocimiento y manejo de la condición y empoderamiento personal; aumento de la ansiedad y obsesión con la salud; auto-eficacia; relación con los profesionales de salud; costes sociales y económicos

Khan y col. (162) también utilizaron escalas validadas inespecíficas para evaluar este aspecto, en concreto SF-36 y EuroQol, no hallaron diferencias significativas entre ambos grupos. El grupo de Kulinna W (210) utilizó un cuestionario validado de calidad de vida (211), una especie de escala analógica visual, del que escogieron las cuestiones relevantes y las modificaron para hacerlas más específicas para este tipo de pacientes. El grupo de Soliman también utilizó una escala prediseñada SF-36v2, hallando mejora significativa de la calidad de vida en el grupo de autocontrol, solo en el componente físico (194).El grupo de Wenzel T (209), no utiliza una escala validada, sino que analiza distintos aspectos, que pueden influir en la calidad de vida de estos pacientes y diseñaron un cuestionario que probaron en una muestra muy pequeña.

Más recientemente el grupo de Fitzmaurice (212), analizó el efecto del autocontrol en la calidad de vida y en la ansiedad, utilizando una escala que

analizaba la calidad de vida relacionada con el tratamiento TRQoL. Este grupo encontró que el autocontrol, comparado con el grupo de control habitual, no se asociaba a mayor ansiedad y tenía un efecto positivo sobre algunos aspectos del TRQoL (especialmente aquellos con un TRT alto o moderado) y una reducción significativa en los problemas cotidianos o limitaciones diarias.

Otro aspecto relacionado que podemos considerar un beneficio para el paciente es la adherencia al tratamiento o cumplimiento: dos estudios reportaron buena adherencia en el grupo de autocontrol (75% y 98%, respectivamente). (162,201)

Además de los beneficios clínicos y los obtenidos en la calidad de vida, mediante escalas medibles, podemos destacar otros beneficios de este modelo de control como son:

- Los pacientes en autocontrol reciben información y formación adicional sobre su tratamiento que redundará en una mejora de la satisfacción que se evidencia de las entrevistas no validadas realizadas por algunos grupos, como el del grupo de enfermería del Servicio de Hematología del Hospital de San Jorge. Anexo III. Encuesta de satisfacción del paciente en programa de autocontrol del TAO
- En los centros donde no utilizan control capilar, el paciente evita las punciones venosas
- Evita que el paciente tenga que acudir periódicamente al centro y reduce la presión asistencial en el mismo.

- El paciente puede organizar mejor su trabajo, viajes y vacaciones, sin tener que preocuparse de donde deberá acudir en el caso de que precise realizarse un control
- Reduce el absentismo laboral del paciente y acompañantes
- Evita desplazamientos en áreas despobladas o distantes en los que a veces es necesario uso de transporte sanitario, o particular con el consiguiente consumo de recursos e inconvenientes de traslado

I.g.3. 4. Perspectiva de los profesionales de salud

Como hemos visto, desde la perspectiva del paciente, el autocontrol parece al menos tan bueno como el control habitual y puede conferir beneficios tales como una reducción en “los problemas cotidianos” y un aumento de autoeficacia. De todas formas, para que un servicio que incluya autocontrol del TAO en su Cartera de Servicios, tenga éxito, el apoyo de las otras partes interesadas-personal clínico, gestores sanitarios, comisiones- es esencial.

No existen estudios que describan el punto de vista de los gestores sanitarios o comisiones en autocontrol del TAO.

Existe un estudio publicado sobre el punto de vista de los profesionales sanitarios sobre el autocontrol del TAO. Wittkowsky y col. (213) entrevistaron a especialistas americanos relacionados con la anticoagulación para identificar las principales barreras para el autocontrol. Las principales fueron de tipo económico, aunque estas conclusiones deben de ser consideradas con precaución. Los resultados no son representativos de la perspectiva de otros países, dado que no investigaba el uso de autocontrol para pacientes que no

son controlados en unidades de coagulación, lo cual ocurre en la mayoría de casos. En España en algunas comunidades autónomas y algunos países, los pacientes no estarían dispuestos al pago de los reactivos porque están incluidos como una prestación.

Aunque sin ninguna evidencia científica, estos autores justifican el éxito del autocontrol en Alemania por distintos motivos:

- Suficiente reembolsos de coagulómetros y reactivos
- Líderes profesionales que lo han promovido a nivel nacional
- El Sistema de salud ha proporcionado recursos para el entrenamiento del paciente
- Promoción de la industria

Una de las principales claves para que el autocontrol de enfermedades crónicas funcione es cambiar la mentalidad de los profesionales sanitarios.

El autocontrol por el paciente de distintas patologías crónicas requiere cambios en la relación tradicional y en el rol que los profesionales sanitarios asumen con sus pacientes.

Algunos médicos pueden ser reacios a ceder el control de la gestión y en ocasiones dudan de la habilidad del paciente.

En nuestro país se han desarrollado algunas iniciativas como “Programa paciente experto” que se han implementado de forma desigual en las distintas comunidades autónomas y para distintas patologías. Analizar esta aptitud se escapa del objetivo de esta tesis.

Por otro lado, en los últimos 5 años, se han introducido en la práctica clínica, Nuevos Anticoagulantes Orales (NACOS) ahora conocidos como Anticoagulantes Orales Directos (ACODs), principalmente para la prevención del Ictus en fibrilación auricular. Frente al tratamiento anticoagulante oral clásico presentan ciertas ventajas, como que no precisan controles y la supuesta menor incidencia de complicaciones, sobre todo HIC. Su uso está extendiéndose a pesar de su elevado precio (en torno a los 100 euros mensuales por paciente). Si una de las principales limitaciones para el autocontrol, sería su “elevado precio”, cabe preguntarse si en realidad estos nuevos fármacos son más eficaces que el autocontrol y si realmente la justificación económica es el motivo para la deficiente implantación del autocontrol. A pesar de su limitadas indicaciones, muchos profesionales prefieren prescribirlos antes que el tratamiento clásico y se olvidan de que el autocontrol puede ser la mejor elección, incluso sólo teniendo en cuenta los casos en los que estos no están indicados (176).

I.g.3. 5. Barreras centradas en el paciente

No tiene sentido pensar en el beneficio que el autocontrol tiene para el paciente, como para implantarlo de forma generalizada, si el paciente no está capacitado o dispuesto a participar.

Bungard y col.(214) realizaron una entrevista telefónica a pacientes canadienses para evaluar su método preferido de monitorizar el TAO. Solo 24%, de los 50 que respondieron, escogieron el autocontrol o autoanálisis (12% de cada método) como su primera elección.

Más recientemente Money y col. (215) realizaron un estudio para comparar la percepción y expectativas que los pacientes en autocontrol y control habitual tenían del Servicio de coagulación. El objetivo del estudio era determinar a qué se debía la falta de interés de los pacientes por el autocontrol, si esta podía ser mejorada, y cuáles eran las necesidades y expectativas de los pacientes, para poder hacer las adaptaciones necesarias en el servicio

La percepción de la calidad del servicio era significativamente más positiva en los que realizaban el control habitual al igual que las expectativas de los aspectos "tangibles" de la prestación de servicios. En el grupo de autocontrol las expectativas sobre la calidad del servicio eran significativamente mayores que sus percepciones y atribuía significativamente más valor a "poder elegir" que el grupo de control habitual. Para cerrar la brecha entre las expectativas y percepciones que los pacientes en autocontrol tenían de la calidad de servicio y adaptarse mejor a sus preferencias de elección, los autores propusieron algunas medidas prácticas a considerar:

- Mantener interacciones frecuentes, oportunas, personalizadas y directas con los pacientes en autocontrol
- Priorizar la inversión en recursos para facilitar la interacción profesional/paciente sobre instalaciones tangibles
- Asegurar que a los pacientes en autocontrol se les da la oportunidad de tomar decisiones sobre su atención.

Las tasas de reclutamiento y abandono citadas en los estudios publicados sobre autocontrol, también proporcionan alguna indicación de la proporción de pacientes que podrían estar dispuestos y capaces para autocontrol.

Estos datos que fueron analizados en tres revisiones sistemáticas, se resumen en la Tabla 12.

Una auditoría realizada en la University College of London sugiere que, fuera de las condiciones de un ensayo, el 44% de los pacientes elegibles escogerían el autocontrol desde el inicio del tratamiento y que el 86 % de estos pacientes completaría con éxito la formación (38 % de los pacientes elegibles). (170)

Revisiones Sistemáticas	Nº de estudios Incluidos	Promedios de los datos de los estudios agrupados
Connock 2007(216)	12	33% de los pacientes elegibles aceptaron participar 80% de los asignados a autocontrol fueron exitosamente entrenados y capaces 87% continuaron hasta completar el estudio
Heneghan 2006(90)	8	62 % podría o no participaría 78 % continuaron hasta completar el estudio
Garcia Alamino (91)	14	68 % podría o no participaría 75 % continuaron hasta completar el estudio

Tabla 12. Reclutamiento promedio y tasa de abandono del grupo de autocontrol

Las revisiones sistemáticas de la literatura muestran que la proporción de pacientes que aceptan entrar en ensayos (aceptabilidad) varía de 10 a 95%.

Los principales motivos por los que rechazan participar fueron:

- Miedo a las punciones
- Satisfacción con el modelo habitual de control
- Falta de confianza
- Preferencia de no contemplar la enfermedad

Un estudio no encontró diferencias significativas en las características de los pacientes que se negaron a participar en comparación con los que entraron en los estudio, aunque algunos autores han sugerido que la aceptabilidad, en general, es mayor entre los pacientes más jóvenes.

Los motivos de "abandono" de los pacientes en autocontrol del TAO pueden dar una idea de los posibles obstáculos para la implementación y mantenimiento de este modelo de control. Al igual que en los estudios publicados sobre el autocontrol de otras patologías crónicas, los autores del estudio no siempre han informado de las razones subyacentes de abandono.

La tasa de abandono se sitúa entre el 20-30% dependiendo de la fuente de estudio. Las razones son de diversa índole e incluyen dificultades con la toma de muestras de sangre o manejo del coagulómetro, la falta de confianza en la capacidad para realizar autocontrol o la preferencia para volver al manejo médico.

Tanto los autores que figuran en la Tabla 12, como el grupo de Heneghan en Oxford (217) han intentado analizar las razones que subyacen a los abandonos en estos estudios y concluyen que las principales razones encontradas son:

- Problemas con el coagulómetro
- Limitaciones físicas
- Problemas para atender el entrenamiento
- Falta de entrenamiento
- Preferencia por otros modelos de control
- Pérdida de confianza en autocontrol

- Eventos adversos
- Cambio de equipo sanitario de referencia
- Bajo cumplimiento

En nuestra experiencia (48), uno de los principales motivos para el abandono y la baja aceptabilidad es la infravaloración o baja autoestima, al paciente le ofrece inseguridad y miedo porque no se cree capacitado para hacerlo

Para nuestro ensayo clínico ACOA (48) seleccionamos al azar 1500 pacientes de entre un total de más de 5000 pacientes controlados en la Unidad de Hemostasia y Trombosis del Hospital de Santa Creu i Sant Pau (Barcelona). Durante la fase de reclutamiento, que duró 6 meses, informamos a 1237 pacientes 741(60%) aceptaron participar y 495 no fueron incluidos (35 no cumplían los criterios de inclusión y 460 rehusaron participar). Tabla 13

De los 368 pacientes asignados a la rama de autocontrol, 310 pacientes fueron entrenados, sólo 10 (3%) no fueron capaces de superar el entrenamiento y 13% precisó la ayuda de un responsable (media de edad 71,3 años)

Causas de no-participación	nº de pacientes (%)
Inseguridad	221 (48)
Incapacidad intelectual	160 (35)
Desinterés	27 (5,9)
Incapacidad física	14 (3)
Miedo a pincharse	16 (3,4)
Enfermedad psiquiátrica	9 (1,9)
Comodidad	9 (1,9)
No entendían ni hablaban castellano	4 (0,9)
Total	460(100)

Tabla 13. Principales causas de falta de participación. Estudio ACOA

Durante el estudio se retiraron un total de 129 pacientes, con el inevitable riesgo de sesgo, ver Tabla 14. De los 99 retirados en el grupo de autocontrol (61,6%) lo hicieron antes de recibir el curso de adiestramiento por inseguridad que sumados a los que lo hicieron durante el estudio supuso casi un 70% de la tasa de abandonos en el grupo de autocontrol.

CONTROL HABITUAL		AUTOCONTROL	
Motivo	Nº de pacientes	Motivo	Nº de pacientes
Exitus	10	Antes del curso	61
Falta de conformidad	7	No superaron curso	10
Cambio de Centro	6	Inseguridad	6
Fin de tratamiento	4	Exitus	5
Otras	6	Dificultad intelectual	4
		Fin de tratamiento	3
		Otras	7
Total	32	Total	99

Tabla 14. Causas de abandono del estudio ACOA (48)

Pocos estudios han explorado las barreras potenciales para los pacientes que realizan autocontrol de sus patologías crónicas, factores emocionales como la depresión, la ansiedad y el estrés, pueden plantear dificultades, al igual que los factores físicos como la fatiga y el dolor, tanto en términos de la participación activa como en la limitación de la movilidad necesaria para acceder a las actividades de entrenamiento o formación en autocontrol. Otros factores que pueden influir son la falta de apoyo familiar, la actitud del médico, las

preocupaciones financieras, la falta de tiempo y la falta de información o conocimiento.

I.g.3. 6. Selección de pacientes:

No todo el mundo está dispuesto, ni es capaz de realizarlo, no existen unos criterios de selección claramente definidos ni una forma fiable de predecir que paciente será adecuado o no para autocontrol del TAO

En general los pacientes más jóvenes, de clase social media y buen nivel cultural suelen estar más motivados para realizar autocontrol del TAO, también aquellos que viajan con frecuencia y los que trabajan.

Basándonos en los datos disponibles de la literatura, al menos el 50% de pacientes en TAO estarían interesados y capacitados para realizar autocontrol del TAO. (198)

Las guías internacionales de consenso elaboradas por representantes de EEUU, Reino Unido, Alemania y Dinamarca, recomiendan que el autocontrol del TAO debe ser considerado en pacientes con TAO indefinido o a largo plazo, independientemente del grado educacional y el estatus social. Aunque los pacientes o responsables deben ser capaces de entender el concepto del TAO y sus potenciales riesgos. (64)

En Alemania, el paciente se considera adecuado para autocontrol si tiene la habilidad manual suficiente y agudeza visual, indicación de anticoagulación a

largo plazo y están dispuestos y motivados para aceptar la responsabilidad del autocontrol (218). La guía del Reino Unido (219) considera la no adherencia o cumplimiento al tratamiento como una contraindicación para autoanálisis y autocontrol. Aunque no ha sido aun correctamente explorado, algunos autores han sugerido que la adherencia al tratamiento o cumplimiento, podría mejorar con el autocontrol del TAO.

Teniendo en cuenta tanto los estudios aleatorios, como aquellos que no lo son, algunos autores como Christensen o Fitzmaurice concluyen:

- El autocontrol sólo debería ser ofrecido a pacientes en tratamiento anticoagulante indefinido (aquellos que llevan más de un año) ya que este requiere entrenamiento (220). Las guías de consenso del Reino Unido, emitidas por la Sociedad Británica de Hematología, apoyan esta premisa (ya que, para que el paciente se acostumbra a la gestión de su tratamiento, son necesarios al menos 3 meses), y establece que la estabilidad anterior de la INR, no es un requisito previo para realizar autocontrol dado que los pacientes pueden beneficiarse de una mayor frecuencia de las pruebas y una mayor autonomía.(219)
- Hasta ahora, sólo un grupo muy seleccionado de pacientes han sido sometidos a autocontrol. Los pacientes tienen que ser compatibles y poseer habilidades mentales y físicas adecuadas para realizar una punción en el dedo y obtener una muestra de sangre, manejar el coagulómetro, ajustar la dosis basándose en el resultado, realizar diferentes controles de calidad y saber cuándo hay que ponerse en contacto con el centro sanitario por un problema de salud.

- Dado que se trata de un grupo muy seleccionado, no es posible extrapolar los resultados al resto de pacientes en TAO, en general.

En un ensayo clínico o estudio de cohortes aleatorio y controlado, el grupo de control tiene que ser comparable con el grupo de autocontrol. El número de pacientes excluidos debido a que no cumplen con estos criterios debe ser documentado, y los pacientes que abandonan la formación deben ser descritos y analizados utilizando un análisis por intención de tratar (36). Es esencial prestar atención a la validez externa de los estudios. Heneghan y col. (217) encontraron que la tasa de abandono era significativamente mayor en el grupo de autocontrol, lo cual podía suponer un sesgo y limitar la validez externa de los estudios.

Muchos estudios no aportan información suficiente sobre los criterios de exclusión empleados y tipo de entrenamiento. Un problema mayor, supone el hecho de que en la mayoría de estudios sólo recibe entrenamiento el grupo de autocontrol.

Con la evidencia científica actual no se puede concluir que características tienen los pacientes que van a ser capaces o incapaces de realizar autocontrol y es difícil evaluar la proporción de pacientes física y mentalmente capacitados para realizar autocontrol.

No se han definido unos criterios para evaluar la elegibilidad, ni existe un método objetivo, uniforme y validado para evaluarla, que tenga en cuenta además el interés del paciente por el autocontrol.

La revisión de la literatura muestra una proporción de pacientes elegibles que varía entre casi el 20%(96, 150,170) y el 80%(84,169,176,194). Autores como Carl Heneghan (39) consideran que tanto el autocontrol como el autoanálisis son una opción segura para los pacientes elegibles independientemente de su edad; mientras que otros como Paul Kyrle, basándose en la misma publicación, opinan que el autocontrol, debería ser solo ofrecido a pacientes de menos de 55 años portadores de válvulas metálicas cardiacas, aún cuando en dicha publicación se demuestra que el autocontrol minimiza el riesgo en ancianos. En contraste, en Alemania, incluso entre expertos, no se explican el hecho de que solo el 20% de los pacientes anticoagulados realicen autocontrol.

Algunos autores como Christensen (198) opinan que son necesarios estudios que busquen características individuales de los pacientes que ayuden a seleccionar a pacientes elegibles y clarifiquen algunos aspectos de la selección.

En nuestra Comunidad Autónoma y desde que se puso en marcha el “Proyecto para mejorar la accesibilidad de los pacientes al control del TAO en Aragón”, definir dichas características, no parece prioritario, dado que los pacientes que no cumplían los criterios de inclusión (ver apartado IV.c), podían participar con la ayuda de un responsable.

Desde el año 2011 y entre las medidas para recortar los gastos sanitarios, se decidió restringir la entrada de pacientes en esta modalidad de control; por lo que el principal desafío, para nosotros, fue como establecer unos criterios para

identificar pacientes preferentes de la lista de espera y priorizar su inclusión, sin una referencia previa. (Apartado I.i).

I.g.3. 7. Formación y entrenamiento de los pacientes:

Tan importante o más que la selección del paciente, consideramos que es su formación o entrenamiento, para que realice autocontrol de una manera segura. Ese entrenamiento, tiene por objeto garantizar que los pacientes entiendan las teorías relevantes y sean capaces de utilizar un coagulómetro portátil, interpretar las determinaciones de INR y proceder al ajuste de la dosis de anticoagulante correctamente.

La decisión sobre el contenido de un programa educativo para aquellos pacientes que deseen autocontrolar su anticoagulación oral, constituyó todo un reto. Alemania es el único país en el que la formación está estandarizada. Su programa elaborado por la ASA está completamente establecido allí, esta organización también proporciona formación a los profesionales de salud y ofrece un procedimiento de revisión de centros para su certificación (178).

Las necesidades educativas de los pacientes anticoagulados, incluyendo aquellos que están dispuestos a realizar autocontrol del TAO, son poco conocidas. Wofford y col. (221) realizaron una revisión sistemática acerca de las mejores estrategias para la educación del paciente (incluyendo tanto autocontrol como control rutinario) y concluyeron que la educación del paciente variaba mucho en estrategia, contenido y tipo de formación.

Dado que la reducción de las complicaciones podría no ser satisfactoriamente explicado por la mejora en el control del tratamiento, la reducción observada en

las complicaciones y muertes en algunos estudios podrían deberse a explicaciones alternativas como: la mejora en el conocimiento de los pacientes, mejor cumplimiento y su empoderamiento.

Al mejorar su conocimiento, los pacientes pueden ser más conscientes de la importancia de un control de la coagulación apropiado y de los factores de riesgo más comunes, por lo que el cumplimiento o adherencia del tratamiento puede ser mejorado.

Dos estudios compararon los resultados de pacientes que realizaban autocontrol y autoanálisis con pacientes que recibían la misma formación, pero realizaban control habitual (85,148,162). La limitada evidencia indicó que la calidad del control del tratamiento era similar en ambos grupos y superior a la de los pacientes que no recibían entrenamiento o formación. Los pacientes entrenados que siguen el control rutinario se desempeñan mejor en términos de un mayor tiempo dentro del rango terapéutico en comparación con los pacientes no entrenados.

La mayoría de trabajos sobre “como entrenar” a los pacientes para que realicen autocontrol del TAO surgieron de Alemania a finales de 1990. La primera publicación sobre experiencia (10 años) en un programa de formación para pacientes en autocontrol del TAO fue de Angélica Bernardo en 1996. (144) Enfermeras y médicos informaron sobre su programa educativo, estructurado en 3 sesiones de una hora, para familiarizar a los pacientes con el coagulómetro y cinco horas de teoría.

Stefan Morsdorf, otro médico alemán, desarrolló un programa de capacitación del paciente para autocontrol de escasa popularidad, por la intensidad del

mismo (222): Su programa impartido por personal cualificado constaba de 4 clases teóricas y 6 sesiones prácticas de hora y media utilizando contenido multimedia.

A finales de los 90, Peter Sawicki desarrollo un programa de entrenamiento que alcanzó gran popularidad (87). Este programa consta de formación teórica y práctica y es impartido por enfermeras y un medico, a grupos de entre tres y seis pacientes, en más o menos tres sesiones semanales de 60 a 90 minutos.

El contenido del programa fue bien descrito y ha sido adaptado y utilizado por muchos investigadores (147,223). En algunos programas el paciente no inicia autocontrol hasta semanas después del entrenamiento, nuestros pacientes realizan el primer control a los 5-7 días de haber recibido el curso.

No obstante, la mayoría de programas de formación guardan algunos puntos en común:

- Son impartidos en pequeños grupos de usualmente entre 3 y 6 pacientes (nosotros recomendamos grupos constituidos por entre 5-10 pacientes, nunca más de 10). Ningún estudio ha comparado la formación en grupo vs individualizada.
- Idealmente deben de ser impartidos por un médico y/o enfermera.
- Debe de incluir más de una sesión de duración variable (1-3 horas).
- El contenido teórico del curso es muy similar
- Ninguno establece las necesidades educativas del paciente, ni si las necesidades educativas de los pacientes en autoanálisis son inferiores a la de los pacientes en autocontrol.

Existe poca literatura acerca de programas educacionales exclusivo para pacientes en autoanálisis. La mayoría de autores no describen el tipo de entrenamiento recibido por los pacientes en autoanálisis (159,162) y otros sólo relatan haberles proporcionado información de cómo utilizar el coagulómetro (100,224).

Las guías de consenso británicas de autocontrol/autoanálisis del TAO, reconocen que la estandarización de la formación es un requisito fundamental.(150)

Aunque la estandarización completa de un programa de entrenamiento no parece aconsejable, si se tiene en cuenta que los pacientes de mayor edad necesitan mucho más tiempo de formación teórica y asesoramiento que los pacientes más jóvenes. El nivel de educación de los pacientes en sí, no parece influir en la capacidad de aprender autocontrol, sin embargo, hay una tendencia a que los pacientes con un alto nivel de educación se desempeñan mejor en términos de un mayor TRT en comparación con aquellos con un menor nivel educativo (225). Teniendo en cuenta el aumento de la población de pacientes ancianos con fibrilación auricular y el uso generalizado del TAO, parece razonable que los programas de formación deban ser flexibles e individualizados.

En nuestra experiencia, resulta de gran utilidad a la hora de programar los grupos de formación tener en cuenta la edad del paciente y si es posible citar juntos a los pacientes más jóvenes y/o de características similares.

En España y muchos otros centros de otros países, se suministra a los pacientes un algoritmo de dosificación del tratamiento anticoagulante (48,69, 88, 168, 172). Normalmente, estos se elaboran gracias a la experiencia y

conocimiento de los profesionales sanitarios en el manejo del tratamiento. Sin embargo, otros no utilizan algoritmos (77,85, 167), ya que el ajuste de la dosis difiere de paciente a paciente. La utilidad del uso de algoritmos para el ajuste del TAO, no ha sido probada ni documentada en el contexto de autocontrol. Es necesario investigar cómo influyen, en la formación individualizada, la edad, el nivel de educación y el uso de algoritmos.

De todas formas, proporcionar un apoyo educacional, en sí mismo, no es suficiente. Es necesario asegurarse de que los pacientes pueden realizar autocontrol de forma segura, por eso algunos de los programas utilizados, incluyen una prueba de evaluación simple o examen tras haber recibido la formación. (77,164). Intuitivamente, esto parece razonable, pero la ventaja de utilizar este tipo de evaluaciones no se ha documentado.

Por último, aunque la tasa de deserción durante el entrenamiento varía entre 2-40%(85,164,179,219), esta cifra es altamente dependiente de los criterios de elegibilidad.

I.g.3. 8. Formación y entrenamiento de los profesionales:

Además del entrenamiento del paciente, es necesaria la formación y el apoyo necesario al profesional, constituyendo ambos las principales claves para la captación de pacientes en autocontrol. Los profesionales sanitarios, para potenciar la capacidad del paciente y hacer que estos puedan desenvolverse correctamente y de forma eficaz, también deben adquirir habilidades. La mayoría son expertos en el manejo de condiciones agudas, patologías

crónicas, medicación y otras situaciones en las que el paciente adopta una actitud pasiva.

Por otro lado, suelen carecer de las habilidades necesarias de comunicación que podrían mejorar la captación de pacientes. En la actualidad existe muy poca evidencia sobre cómo educar a los profesionales en cómo apoyar a los pacientes y resolver problemas relacionados.

En Aragón, para poner en marcha el “Proyecto para mejorar la accesibilidad de los pacientes al control del TAO” fue necesario adiestrar a los profesionales sanitarios (tanto de los Centros de Salud como de los Hospitales), en distintos aspectos relacionados con el autocontrol del TAO:

- Captación de pacientes
- Adiestramiento del paciente
- Obtención y reposición del material necesario
- Manejo del coagulómetro y material para la dosificación
- Descarga de los INRs almacenados en la memoria del coagulómetro
- Programación del coagulómetro

(Ver punto V.b)

I.g.3. 9. Punto de vista económico (implicaciones financieras):

Analizar el autocontrol desde un punto de vista económico resulta complicado con la evidencia científica actual y si se tiene en cuenta que las medidas de gestión sanitarias adoptadas en las distintas comunidades autónomas al respecto varían considerablemente.

Los gastos directos imputables al autocontrol serían: compra del coagulómetro que normalmente incorpora el dispositivo de punción, lancetas, tiras reactivas,

recursos para el entrenamiento de los pacientes y el equipo sanitario y los controles de calidad externos del coagulómetro.

El material para la inclusión de los pacientes objeto de este estudio en autocontrol, se adquirió mediante concurso, con cargo a los presupuestos de los años 2009-2011 del Departamento de Planificación y Aseguramiento. La inversión inicial por paciente fue de 386 euros y la inversión total de 611.400 euros (IVA incluido). Este precio por paciente incluía exclusivamente el material (coagulómetro, lancetas y tiras reactivas para un año). La formación de pacientes y otros profesionales sanitarios que luego serían formadores se realizó desde el Departamento.

El precio de la tira reactiva y coagulómetro varía notablemente entre países, e incluso entre comunidades autónomas. En Aragón desde el año 2009, la compra para el suministro de tiras reactivas con destino a los centros sanitarios se realiza de forma centralizada y se licita mediante concurso que se convoca cada 2-4 años, lo cual reduce considerablemente el precio. La casa comercial adjudicataria además, se encarga de proporcionar los coagulómetros. Desde el año 2009 hasta el momento actual, el precio de la tira se ha reducido considerablemente y actualmente el precio de la tira es inferior a dos euros.

El material que actualmente utilizan nuestros profesionales sanitarios para realizar el control rutinario es el mismo que utilizan los pacientes que realizan autocontrol. Estos datos deben de ser tenidos en cuenta a la hora de calcular los costes directos del autocontrol.

En el momento actual en Aragón, el precio anual por paciente en autocontrol se sitúa en torno a los 75 euros.

Los ahorros directos relacionados con el autocontrol se derivan de que los pacientes no precisan el ajuste de dosis realizado por un facultativo, ni la extracción y análisis de la muestra en el laboratorio.

Los gastos directos relacionados con el autocontrol y otras modalidades de control del tratamiento han sido estudiados, obteniéndose resultados controvertidos (87, 104, 163).

Los costes o ahorros indirectos son difíciles de evaluar. Se ha argumentado que el autocontrol reduce las complicaciones y por tanto, el coste global (84,226). Esta conclusión se basa en muchas suposiciones, estimaciones y subjetividad en asuntos tales como la definición de las complicaciones, curso clínico de diversas complicaciones, la búsqueda de los pacientes con complicaciones y los costes del tratamiento (36). Otros aspectos como el ahorro obtenido de evitar el absentismo laboral y el transporte hasta el centro, por ejemplo, no ha sido cuantificado.

Los análisis de coste-efectividad, teniendo en cuenta la incidencia estimada de complicaciones en los dos grupos, encontraron que el autocontrol es coste-efectivo comparado con otros modelos de control habitual (médico de atención primaria, médico especialista y clínicas de coagulación altamente especializadas) (226-228). Estas afirmaciones se basan en muchos supuestos teóricos, y sólo ha sido analizado en un ensayo controlado aleatorio (229), encontrando que el autocontrol no era coste-efectivo.

Los metanálisis no resultan útiles para analizar este aspecto porque sus resultados, difícilmente pueden ser transferidos de un país a otro, debido a las diferencias en términos de organización del sistema de atención sanitaria, la

rehabilitación de pacientes con complicaciones, estimación de costos, etc. Cada país tendría que realizar un análisis de costo-efectividad, potencialmente hecho como una Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, lo cual sólo ha sido hecho en unos pocos países, como Inglaterra(216) y Dinamarca(230). Ambas evaluaciones no encontraron el autocontrol rentable. Sin embargo, el autocontrol ha resultado rentable para los sistemas sanitarios canadiense, alemán y belga (231-233).

Dos análisis económicos del (Reino Unido) han concluido que, en comparación con el control rutinario, el autocontrol es poco probable que sea una estrategia costo-efectiva en un umbral de 30.000 £ por calidad año de vida ajustado (AVAC) (216,229). Un estudio de coste-utilidad realizado a lo largo del 2005 en el Reino Unido (150), encontró que los costos durante un período de 1 año fueron significativamente mayores en el brazo de autocontrol incluso cuando estimaciones del potencial ahorro de costes sociales (como el transporte del paciente y pérdida de productividad) eran incluidos.

A la hora de evaluar costes debe de tenerse en cuenta la perspectiva desde la que se calculan. Los costes sociales son una cosa y los costes individuales para el paciente algo muy distinto. En algunos países (Alemania y Dinamarca) a los pacientes se le reembolsan los gastos (coagulómetro, tiras reactivas, etc.). En otros países (reino unido, Suecia y USA) los pacientes a menudo tienen que pagarse el coagulómetro, mientras que las tiras reactivas están cubiertas por el sistema sanitario. El material fungible, disponible bajo prescripción con receta, supondría un gasto total en tiras reactivas de 215.000 £ (251.177,63 €) según lo recogido en Escocia en 2008(234). Aunque los pacientes ahorran dinero evitando el transporte y la ausencia laboral.

I.g.3.9. 1. Eficiencia del autocontrol

Existen evidencias de moderada calidad de que el autocontrol es más efectivo que otras formas de monitorización del TAO, reduciendo el riesgo relativo de tromboembolismo en 41% y muertes en 34%. Diversos estudios han analizado la eficiencia del autocontrol con respecto a otras modalidades de control del TAO. (Tabla 15)

En esta tabla puede verse que entre estudios los aspectos organizativos cambian y por ello los costes implicados. También varía el modelo de control utilizado como “control rutinario” entre países y la perspectiva organizativa.

Estudio País ^{cita}	Tipo	Perspectiva (horizonte temporal en años)	Indicador de efectividad	Indicador de eficiencia
Taborski 1999 Alemania ²²⁷	ACB	Financiador (10)	Costes evitados por menor incidencia de complicaciones. Incluye estimación de incidencia de complicaciones	Coste por paciente controlado en cada alternativa
Lafata 2000 USA ²²⁸	ACE	Proveedor y social (5 años)	Complicaciones evitadas. Incluye estimación de incidencia de complicaciones	Coste por complicación evitada
Regier 2006 Canada ²³⁵	ACU	Financiador (5)	AVAC. Incluye estimación de incidencia de complicaciones	RCEI de coste por AVAC
Claes 2006 Bélgica ²³⁶	ACE	Financiador (6 meses)	Días en rango terapéutico No incluye estimación de incidencia de complicaciones	RCEI de coste por día en intervalo terapéutico
Jowet 2006 Reino Unido ²²⁹	ACU	Financiador y social (1)	AVAC. Incluye estimación de incidencia de complicaciones	RCEI de coste por AVAC
Sola Morales y Elorza 2003 España ²³⁷	ACE	Financiador (5)	Tiempo de permanencia en control Incluye estimación de incidencia de complicaciones	RCEI de coste por día de permanencia en control
Gregory 2002 USA	ACB	Financiador (1)	Costes directos sanitarios y costes evitados por la disminución de complicaciones	Valor actual neto (beneficios menos costes)
Sharma 2015 Reino Unido ¹⁸⁸	ACU	Financiador y social (10)	AVAC. Incluye estimación de incidencia de complicaciones	RCEI de coste por AVAC

Tabla 15. Medidas del efecto y eficiencia del autocontrol del TAO. ACB: análisis coste-beneficio; ACE: análisis coste-efectividad; ACU: análisis coste-utilidad; AVAC: años de vida ajustados por calidad; RCEI: razón de coste-efectividad incremental.

En todos los casos se ha utilizado la perspectiva del financiador y en tres se ha añadido la perspectiva del paciente en el apartado de costes. Cinco de los 8 estudios son a largo plazo y tres a corto plazo (riesgo de subestimar la incidencia de complicaciones). La forma de medir la efectividad es variada: tres de los estudios usan los años de vida ajustados por calidad (AVAC), uno utiliza los episodios adversos evitados, otros el tiempo en intervalo terapéutico y otro el tiempo de permanencia en control.

La rentabilidad o análisis de coste efectividad suele medirse utilizando los costes de monitorizar por la calidad de vida ajustado a un año moneda por AVAC. Los años de vida ajustados por calidad (AVAC o QALY) es un método internacionalmente reconocido para medir la efectividad clínica.

El método AVAC utiliza los resultados de salud, incluidos los efectos secundarios, y de calidad de vida para calcular cuantos meses extras o años de vida de una calidad razonable puede ganar una persona como resultado del tratamiento. El coste-efectividad de un tratamiento se evalúa teniendo en cuenta cuánto cuesta el tratamiento por AVAC. NICE (Instituto Nacional de la Salud y Excelencia Clínica) es el organismo que hace las recomendaciones al Sistema Nacional de Salud del Reino Unido (NHS), sobre medicamentos, tratamientos y procedimientos y utiliza los AVAC para medir el coste-efectividad de esas intervenciones. Este considera que intervenciones que cuestan más de £20,000-30,000 por AVAC o QALY no son coste efectivas, mientras que ese límite en España se sitúa en 30.000 euros. En su análisis reciente (2014) revisando la efectividad de los coagulómetros, los resultados indicaron que en un período de 10 años, la introducción de autocontrol reduciría la proporción de personas que sufren un evento tromboembólico en un 2,5%, mientras que

aumentaría ligeramente la proporción de sufrir un evento importante hemorrágico en un 1,4%.

Los costes de monitorización previstos son mayores con el auto-control en comparación con la atención estándar, pero los costes de salud netos y los de atención social son similares y en algunos casos inferiores, y las ganancias AVAC son mayores.

En general, los resultados de las estrategias de autocontrol mejoran con:

- La duración del estudio o tiempo de seguimiento, porque permiten amortizar costes y aumentar las diferencias en la incidencia de efectos adversos.
- Número de pacientes incluidos, porque compensa los costes fijos.
- La perspectiva adoptada (mejores resultados con perspectivas más amplias, como la social)
- Los costes iniciales asociados al autocontrol, es decir, el precio al que se negocia el material y como se organiza la asistencia y formación de pacientes

Un análisis de coste efectividad realizado en nuestro país (238) comparó los costes y efectividad del autocontrol con las otras 3 estrategias predominantes de control en nuestro país (primaria, especializada y mixta). La menor incidencia de complicaciones en autocontrol se traducía en ganancia en años de vida de hasta 0,84 y 0,87 AVAC en el análisis a largo plazo. El autocontrol aparecía como una alternativa dominante (costes totales menores y efectividad mayor) a partir del cuarto año de seguimiento, debido a la inversión inicial necesaria.

Existen pocos estudios que comparen el coste del autocontrol frente a los ACODs. Al respecto, el análisis económico reciente del grupo de Alonso Coello P (239) muestra que el autocontrol no sólo es coste efectivo comparado con otros modelos de control sino que también lo es comparado con el dabigatran etexilato, el primer ACOD comercializado.

Estos autores hallaron evidencias (de baja calidad) que sugerían que el autocontrol era al menos tan efectivo como el dabigatran etexilato para los resultados de trombosis, hemorragia y muerte. En comparación con dabigatran el menor coste anual y su equivalencia en términos de efectividad, hacían del autocontrol la opción dominante.

Dado que el objetivo principal de este estudio no es la valoración económica del autocontrol no nos extenderemos más al respecto.

I.h. Autocontrol en Aragón

Aunque a lo largo de los distintos apartados de la introducción hemos ido dando pinceladas de cómo se implantó el autocontrol en Aragón, en este apartado vamos a describir detalles de cuál fue el origen del proyecto y las características del mismo.

En el año 2006, el Departamento de Planificación y Aseguramiento (Departamento de Sanidad y Consumo del Gobierno de Aragón) y a petición de Sociedad Aragonesa de Pacientes Anticoagulados ASANAR, decidió poner en marcha el “Proyecto para mejorar la accesibilidad de los pacientes al control del TAO en Aragón” (1).

Este proyecto tenía dos objetivos principales:

- Mejorar la descentralización del TAO en aquellos sectores en los que esta era deficitaria
- Incluir el autocontrol como un modelo opcional de control del TAO

El Proyecto, que quedó redactado a principios de 2007, incluía cuatro anexos:

- Anexo I: Protocolo de coordinación asistencial
- Anexo II: Manual de formación de profesionales de AP
- Anexo III: Guía para el paciente anticoagulado.
- Anexo IV: Manual de formación de pacientes. Curso completo en Power Point y Guía explicativa de las diapositivas para el formador

El Protocolo de Coordinación Asistencial o Anexo I, es el documento más importante del proyecto y sin duda, el más difícil de redactar por lo que requirió varias revisiones previas.

La dificultad de redactar este documento estribaba en que, en aquel momento existían 8 Sectores Sanitarios, cada uno de ellos con unas características distintas, que dificultaban establecer circuitos eficaces para la implantación y el seguimiento no sólo de la descentralización sino también del autocontrol.

Este documento, definía la actuación con respecto al TAO en los dos niveles de asistencia (Primaria y Especializada) e incluía las características que debían incluir los pacientes para su inclusión en autocontrol del TAO.

El paciente, con la ayuda de los profesionales sanitarios, tenía la opción de elegir entre las modalidades de control disponible, aquella que más se ajustase a sus necesidades (especializada, primaria, mixta o autocontrol).

Contenía además los criterios que debían cumplir los pacientes o responsables para poder ser incluidos en la modalidad de autocontrol y el circuito a seguir para su inclusión, formación, seguimiento y suministro de material.

Aunque en dicho documento se recomendaba disponer de al menos un “formador” de pacientes en autocontrol, por Sector Sanitario, y el Departamento de Planificación y Aseguramiento se encargaba de la formación de tales formadores. A aquellos pacientes que pertenecían a centros o sectores que no contaban con formador se les ofrecía la opción de formarse en el propio Departamento. En los sectores en los que existía formador, este era el encargado de organizar el suministro de material y los cursos de formación y de remitir la información de los pacientes en autocontrol.

El propio Departamento, inicialmente, se encargó del suministro de material para iniciar autocontrol, así como la reposición del mismo con la intención de trasladar dicha función a los Centros de Salud.

Además se establecieron controles semestrales del paciente, para comprobar distintos aspectos como:

- Utilidad individual del algoritmo o tablas de dosificación y la necesidad de modificaciones individuales. (ver más adelante cuando se hace referencia al anexo IV).
- Periodicidad adecuada de los controles
- Manejo correcto de los algoritmos
- Cumplimiento o adherencia al modelo de control
- Posibles problemas técnicos con el coagulómetro
- Volcado de resultados al programa informático
- Incidencias o complicaciones asociadas al tratamiento

El Anexo II o Manual de Formación de Profesionales de AP, se elaboró como un documento para reforzar la formación de los médicos de Atención Primaria en el manejo de TAO.

El anexo III o Guía para el paciente anticoagulado, contenía información relacionada con el TAO para el paciente. Además del contenido digital se distribuyeron varios ejemplares impresos en los distintos centros sanitarios.

El Anexo IV o Manual de formación de pacientes, contenía el material audiovisual del curso para formar a los pacientes en autocontrol: diapositivas en Power Point (programa de Microsoft Office) y la Guía explicativa de las diapositivas, para el formador. El objetivo era que el contenido, material y

métodos del programa de formación para pacientes fuese el mismo en todos los centros sanitarios adscritos al Servicio Aragonés de Salud.

La formación de pacientes en autocontrol se inició en Julio de 2009, por la Dirección General de Planificación y Aseguramiento, Departamento de Sanidad de Consumo del Gobierno de Aragón. Paralelamente, fueron formados profesionales tanto de Atención Primaria (AP) como de especializada (AE) que a su vez contribuyeron en la inclusión de pacientes, especialmente, los Servicios de Hematología del Hospital San Jorge (Huesca) y el Hospital Royo Villanova y algunos Centros de Atención Primaria como el de Canal Imperial.

Inicialmente se presupuestó la compra de material para incluir, hasta el año 2012, 1000 pacientes y posteriormente, incluirlo en la Cartera de Servicios del Servicio Aragonés de Salud.

En el año 2011, se produjo un cambio de partido político en el Departamento y se decidió suspender la inclusión de pacientes en el programa de autocontrol, así como las labores de coordinación y seguimiento que ejercía.

Se destinó parte de la partida presupuestaria restante, asignada inicialmente a la compra de material, sólo a la compra de tiras reactivas para los pacientes ya incluidos. Consumido el material, se dio orden interna a los Centros de Salud de no suministrar más tiras reactivas a los pacientes incluidos en autocontrol del TAO, lo que provocó la baja de muchos pacientes que no podían o no estaban dispuestos a autofinanciarlas.

La Asociación de Pacientes Anticoagulados de Aragón (ASANAR), reaccionó ante este hecho compareciendo en la Cortes, lo que provocó la presentación de dos Propositiones No de Ley por parte de los partidos de la oposición, una de las cuales fue aprobada.

Finalmente, se acordó continuar suministrando tiras reactivas a los pacientes para que pudiesen seguir realizando autocontrol, pero muchos ya habían devuelto su coagulómetro al Centro de Salud, por lo que no continuaron realizando autocontrol.

Durante estos últimos 4 años, también se ha conseguido negociar la inclusión de nuevos pacientes en autocontrol en Aragón, hasta un número máximo de 100 pacientes año en 2105 y 200 pacientes año en 2016.

Se ha centralizado la inclusión y formación de los mismos creando una lista de espera en el Servicio de Hematología del Hospital Nuestra Sra. de Gracia (Zaragoza) y en el Hospital de San Jorge (Huesca).

Todas estas acciones, unidas a varios problemas técnicos que retrasaron que fuese posible la descarga de los coagulómetros en los centros sanitarios de referencia, provocaron el hecho de que muchos pacientes, no reciban un seguimiento adecuado.

En la actualidad (año 2016) y debido tanto a la falta de seguimiento clínico como a la de un coordinador de actividades asistenciales relacionadas: las autoridades y profesionales sanitarios, desconocen el número exacto de pacientes en autocontrol, en qué consiste el seguimiento, como hacer la descarga del coagulómetro y donde están los coagulómetros de los pacientes que no han continuado realizando autocontrol.

I.i. Contexto actual

En el contexto de una crisis económica internacional, opciones más caras que el tratamiento clásico (TAO), como el autocontrol o los ACODS, han sido analizadas desde distintas perspectivas económicas, como vimos en el punto I.g, para valorar su eficacia y seguridad. Desde su aprobación, hace ya más de 4 años, para la prevención del ictus en pacientes con fibrilación auricular, el uso de ACODs ha ido progresivamente en aumento.

La principal justificación para su prescripción, a pesar de su elevado precio, es que no precisan monitorización y comparados con la warfarina en los ensayos diseñados “en situación de no inferioridad” todos disminuyen el sangrado intracraneal (240-242). Pero además, Dabigatrán 150 y Apixaban en los ensayos clínicos (241,242), han demostrado ser superiores a warfarina en la reducción de ictus y embolismos sistémicos, el primero con una incidencia de sangrado mayor equivalente.

No obstante, existen evidencias de que las ventajas de estos fármacos en los pacientes con un TRT por encima de 65% se atenúan (243) y tienen sus contraindicaciones, como las prótesis valvulares mecánicas.

Dada la alta prevalencia de pacientes que precisan tratamiento anticoagulante, en el contexto actual, coexisten pacientes candidatos a ACODs, a Autocontrol y a continuar con el control rutinario del tratamiento clásico (TAO). No debería establecerse una competición sobre cuál es la mejor opción, porque eso debería ser determinado por distintos factores como son: características propias del paciente (edad, peso, comorbilidad, etc.), preferencias del profesional, medicación concomitante, adherencia al tratamiento, etc.

Una vez que hemos decidido que el autocontrol del TAO es la mejor opción para el paciente y como comentamos previamente (puesto que la demanda de autocontrol, actualmente, es superior a la oferta), el reto es establecer unos criterios para priorizar la entrada en autocontrol de aquellos pacientes que más se beneficien.

Con ese objetivo, en el año 2013, elaboré un “score”, pendiente de validación.

Factores clínicos	Puntuación
Riesgo trombótico enfermedad de base*	
<i>Riesgo alto</i>	3
<i>Riesgo intermedio</i>	2
<i>Riesgo bajo</i>	1
Antecedentes previos de complicaciones	
<i>Por cada episodio trombótico</i>	4
<i>Por cada episodio hemorrágico mayor**</i>	4
<i>Por cada episodio hemorrágico menor</i>	1
Calidad del control del TAO(6meses)	4
<i>Labilidad de INR(%<60/TRT<65%)</i>	
Uso de antiagregantes	2
Factores Sociodemográficos	Puntuación
Edad	
- <i>Menores de 50</i>	2
- <i>Mayores de 50</i>	1
Situación laboral del paciente o acompañante	
<i>Laboralmente activo</i>	
- <i>Con dificultad para acudir al control o desplazamientos complejos</i>	3
- <i>Dificultad relativa</i>	2
Dificultad para traslado al centro	
<i>Difícil (y/o criterios domiciliario)</i>	2
<i>Dificultad relativa</i>	1

Para calcular la puntuación del paciente se suman los puntos acumulados según la escala y se incluye en lista de espera con la puntuación asignada.

Situando al principio de la lista los pacientes con el score más alto.

Su utilidad, es relativa, hasta que se consiga su validación, puesto que tanto los criterios seleccionados como la ponderación de los mismos, es subjetiva.

II. Justificación

A pesar de la evidencia científica sobre la eficacia y seguridad del autocontrol, los opositores argumentan que la evidencia a largo plazo en la seguridad y control del tratamiento en subgrupos clínicos es escasa. Además, varios autores cuestionan la posibilidad de generalizar los resultados de los estudios disponibles, ya que los pacientes incluidos en ensayos controlados randomizados o en estudios de cohortes, generalmente constituye un grupo altamente seleccionado, tratado y observado bajo condiciones ideales. (39, 244-249).

Las discrepancias entre los datos obtenidos en ensayos clínicos y la práctica diaria son consideradas como un tema particular en el tratamiento anticoagulante (248,2249). La calidad del tratamiento es a menudo sobre estimada comparada con la realidad (práctica clínica rutinaria) en cuanto a la incidencia de complicaciones, focalización y características de la población de muestra (42, 249), evidenciando la diferencia entre la eficacia y efectividad.

Nagler y col. (176) realizan un estudio de cohorte prospectivo en voluntarios no seleccionados suizos, para determinar la efectividad y seguridad del autocontrol (en un contexto de práctica clínica real) a largo plazo. Excepto este estudio, no existe evidencia de la efectividad del autocontrol.

Justifica el tema de estudio los siguientes factores:

- No existen datos sobre seguridad y efectividad en la práctica clínica en pacientes no seleccionados en nuestro entorno.

- Se trata de una prestación sanitaria que no existe fuera de nuestra Comunidad Autónoma, como tal (aunque se ha realizado algún pilotaje en otras).
- Los datos sobre efectividad y seguridad ayudarán en la toma de decisiones.
- Permitirá identificar, si existen, factores predictivos de respuesta y comprobar su validez en pacientes no seleccionados
- Servirá para detectar posibles fallos en el seguimiento clínico y proponer mejoras del modelo en caso de que fuera necesario. (“ciclo de mejora continua”)

III. Hipótesis

El paciente voluntario, correctamente formado es capaz de auto controlar el TAO.

El autocontrol del TAO es al menos tan eficaz y seguro como el modelo de control habitual en nuestro entorno (fuera de ensayos clínicos) y suficientemente eficiente como para no restringir su uso, especialmente en determinados subgrupos (jóvenes, valvulares, pacientes con riesgo trombótico y/o hemorrágico, etc.).

IV. Objetivos

Objetivo principal

1. Analizar los resultados, en términos de efectividad y seguridad, de una cohorte prospectiva de pacientes voluntarios que realizan autocontrol del TAO en Aragón

Objetivos secundarios

1. Analizar la seguridad del autocontrol en función de la TRT
2. Analizar los factores que limitan su uso generalizado, es decir, entre los pacientes que reciben TAO en Aragón.
3. Analizar las barreras para la integración del autocontrol en la gestión del TAO en Aragón
4. Analizar la incidencia de complicaciones de los pacientes en autocontrol en el contexto real, es decir fuera de ensayos clínicos y compararla con la de estudios previos
5. Evaluar la evolución del TRT del paciente en autocontrol y en distintos subgrupos
6. Evaluación económica del modelo, en nuestro entorno, frente al resto de alternativas.
7. Comparación de la seguridad del autocontrol frente a la de los ACODS

V. Material y métodos

V.a. Tipo de estudio:

Estudio observacional, prospectivo, de cohortes históricas en pacientes voluntarios, no seleccionados, que realizaron autocontrol del TAO en Aragón

V.b. Fases del estudio

El estudio constó de varias fases:

- **Elaboración y redacción del proyecto:** para esta fase se constituyeron dos grupos: uno integrado por personal sanitario de Atención Primaria (médicos y enfermeras) y otro constituido por médicos especialistas en Hematología y Hemoterapia de todos los Hospitales de Aragón.
- **Reclutamiento:** El contenido principal del proyecto fue difundido entre el personal sanitario de los distintos Centros de Salud y Servicios hospitalarios para la remisión de pacientes. Los pacientes fueron incluidos en una lista en la que eran organizados por el centro sanitario de referencia.
- **Adiestramiento de Profesionales:** A los profesionales sanitarios de los distintos centros de Salud y Servicios de Hematología de los Hospitales, se les ofertó la posibilidad de realizar un curso, para aprender a realizar la formación y seguimiento de sus pacientes en autocontrol. El curso constaba de tres sesiones, una teórica y dos prácticas. Las sesiones prácticas se realizaban con pacientes reales (curso de formación de pacientes). Los profesionales asistían con los pacientes a un curso de

formación. Tras el curso, a los profesionales que decidían formar sus propios pacientes se les remitía el material necesario: Consentimiento informado, Cuaderno de recogida de datos, diario, coagulómetro, lancetas y tiras. El material audiovisual para las clases, así como toda la documentación del proyecto podía descargarse a través de la web del Departamento de Salud y Consumo de Aragón (1).

- Adiestramiento de pacientes: El adiestramiento de pacientes en autocontrol del TAO se inició en Julio de 2009. La mayoría de pacientes (más de 600) fueron formados en el Departamento, aunque existía un núcleo importante de formación en el Servicio de Hematología del Hospital de San Jorge en Huesca. (Ver apartado IV.f)
- Seguimiento: Los pacientes, una vez formados, eran remitidos a su centro de referencia para realizar el seguimiento. El seguimiento consistía en una visita semestral, cuyo objetivo era:
 - Documentar la existencia de complicaciones relacionadas con el tratamiento
 - Realizar la descarga de los datos del coagulómetro
 - Revisar el diario, para comprobar que utilizaba correctamente los algoritmos de dosificación y que estos se adaptaban a las necesidades del paciente.
 - Realizar una determinación de INR paralela, en su coagulómetro, en otro del centro y opcionalmente, en una muestra venosa.
- Recopilación de datos del seguimiento: Se realizó dos tipos de seguimiento:

- Seguimiento analítico: Recogida de los resultados analíticos (INRs) almacenados en los coagulómetros portátiles. Estos resultados permitirán evaluar la efectividad del autocontrol para mantener al paciente dentro del rango terapéutico individual asignado.
- Seguimiento clínico: revisión de todos los episodios de atención sanitaria para seleccionar aquellos motivados por complicaciones trombóticas o hemorrágicas y registrar los fallecimientos. Datos relacionados con la seguridad del autocontrol.

V.c. Población del estudio:

Se incluyó en el estudio, a todos los pacientes entrenados para autocontrol, dentro del “Proyecto para mejorar la accesibilidad de los pacientes al control del TAO en Aragón”, entre Julio de 2009 y Marzo de 2012.

El periodo observacional comprendió el tiempo transcurrido entre el periodo de entrenamiento y el 31 de Junio de 2014.

Los pacientes incluidos después de Marzo de 2012, no fueron analizados.

V.d. Selección de pacientes:

No se realizó selección activa de pacientes. Se han incluido todos los pacientes que recibieron entrenamiento en autocontrol del TAO, sin exclusión.

Los pacientes que cumplían los criterios de inclusión eran remitidos por sus médicos de atención primaria y especializada para programar su formación.

Criterios a cumplir para realizar autocontrol

- Demanda y/o aceptación por parte del paciente
- Edad igual o superior a 18 años, o menores con cuidador responsable
- Capacidad física y mental conservadas, o cuidador responsable
- Indicación de tratamiento a largo plazo
- Tiempo de tratamiento superior a tres meses
- Haber recibido formación específica que incluya información sobre las principales características de los anticoagulantes orales, sus posibles riesgos, el fundamento de los controles periódicos, las interacciones farmacológicas, manejo del coagulómetro, criterios y registros para el ajuste del tratamiento, casos en los que tiene que consultar con su médico...
- Conocimiento de su médico responsable
- Compromiso de incorporar los valores de las determinaciones y modificación de las dosis al sistema de información
- Compromiso de acudir a los controles periódicos con su médico responsable
- Compromiso de devolver el material facilitado en caso de que decida no continuar realizando autotratamiento

V.e. Aspectos éticos:

El proyecto ha sido presentado al Comité de Ética de Aragón para su aprobación. A todos los pacientes incluidos en autocontrol se les solicitó la firma de un consentimiento informado que cumplía con la normativa al respecto. Para su inclusión en la base de datos se les asignó un código numérico de tres cifras o número de identificación (NID) que permitió realizar el análisis estadístico preservando la identidad del paciente.

V.f. Entrenamiento o formación en autocontrol:

El curso de formación para pacientes se desarrolló teniendo en cuenta el empleado en el ensayo clínico ACOA (48,1).

Para registrar la dosificación del paciente se diseñó "El diario del paciente en tratamiento anticoagulante oral" en dos colores: azul para pacientes con un rango terapéutico asignado entre 2,5-3,5 (figura 4) y marrón para aquellos en los que el rango asignado se situaba entre 2-3 (figura 5).



Figuras 4 y 5. Diario del paciente en TAO con un rango terapéutico asignado entre 2,5-3,5 (figura 4) y entre 2-3 (figura 5)

	Lunes	Martes	Miércoles	Jueves	Viernes	Sábado	Domingo	Observaciones
Fecha								
INR								
Dosis								

	Lunes	Martes	Miércoles	Jueves	Viernes	Sábado	Domingo	Observaciones
Fecha								
INR								
Dosis								

Figura 6. Páginas del Diario del paciente en autocontrol del TAO

El diario era una especie de libreta o block con espiral con varias páginas, tipo calendario (figura 6), para que el paciente anotase el resultado del control y la dosis de tratamiento diaria.

Las últimas páginas del diario contenían los algoritmos de dosificación (figura 7) y las dosis más frecuentes de tratamiento clasificadas en niveles, numerados del 1 al 54 (figuras 8 y 9) en el caso del Sintrom de 4mg y con letras en el caso del Sintrom de 1mg (figura 10).

INR 2-3																					
1	1,2	1,3	1,4	1,5	1,6	1,7	1,8	1,9	2	2,1	2,2	2,3	2,4	2,5	2,6	2,7	2,8	2,9	3	3,1	3,2
Repetir			Aumentar 1 nivel					Mantener													
4 días			5 días					7 días													
3,3	3,4	3,5	3,6	3,7	3,8	3,9	4	4,1	4,2	4,3	4,4	4,5	4,6	4,7	4,8	4,9					
Disminuir 1 nivel																					
7 días																					
5	5,1	5,2	5,3	5,4	5,5	5,6	5,7	5,8	5,9	6	6,1	6,2	6,3	6,4	6,5	6,6	6,7	6,8	6,9	7	
Repetir. 1 día sin Sintrom. Disminuir 2 niveles																					
5 días																					

Figura 7. Algoritmo de dosificación para pacientes con rango terapéutico establecido entre 2-3

SINTROM 4 mg			
disminuir →		disminuir →	
← aumentar		← aumentar	
NIVEL	PAUTA	NIVEL	PAUTA
1	0, 0, 1/8	15	1/4, 1/2, 1/2
2	0, 1/8	16	1/4, 1/2, 1/2, 1/2
3	0, 1/8, 1/8	17	1/2
4	0, 1/8, 1/8, 1/8	18	1/2, 1/2, 1/2, 3/4
5	1/8	19	1/2, 1/2, 3/4
6	1/8, 1/8, 1/8, 1/4	20	1/2, 3/4
7	1/8, 1/8, 1/4	21	1/2, 3/4, 3/4
8	1/8, 1/4	22	1/2, 3/4, 3/4, 3/4
9	1/8, 1/4, 1/4	23	3/4
10	1/8, 1/4, 1/4, 1/4	24	3/4, 3/4, 3/4, 1
11	1/4	25	3/4, 3/4, 1
12	1/4, 1/4, 1/4, 1/2	26	3/4, 1
13	1/4, 1/4, 1/2	27	3/4, 1, 1
14	1/4, 1/2	28	3/4, 1, 1, 1

Figura 8. Dosis de Sintrom 4mg. Niveles del 1 al 28

SINTROM 4 mg

$\xrightarrow{\text{disminuir}}$
 $\xleftarrow{\text{aumentar}}$

NIVEL	PAUTA	NIVEL	PAUTA
29	1	42	1+ ¹ / ₆ , 1+ ¹ / ₆ , 1+ ¹ / ₆ , 1+ ¹ / ₆
30	1, 1, 1, 1+ ¹ / ₆	43	1+ ¹ / ₆ , 1+ ¹ / ₆ , 1+ ¹ / ₆
31	1, 1, 1+ ¹ / ₆	44	1+ ¹ / ₆ , 1+ ¹ / ₆
32	1, 1+ ¹ / ₆	45	1+ ¹ / ₆ , 1+ ¹ / ₆ , 1+ ¹ / ₆
33	1, 1+ ¹ / ₆ , 1+ ¹ / ₆	46	1+ ¹ / ₆ , 1+ ¹ / ₆ , 1+ ¹ / ₆ , 1+ ¹ / ₆
34	1, 1+ ¹ / ₆ , 1+ ¹ / ₆ , 1+ ¹ / ₆	47	1+ ¹ / ₆
35	1+ ¹ / ₆	48	1+ ¹ / ₆ , 1+ ¹ / ₆ , 1+ ¹ / ₆ , 2
36	1+ ¹ / ₆ , 1+ ¹ / ₆ , 1+ ¹ / ₆ , 1+ ¹ / ₆	49	1+ ¹ / ₆ , 1+ ¹ / ₆ , 2
37	1+ ¹ / ₆ , 1+ ¹ / ₆ , 1+ ¹ / ₆	50	1+ ¹ / ₆ , 2
38	1+ ¹ / ₆ , 1+ ¹ / ₆	51	1+ ¹ / ₆ , 2, 2
39	1+ ¹ / ₆ , 1+ ¹ / ₆ , 1+ ¹ / ₆	52	1+ ¹ / ₆ , 2, 2, 2
40	1+ ¹ / ₆ , 1+ ¹ / ₆ , 1+ ¹ / ₆ , 1+ ¹ / ₆	53	2
41	1+ ¹ / ₆	54	2, 2, 2, 2+ ¹ / ₆

Figura 9. Dosis de Sintrom 4mg. Niveles del 29 al 54

SINTROM 1 mg

$\xrightarrow{\text{disminuir}}$
 $\xleftarrow{\text{aumentar}}$

NIVEL	PAUTA
A	0, 0, 1/2
B	0, 1/2
C	0, 1/2, 1/2,
D	0, 1/2, 1/2, 1/2
E	1/2
F	1/2, 1/2, 1/2, 1
G	1/2, 1/2, 1
H	1/2, 1
I	1/2, 1, 1
J	1/2, 1, 1, 1
K	1
L	1, 1, 1, 2
M	1, 1, 2
N	1, 2
Ñ	1, 2, 2
O	1, 2, 2, 2
P	2
Q	2, 2, 2, 3

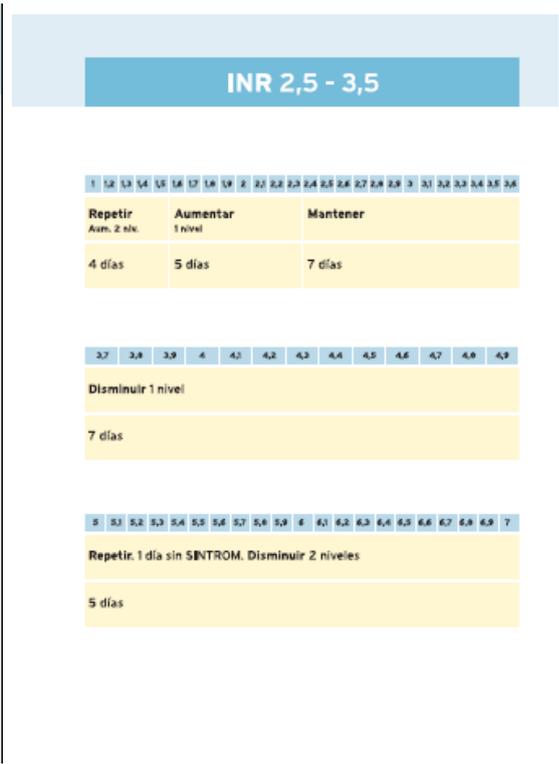
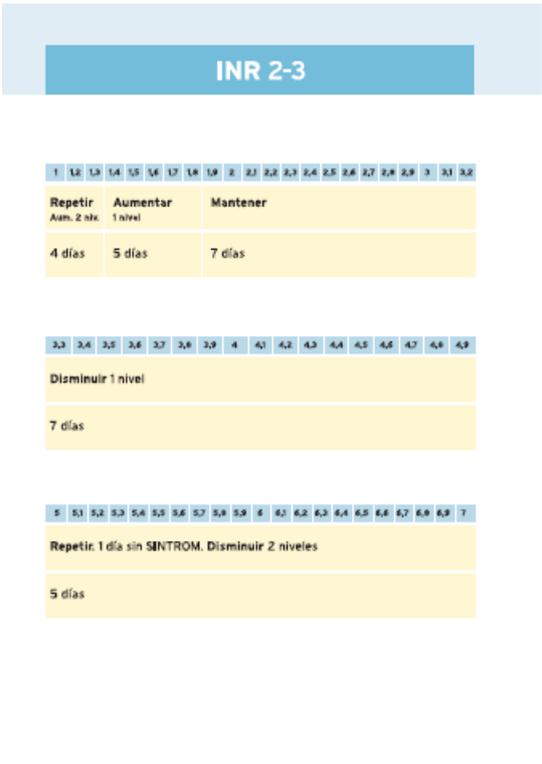
Figura 10. Dosis de Sintrom 1mg. Niveles de la A a la Q

Para pacientes con menor agudeza visual y aquellos con dificultad para comprender el concepto de fracción, se diseño material adicional (figura 11) que consistía en un block con los algoritmos a mayor tamaño (figuras 12 y 13),

dibujos en lugar de fracciones para los niveles de dosificación (figuras 14 y 15) y varias hojas de material adhesivo (pegatinas) en las que venían dibujadas distintas porciones del comprimido ($1/8$, $1/4$, $1/2$, $3/4$, 1) para colocar en las páginas del diario (figura 6) en la zona destinada a apuntar la dosis diaria.



Figura 11. Portada del block de material adhesivo para autocontrol del TAO.



Figuras 12 y 13. Algoritmos de dosificación del block de material adhesivo para autocontrol del TAO para pacientes con rango terapéutico asignado entre 2-3 (figura 12) y entre 2,5 -3,5 (figura 13).



Figuras 14 y 15. Dosis de Sintrom® 4mg Block de Material Adhesivo. Niveles de dosificación del 1 al 14 (Figura 14) y del 15 al 28 (Figura 15).



Figura 16. Ejemplo de las pegatinas con distintas porciones de tratamiento

El curso consistió en dos sesiones de dos horas de duración impartidas en dos días consecutivos, aunque alguno de los cursos se impartieron en un solo día. Los profesores siempre eran personal sanitario, generalmente enfermería bajo supervisión médica.

El contenido teórico abordaba distintos aspectos del tratamiento de forma sencilla y práctica:

- Características farmacológicas y farmacocinéticas del tratamiento.
- Principales interacciones medicamentosas
- Concepto de INR y rango terapéutico
- Efectos adversos relacionados
- Medidas higiénico dietéticas
- Dosificación del tratamiento y uso de los algoritmos terapéuticos.

La parte práctica servía para instruir al paciente en distintos aspectos:

- Manejo del coagulómetro y extracción de muestra.
- Interpretación y documentación de resultados utilizando el Diario del Anticoagulado (figura 6).
- Uso de algoritmos de dosificación para el ajuste de dosis, también contenidos en el diario (figuras 7-10)

La primera sesión finalizaba con la determinación individual, por parte de cada paciente, de la INR. Si dicha INR se hallaba fuera del rango terapéutico, se le realizaba el ajuste de dosis y se le establecía un nuevo nivel de dosificación y la fecha en la que debía realizarse el próximo control. A todos los pacientes se les establecía un nivel en función de la dosis de la última semana y resultado de la INR al final de la primera clase.

El sistema rutinario de control, establece controles para el paciente cada 4-6 semanas, generalmente, cuando se encuentra estable dentro del rango. Este sistema de control, dosifica la dosis del anticoagulante en función de los miligramos de medicamento que el paciente consume a la semana. Los pacientes que realizan autocontrol, dosifican utilizando niveles (figuras 8-10), que se seleccionan utilizando el algoritmo a partir del último nivel y el resultado de la INR obtenida. Se destina una importante parte del tiempo del curso a practicar en el ajuste de dosis utilizando los algoritmos.

La numeración de los distintos niveles, no se corresponde con la dosis total semanal, es decir con los miligramos que toma a la semana, por eso es importante que, durante las clases y en función de la dosis que el paciente toma, se establezca un nivel de partida.

Tras completar el entrenamiento, algunos centros como el del Hospital de San Jorge, en Huesca, solicitaban al paciente que telefoneasen para comunicar el primer resultado y como habían realizado la dosificación.

El periodo máximo entre un control y el otro se estableció en 7 días, aunque la fecha del siguiente control era establecida por el algoritmo, en función del resultado de la última INR.

Todos los pacientes utilizaron el mismo tipo de coagulómetro portátil, CoaguChek XS (Roche Diagnostics, S.L., España),

Una vez superado el curso, el paciente firmaba el consentimiento informado, entregaba el cuaderno de recogida de datos y se le entregaba el material: Coagulómetro, lancetas, diario y una caja de 48 tiras reactivas.

V.g. Definición de variables

Las siguientes variables fueron definidas como variables principales:

V.g.1. Seguimiento analítico

- Indicadores de Efectividad o calidad del control:
 - % de INRs en rango: porcentajes de INRs en rango
 - TRT: Tiempo en rango terapéutico
 - TRT30,TRT90,TRT180 y TRT365: TRT a los 30,90,180 y 365 días

V.g.2. Seguimiento clínico

- Indicadores de Seguridad:
 - Incidencia de complicaciones asociadas (hemorrágicas y trombóticas)
 - Incidencia de hemorragias menores
 - Número de fallecidos

Como variables de los objetivos secundarios incluimos:

- Otros Indicadores de Efectividad:
 - TRT<60%, TRT 60%-70% y TRT>70%
 - % de INRs en rango ampliado

- Implantación del autocontrol por sectores sanitarios: pacientes incluidos
- Tasa de abandonos y motivo
- Cumplimiento del seguimiento: número y proporción de coagulómetros descargados

En el apartado I.3.g.2 de la introducción, quedaron definidos cuales eran los mejores parámetros para evaluar la calidad del control.

A raíz de la aprobación de los ACODS, por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS), para la prevención del ictus cardioembólico en pacientes con fibrilación auricular, el Ministerio de Sanidad, Bienestar Social y Familia (año 2013) emitió un informe de posicionamiento terapéutico (250) con las recomendaciones para su uso. Dicho documento recomendaba no cambiar de tratamiento a aquellos pacientes que recibían tratamiento anticoagulante clásico (lo que hemos denominado TAO) cuando la calidad del control fuese óptima, es decir cuando el porcentaje de INRs en rango fuese superior a 60% y/o el TRT >60-65%.

Utilizando estos parámetros como baremos de calidad del control, se analiza también las características de los pacientes agrupándolos en función de si los resultados del TRT se hallaban por debajo o por encima de de 65%, como recomienda algunos autores (6).

Además del porcentaje de INRs en el rango asignado, analizamos el porcentaje de INRs en rango ampliado, considerando como tal $\pm 0,1$ los valores limítrofes del rango, puesto que dichos valores no implicaban cambios en la dosificación, en el algoritmo terapéutico empleado (figuras 7, 12 y 13).

Para valorar la seguridad analizamos las complicaciones asociadas que incluyeron: eventos tromboembólicos venosos y arteriales (trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar, infarto agudo de miocardio, AVC o AIT, embolismos periféricos y otros eventos tromboembólicos) y eventos hemorrágicos mayores o graves (hemorragias letales, hemorragias en órganos críticos, las que precisaron transfusión o provocaron una caída de Hb de 2.0 g/dL y los que precisaron ingreso hospitalario).

También se incluyó como indicador de seguridad la mortalidad por causa relacionada (muertes producidas por eventos tromboembólicos, incluido infarto de miocardio y hemorrágicos) y no relacionada (muertes por causa desconocida, y las producidas por el resto de causas)

V.h. Adquisición de datos:

1. En el momento de la inclusión, los pacientes completaban el “cuaderno de recogida de datos” en el que quedaban reflejados: datos de filiación, sexo, fecha de nacimiento, indicación de tratamiento o enfermedad de base, fecha de inicio del tratamiento, tipo de anticoagulante, rango terapéutico, antecedentes de complicaciones trombóticas y/o hemorrágicas, necesidad de acudir acompañado al control, factores de riesgo (hipertensión arterial, diabetes mellitus, dislipemia, hepatopatía), medicación concomitante y datos relacionados con el curso: horas de entrenamiento, alumno (paciente, personal de institución o responsable) y si eran aptos o no al final del mismo. Los datos del cuaderno fueron

contrastados con los que figuraban en HCE y clasificados en fiables o no fiables en función del grado de concordancia.

2. Los datos analíticos, controles de INR, fueron obtenidos del software de gestión del TAO, *Tao Net* (Roche Diagnostic, S.L.). Los coagulómetros portátiles suministrados a los pacientes almacenan, en su memoria, los datos analíticos (hasta 100 mediciones de INR). Roche Diagnostic, S.L., la compañía adjudicataria del suministro de coagulómetros portátiles, dispone de una plataforma informática que permite la descarga de los datos almacenados en los coagulómetros y su gestión. Los pacientes incluidos en autocontrol, periódicamente debían acudir a su centro de referencia para realizar dicha descarga. Los resultados analizados proceden de los datos de dichas descargas.
3. Para el seguimiento clínico de los pacientes (complicaciones relacionadas y muertes) se consultó la Historia Clínica Electrónica (HCE) autonómica.

HCE es un visor que permite recoger los episodios de asistencia sanitaria, tanto en primaria como especializada, y que en nuestro caso utilizamos para realizar el seguimiento y valorar la incidencia de complicaciones relacionadas con el tratamiento.

V.i. Análisis estadístico:

Para realizar el análisis estadístico utilizamos el programa Spss versión 15.0. (IBM Company. 2006.)

Para calcular el TRT o porcentaje de tiempo en rango terapéutico utilizamos interpolación lineal, el método de Rosendaal (6). El Dr. Adams J. Rose del *Center for Health Quality Outcomes and Economic Research, Bedford Veterans Affairs Medical Center and Boston University School of Medicine, Boston* (31,153) nos proporcionó una hoja de cálculo que utilizamos para obtener las determinaciones de TRT.

Para analizar los distintos estadísticos se utilizaron test paramétricos y no paramétricos en función de la distribución de la variable. En los apartados de resultados se expresa el test utilizado en cada caso.

Para cada uno de los tres indicadores de seguridad (mortalidad global, tromboembolismo y hemorragias mayores) calculamos la tasa de incidencia, tiempo hasta el evento, análisis de regresión en función de distintas variables y análisis de supervivencia (tablas de mortalidad, curvas de Kaplan Meyer y Regresión de Cox).

VI. Resultados

VI.a Pacientes y seguimiento

Entre Julio de 2009 y Marzo de 2012, fueron incluidos en autocontrol 808 pacientes procedentes de Aragón. Las principales características de los pacientes incluidos figuran en la Tabla 16.

La proporción de mujeres incluidas en el estudio fue inferior a la de hombres (38,2% vs 61,8%). La mayoría de pacientes (97,9%) recibía tratamiento con acenocumarol y el rango terapéutico asignado con más frecuencia fue 2-3 (75,5%).

La principal indicación de TAO o enfermedad de base, fue la fibrilación auricular (42,6%), seguida de prótesis valvular metálica cardiaca (25,2%). El nivel de educación era superior a "Estudios primarios" en más del 60% de pacientes (aunque carecíamos de dicho dato en 344 pacientes). Más de la mitad se hallaban en situación laboral de jubilación, en el momento de su inclusión.

Edad

La media de edad de los pacientes al inicio del estudio fue de 61,8 desviación típica (DT) 13,7 (17-92); percentil 75 71,1. Más del 50% de pacientes tenía más de 60 años

La edad de las mujeres participantes (n=309) fue superior a la de los hombres y estadísticamente significativa (media 63,27 DT 14,6 vs 60,8 DT 13,1, p -valor < 0,015; prueba T para muestras independientes).

	Nº de pacientes (%)
Sexo	808
Hombres	499 (61,8)
Mujeres	309 (38,2)
Edad agrupada	
<50	168 (20,8)
50-60	197 (24,4)
60-75	311 (38,5)
>75	132 (16,3)
Procedencia	
Atención Primaria	340 (42,1)
Atención Especializada	468 (57,9)
Anticoagulante	
Acenocumarol	791 (97,9)
Aldocumar	17 (2,1)
Rango terapéutico asignado	
2-3	610 (75,5)
2,5-3,5	182 (22,5)
Otro	16 (2)
Indicación	
Valvulas mecánicas cardiacas	204 (25,2)
Fibrilacion, flutter auricular	344 (42,6)
Trombosis venosas y arteriales	111 (13,7)
Otras	148 (18,3)
Desconocido	1 (0,1)
Estudios	467 (57,6)
Analfabetismo	2 (0,4)
Estudios Primarios	171 (36,6)
Estudios Secundarios	62 (13,3)
Grado medio	129 (27,6)
Grado superior	103 (22,1)
Situación laboral	593 (73,1)
Activo	151 (25,5)
Ama de casa	39 (6,6)
Paro	18 (3)
Estudiante	2 (0,3)
Incapacidad o invalidez	69 (11,6)
Jubilado	308 (51,9)
Prejubilado	5 (0,8)
Otra situación	1 (0,2)

Tabla 16. Características de los pacientes incluidos

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la edad de los pacientes en los siguientes grupos diagnóstico, *test de Welch p-valor < 0,001* (Tabla 17):

La edad de los pacientes que recibían TAO por FA era superior a la del resto y la de los pacientes con trombosis, inferior a la de los pacientes con prótesis valvulares metálicas y FA.

INDICACION	N(%)	Media	DT	I.C. para la media al 95%		Mínimo	Máximo
				L.I.	L.S.		
Válvulas metálicas	204(25,3)	59,01	11,2	57,5	60,6	24	90
FA	344(42,6)	68,39	10,9	67,2	69,6	36	92
Trombosis venosas y arteriales	111(13,8)	52,64	16,3	49,6	55,7	18	88
Otras	148(18,3)	56,99	13,6	54,8	59,2	17	89
Total	807(100)	61,76	13,7	60,8	62,7	17	92

Tabla 17. Edades por grupos diagnósticos

DT: Desviación Típica. L.I.: Limite inferior. L.S.: Limite superior. I.C.: Intervalo de Confianza

Origen

De los 808 pacientes, 468 (57,92%) procedían de Atención Primaria y el resto (42,08%) de Atención Especializada. En la Figura 17 puede verse la distribución de pacientes por Sectores Sanitarios.

Los sectores con peor implantación (menor número de pacientes incluidos) fueron Alcañiz, Barbastro, Calatayud y Teruel.

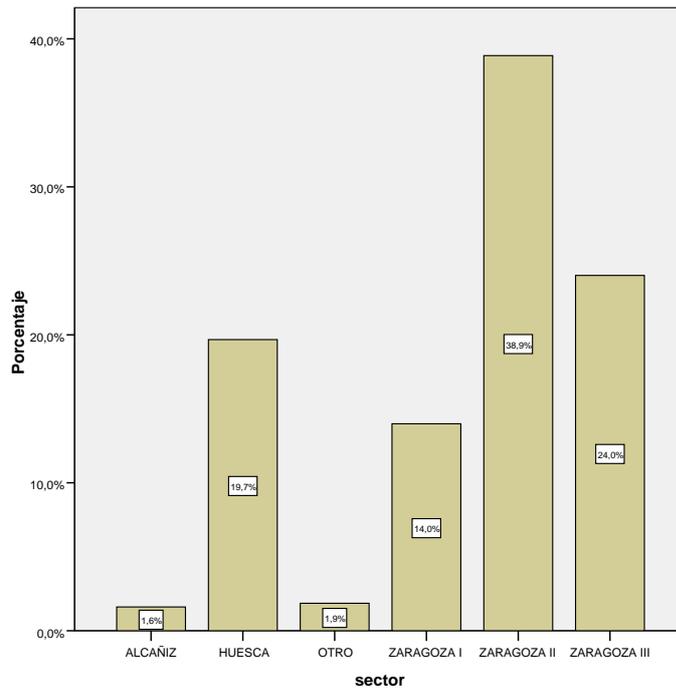


Figura 17. Distribución de pacientes por Sectores Sanitarios

El test de Welch también mostró diferencias de edad en función del Sector Sanitario de procedencia $p\text{-valor} < 0,001$. Figura 18 y Tabla 18. La media de edad de los pacientes de los sectores Huesca y Zaragoza II era superior a los de otros Sectores Sanitarios (diferencias estadísticamente significativas).

Sector	N	Media	DT	I.C. 95%		Mínimo	Máximo	p
				L.I.	L.S.			
Zaragoza I	113	59,3	14	56,7	61,9	17	90	$p < ,005^*$ $p < ,01^{**}$ $p < ,04^{***}$
Zaragoza II	314	63,4	12,9	62	64,8	24	92	
Zaragoza III	194	59,2	13,2	57,4	61,1	18	89	
Huesca	159	64,3	15,1	62	66,7	27	90	
Otros	28	56,1	12,9	51,1	61,1	28	80	
Total	808	61,8	13,7	60,8	62,7	17	92	

Tabla 18. Media de edad por Sector Sanitario

DT: Desviación Típica; ET: Error Típico; I.C.: Intervalo de Confianza ; L.I.: Limite inferior; L.S.: Limite Superior.
 * Significación de la media del Sector III comparada con el sector Zaragoza II ** Significación de la media del Sector III comparada con el sector Huesca *** Significación de la media del Sector Huesca comparado con "Otros".

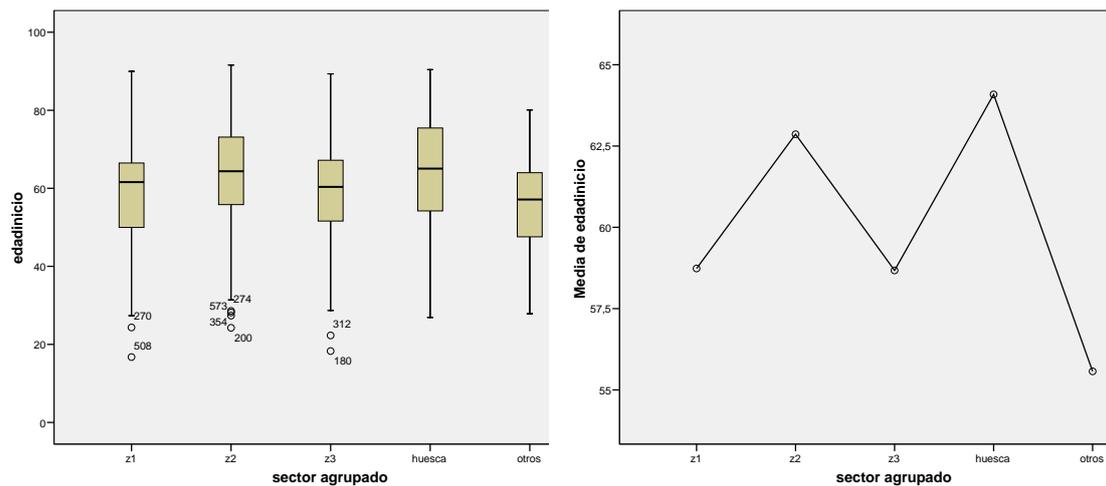


Figura 18: Medias de edad por Sector Sanitario. Diagrama de caja y grafico de medias

z1: Zaragoza I; z2: Zaragoza II; z3: Sector Zaragoza III.

Seguimiento

La mediana de seguimiento fue 3,29 años, rango intercuartílico (RI), 4,98 (0-4,98), en total 2441,93 pacientes-años.

Hallamos diferencias estadísticamente significativas en el tiempo en seguimiento en función del rango terapéutico, intervalo de edad y motivo por el que tomaba TAO o Indicación. Tabla 19, Figura 19

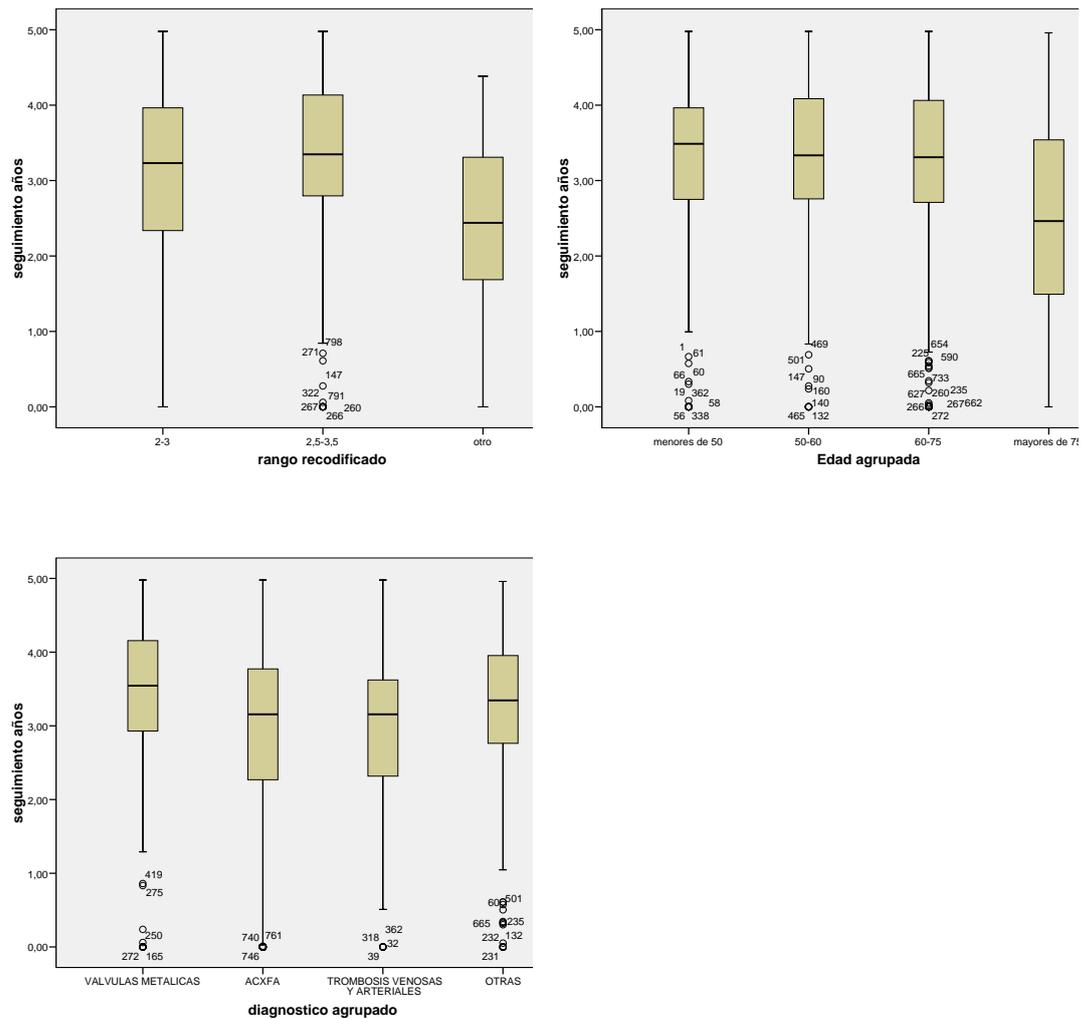


Figura 19. Gráficos de seguimiento por grupos

Grupo (n)		Seguimiento en años		Kruskall- Wallis <i>P</i>
		Mediana (RI)	Media (DT)	
Rango	2-3 (610)	3,23 (4,98)	2,97(1,3)	< 0,003
	2,5-3,5 (182)	3,35 (4,98)	3,3(1,2)	
	Otro(10)	2,43 (4,4)	2,4(1,4)	
Edad agrupada	<50 (168)	3,49 (4,98)	3,2(1,2)	< 0,001
	50-60 (197)	3,33 (4,98)	3,2(1,2)	
	61-75 (311)	3,31(4,98)	3,1(1,3)	
	>75 (132)	2,47 (4,96)	2,4(1,4)	
Indicación	Válvulas metálicas (204)	3,55 (4,98)	3,4(1,1)	<0,001
	FA (344)	3,16 (4,98)	2,9(1,3)	
	Trombosis venosas y arteriales (111)	3,16 (4,98)	2,9(1,2)	
	Otras (148)	3,35 (4,96)	3,1(1,2)	

Tabla 19. Medianas de seguimiento agrupadas.

De los 808 pacientes incluidos 107 (13%) precisaron la ayuda de un responsable para realizar autocontrol (en 42 casos desconocíamos este dato).

El promedio de edad de los pacientes que precisaron la ayuda de un responsable fue 80,5 DT 12,8(48-95), moda 85.

Al final de la fase de seguimiento, 631 pacientes (78,1%) seguían realizando autocontrol. Las principales causas de abandono fueron el fallecimiento y la finalización del tratamiento. Casi un 8% (n=64) abandono el autocontrol de forma voluntaria, 36 (4,5%) de los cuales nunca llegaron a realizar autocontrol, (Tabla 20).

Motivos de baja	Frecuencia	Porcentaje	Edad Media (DT)	IC95%
Activos	631	78,1	60,5(13)	59,4-61,5
Fallecimiento	59	7,3	71,8(11,8)	68,8-74,9
Fin de tratamiento	42	5,2	60,9(18,7)	55-66,7
No llego a hacer perdida de seguimiento	36	4,5	66,2(14,5)	61,3-71,2
Voluntaria	8	1,0	53,1(17,2)	38,8-67,5
Otras	28	3,5	67,2(11,6)	62,7-71,7
Otras	4	0,5	64,4(17,6)	68,8-74,9
Total	808	100,0	61,8(13,7)	60,8-62,7

Tabla 20. Abandonos y causa

Hallamos diferencias estadísticamente significativas en la media de edad dependiendo del estatus en el que se encontraba al final del estudio; *test de Welch*, $p\text{-valor} < 0,001$.

La edad de los pacientes que fallecieron (n=59, media 71,8, DT11,8, rango 43-92) fue superior a la de los pacientes que continuaban en activo al final del estudio (n=632, media 60,5, DT13, rango 22-90) y los que finalizaron el tratamiento (n=41 media 60,3, DT18,5, rango 17-90). Diferencias

estadísticamente significativas, $p\text{-valor} < 0,001$ y $p\text{-valor} < 0,027$ respectivamente.

De los 808 pacientes inicialmente incluidos, sólo se había realizado descarga del coagulómetro, al menos una vez, a 476 (58,9%). En la Tabla 21 figuran las principales características de los pacientes a los que se les realizó la descarga del coagulómetro. La Tabla 22 y la Figura 20 muestran la proporción de pacientes descargados de los incluidos, agrupados por Sector Sanitario.

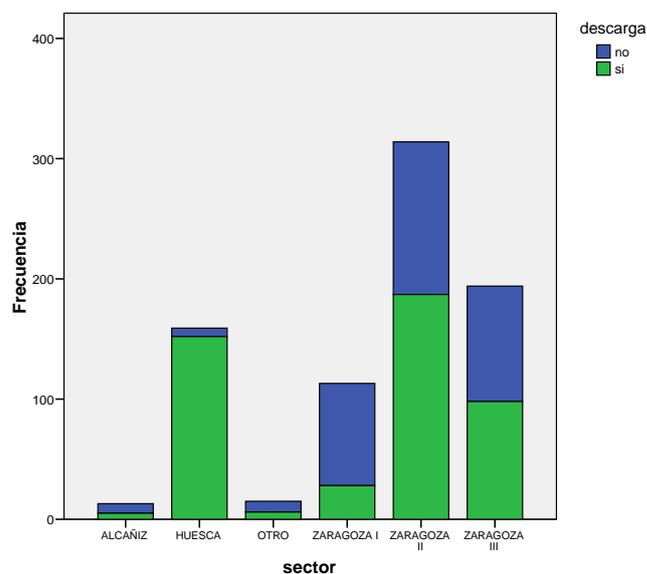


Figura 20. Distribución de descargas por Sectores Sanitarios.

Tabla 21. Características de los pacientes a los que se realizó descarga del coagulómetro
(Seguimiento analítico)

DT: Desviación típica; RI: Rango intercuartílico

Indicación	Pacientes	Edad	Mujeres	Seguimiento	
	nº (%)	Media (DT)	nº(%)	pacientes año	Mediana(RI)
Total	476(58,9)	62,62 (12,9)	191 (40,1)	1590,91	3,42
Valvulas mecánicas	130(27,3)	60,4(10,2)	60(31,4)	471,9	3,62(4,98)
Fibrilacion auricular	191(40,1)	68,6(10,5)	67(35,1)	616,3	3,31(4,98)
Trombosis venosas y arteriales	62(13)	55,8(16)	21(11)	186,5	3,30(4,98)
Otras	93(19,5)	57,9(13,4)	62,5(13,5)	316,9	3,54(4,91)

Sectores Sanitarios	Frecuencia	Porcentaje	Descargas(n)	Porcentaje descargado del total (%)
ALCAÑIZ	13	1,6	5	38,5
BARBASTRO	3	,4	1	33,3
CALATAYUD	5	,6	0	0
HUESCA	159	19,7	152	95,6
PRIVADO	7	,9	5	71,4
ZARAGOZA I	113	14,0	28	24,8
ZARAGOZA II	314	38,9	187	59,6
ZARAGOZA III	194	24,0	98	50,5
Total	808	100,0	476	

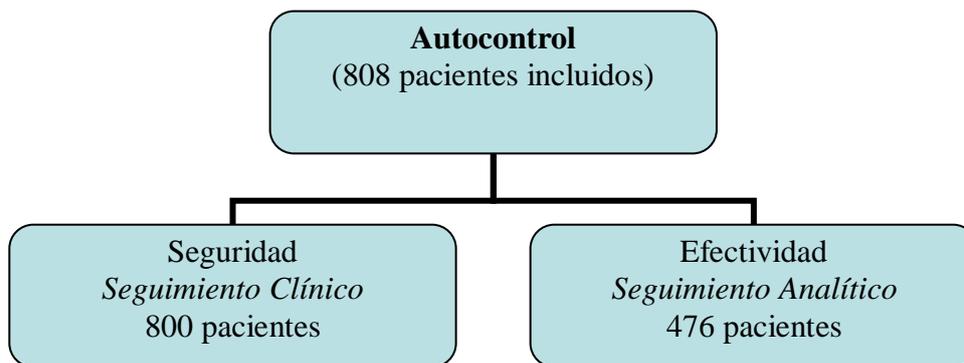
Tabla 22. Distribución de pacientes y descargas por Sectores Sanitarios

Destacaron sectores como el de Huesca en el que se habían realizado la descarga de la mayor parte de pacientes incluidos (95,6%) y Zaragoza I en el que la proporción de pacientes descargados era muy baja (24,8%).

Como puede verse en la Figura 20, los Sectores Sanitarios que más contribuyeron tanto en la inclusión de pacientes como en la descarga de los coagulómetros fueron Zaragoza II y Huesca.

Para valorar la seguridad del autocontrol, como se describe en el punto V.g., se revisaron todos los episodios de atención sanitaria relacionados con lo que se definió como complicaciones durante el periodo de seguimiento (*Seguimiento clínico*). Ver punto VI.b

Evidentemente, el *seguimiento analítico*, para valorar la calidad del control (% de INRs en rango y TRT, fundamentalmente) sólo pudo ser analizada en aquellos pacientes a los que se había realizado la descarga del coagulómetro (n=476). Se hallaron diferencias estadísticamente significativas en el tiempo en seguimiento de los pacientes, en los que pudimos realizar seguimiento analítico y los que no: Mediana 3,4 RI 4,98 IC95%(3,2-3,4) y 3,1 RI 4,96 IC95% (2,4-2,7) respectivamente; *Prueba U de Mann-Whitney*, (*p*-valor < 0,001).



De los 332 (41,1%) pacientes a los que nunca se les realizó descarga de los datos del coagulómetro, 214 (64,5%) seguían realizando autocontrol en Julio de 2014. En la Tabla 23 pueden verse cuales fueron los motivos de baja del grupo de pacientes a los que no se les pudo realizar seguimiento analítico

Motivos de baja	Frecuencia	Porcentaje
Activos	214	64,5
Fallecimiento	30	9,0
Fin de tratamiento	31	9,3
Nunca realizó autocontrol	31	9,3
Perdida de seguimiento	4	1,2
Voluntaria	19	5,7
Otras	3	0,9
Total	332	100,0

Tabla 23. Abandono y causas en los pacientes sin seguimiento analítico

La media de edad de los pacientes a los que se les realizó la descarga era superior y estadísticamente significativa comparada con la de los pacientes a los que no se les realizó descarga del coagulómetro (62,6, DT 12,9 vs 60,5 DT 14,8, *p*-valor < 0,034; prueba *T* para muestras independientes).

Sin embargo, no se observó diferencia estadísticamente significativa con la media de edad general de los pacientes que formaban la cohorte (61,8 DT 13,7, *p*-valor < 0,17; prueba de medias *T* para una muestra).

Algunos de los datos contenidos en “el cuaderno de recogida de datos”, auto-administrado al paciente durante el curso, fueron clasificados como “no fiables” (punto V.h) y no fueron analizados. No hemos incluido en el estudio los siguientes datos:

- Fecha de inicio de TAO o tiempo que llevaban recibiendo TAO en el momento de iniciar autocontrol.
- Medicación concomitante con poder potencial de interacción medicamentosa

- Comorbilidad (HTA, DM, hepatopatía y neoplasia)
- Antecedentes previos de complicaciones hemorrágicas o trombóticas

VI.b Seguridad: Complicaciones y Mortalidad

Como comentamos en el apartado V, como indicadores de seguridad del autocontrol, recogimos todas las complicaciones trombóticas y hemorrágicas y el número de fallecimientos por cualquier causa, acontecidas durante el periodo de seguimiento (entre Julio de 2009 y Junio de 2014)

VI.b.1. Mortalidad

Cincuenta y nueve pacientes fallecieron durante el periodo de estudio, tasa de incidencia 2,4 muertes por 100 pacientes-años. La media de tiempo (en meses) hasta el fallecimiento fue 21,7 DT 14,2 (0,4-58,3).

La media de edad de los pacientes que fallecieron fue mayor y estadísticamente significativa 71,84 DT11,8 IC95%(68,8-74,9) vs 60,95 DT 13,6 IC95%(60-61,9); *prueba T para muestras independientes p-valor < 0,001.*

La OR o Razón de Riesgo para pacientes de 60 años y más jóvenes fue 0,3 IC95%(0,2-0,5) *p-valor < 0,001.*

De los 59 pacientes fallecidos sólo se realizó seguimiento analítico a 29

Los pacientes que fallecieron mostraron una media de TRT inferior, estadísticamente significativa, 63,3 DT11 IC95%(59,1-67,5) vs 70,4 DT12,5 IC95%(69,2-71,6); *prueba T para muestras independientes p-valor < 0,03.*

La OR para pacientes con un TRT \leq 65% fue 2,9 IC95%(1,4-6,2) *p*-valor < 0,006. No observamos diferencias estadísticamente significativas en la media de edad (media de edad en pacientes con TRT \leq 65% 62,1, media de edad en pacientes con TRT > 65% 62,85; *prueba T para muestras independientes p*-valor < 0,57).

El seguimiento fue superior a 2 años en 680 pacientes. Hallamos diferencias estadísticamente significativas en la media de edad de los pacientes que permanecieron en seguimiento dos años o menos respecto a aquellos que permanecieron más tiempo 66,3 DT 15,8 IC95%(63,5-69) vs 60,9 DT 13,2 IC95%(59,9-61,9); *prueba T para muestras independientes p*-valor < 0,001.

La diferencia en el tiempo en seguimiento (años) para los pacientes que fallecieron y aquellos que no lo hicieron resultó significativa: Mediana 1,71 RI 4,8 IC95%(1,5-2,1) vs 3,33 RI 5 IC95%(3,03-3,2); *prueba U de Mann Whitney p*-valor < 0,001.

Tal como se menciona en el apartado IV.a también se halló diferencias estadísticamente significativas entre en el seguimiento de los pacientes, en los que pudimos realizar seguimiento analítico y los que no: Mediana 3,4 vs 3,1 *p*-valor < 0,001.

En los pacientes a los que se les realizó seguimiento analítico (n=476), se halló diferencias en la media de TRT en función del tiempo en seguimiento, aunque ésta no fue estadísticamente significativa. La media de TRT en pacientes con un seguimiento igual o inferior a dos años fue 66,3 DT 13,1 IC95%(62-70,6) vs 70,3 DT 12,4 IC95%(69,1-71,4); *prueba T para muestras independientes p*-valor < 0,059.

El análisis de regresión teniendo en cuenta todos los factores que influían en el riesgo de mortalidad y ajustando por sexo: tiempo en seguimiento (≤ 2 años vs > 2), calidad del control (TRT ≤ 65 vs > 65) y la edad (≤ 60 vs > 60) mostró significación estadística sólo para el tiempo en seguimiento y la calidad del control (Tabla 24).

Mortalidad	OR	95% C.I. para OR		p-valor
		Inferior	Superior	
Tiempo de seguimiento				
≤ 2 años vs > 2 años	17,1	7,1	40,8	0,001
Calidad del control				
TRT $\leq 65\%$ vs $> 65\%$	2,3	1,5	4	0,049

Tabla 24. Análisis del riesgo de mortalidad

La proporción de bajas por fallecimiento fue 7,2% en la cohorte (n=808), 9% en el grupo de pacientes a los que no se realizó seguimiento analítico (n=332) y 6,1% en los que si se realizó (n=476). OR 0,8 IC95%0,6-1,03, *p-valor* $< 0,13$; *prueba de Chi-cuadrado*.

Las estimaciones de supervivencia (Kaplan-Meier) con respecto a los subgrupos relevantes se muestran en la Figura 21. La prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para diferentes grupos de edad fue significativa. *Log Rank (Mantel-Cox)* *p-valor* $< 0,001$. También se halló diferencias estadísticamente significativas en función de si se le había realizado

descarga del coagulómetro (*seguimiento analítico*) o no *Log Rank (Mantel-Cox)*
p-valor < 0,01 y de si la media de TRT era \leq 65% o mayor *Log Rank (Mantel-Cox)* *p-valor* < 0,003

El análisis de regresión de Cox, ajustado al sexo, mostró significación estadística para las variables edad, calidad del control y seguimiento analítico.

Tabla 25 y Figura 22.

Modelo de regresión de COX	IC 95 %			p-valor
	HR	Inferior	Superior	
Edad				
≤60 años vs >60 años	0,4	0,16	0,9	0,024
Calidad del control				
TRT≤65% vs>65%	3	1,5	6,3	0,003
Seguimiento analítico				
No vs Si	2,1	1,3	3,5	0,005

Tabla 25. Función de supervivencia (Regresión de Cox)

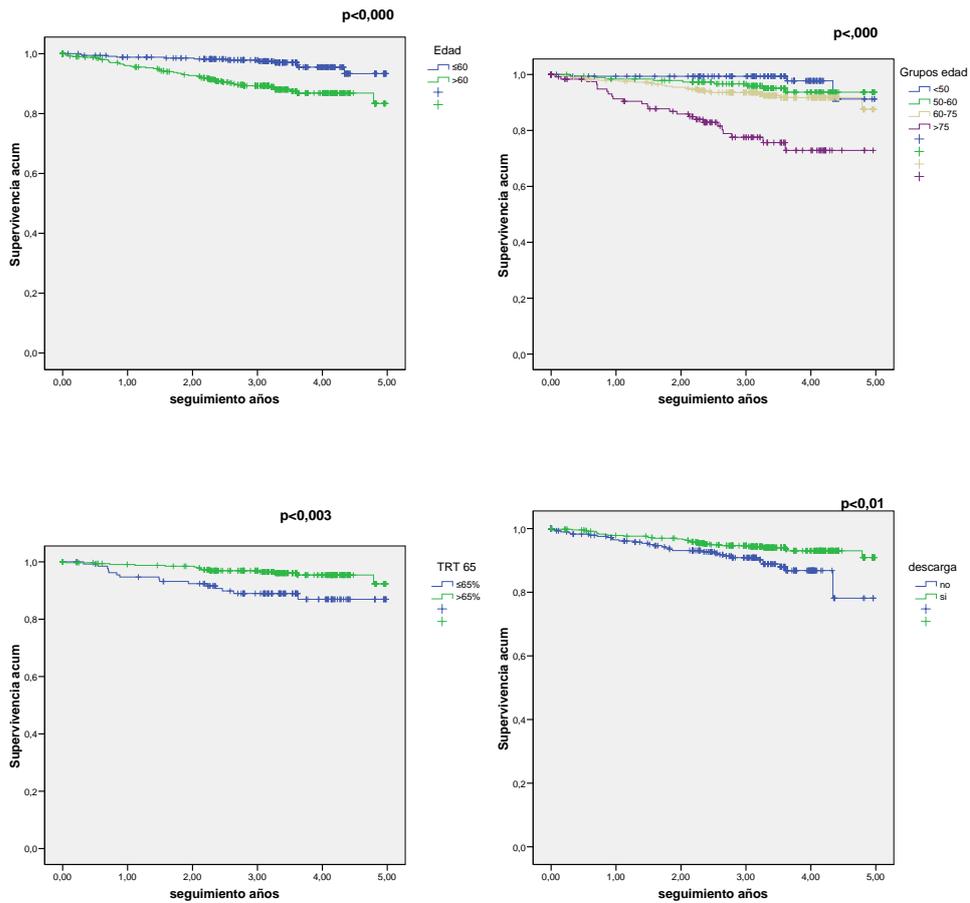


Figura 21. Curvas de supervivencia estimada. Para edad (en ≤ 60 y >60 , en otros grupos de edad), calidad del control (TRT $\leq 65\%$ y $>65\%$) y en función de si se les había realizado seguimiento analítico o no .

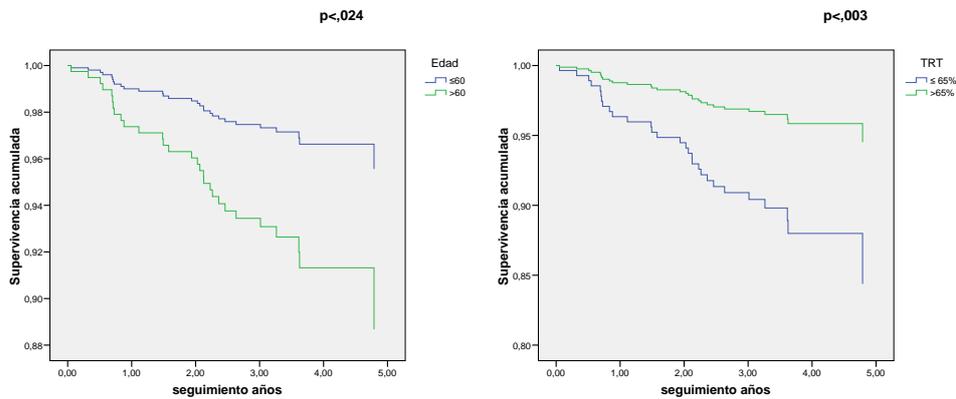


Figura 22. Curvas de supervivencia usando Regresión de Cox. Para edad (en ≤ 60 y >60 , en otros grupos de edad), calidad del control (TRT $\leq 65\%$ y $>65\%$) y sexo

Con respecto al análisis de incidencia en los distintos subgrupos (Tabla 26):

La incidencia de mortalidad fue mayor entre los pacientes con fibrilación auricular (3.1 por 100 pacientes-año) comparada con otras indicaciones, aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa y para mayores de 60 años, especialmente por encima de 75 (7,8 por 100 pacientes-año; OR 0,24; IC95% (0,14-0,42) *p-valor* < 0 ,001. Tabla 26

Aunque la media de edad fue significativamente mayor en los pacientes con fibrilación auricular, como vimos en el apartado anterior, el ajuste en las diferencias de supervivencia entre los distintos grupos diagnósticos por edad mediante análisis de regresión de Cox fue no significativo

		Nº de casos	Mortalidad por 100 pacientes año	Sig.
Total	n=800	59	2,4	
Indicación	Trombosis venosa y arterial	7	2,2	0,60 ³
	Válvula metálica cardiaca	12	1,8	
	Fibrilación auricular	30	3,1	
	Otras	10	2,2	
Rango	2-3	49	2,7	0,183 ²
	2,5-3,5	8	1,4	
	Otro	2	5,2	
Edad	<50	3	0,6	0,001 ¹
	50-60	9	1,4	
	60-75	22	2,3	
	>75	25	7,8	
Descarga	Si	29	1,8	0,131
	No	30	3,5	
Sector Sanitario	Zaragoza I	4	1,1	0,365
	Zaragoza II	24	2,5	
	Zaragoza III	13	2,1	
	Huesca	16	3,9	
	Otros	2	2,5	

Tabla 26. Análisis de mortalidad por subgrupos

1: Significación para ≤ 60 vs > 60 ; 2: Significación para rango 2-3 vs distinto; 3: Significación para ACXFA vs otras indicaciones

También se observó diferencias, pero no estadísticamente significativas en la incidencia de mortalidad entre los pacientes a los que se les realizó seguimiento analítico (descarga de los datos del coagulómetro) y la de los que no (1,8 vs 3,5 por 100 pacientes-año). La función de supervivencia (regresión de Cox) ajustada por diferencia de edad mostró diferencias estadísticamente significativas entre ambos. HR 2,1 IC95% (1,3-3,5) p -valor $< 0,005$ (Figura 23) Había 2,1 veces más de riesgo de disminuir la probabilidad de supervivencia cuando no se realizaba seguimiento analítico.

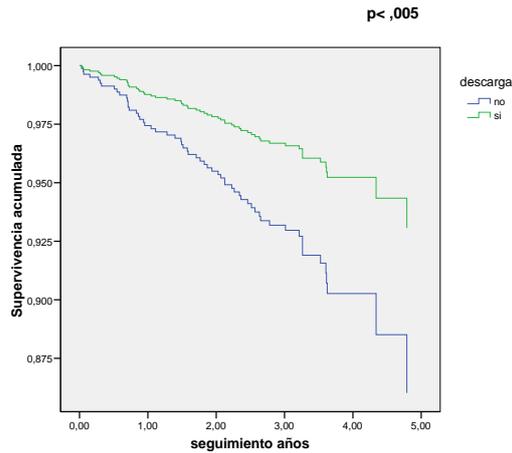


Figura 23. Curvas de Supervivencia estimada (Regresión de Cox) para los pacientes con seguimiento analítico en función de la edad

Treinta y cuatro de los 59 fallecimientos observados se produjeron en los 2 primeros años de seguimiento 26,6% vs 3,7%; OR 0,11 IC95% (0,063-0,193) e. de Fisher p -valor < 0,001; prueba de Chi-cuadrado. (Figura 24).

Probablemente debido a que la media de edad de los pacientes con un seguimiento inferior a 2 años fue superior, tal como vimos antes.

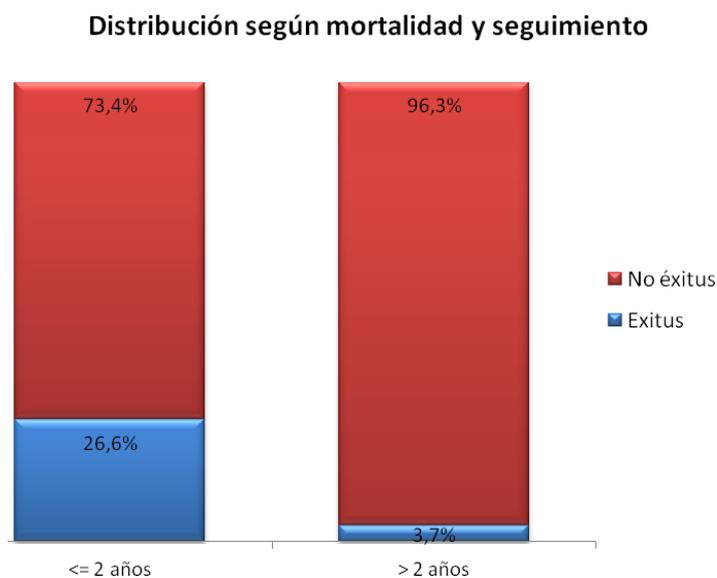


Figura 24. Distribución de mortalidad en función del tiempo en seguimiento

VI.b.2. Complicaciones tromboembólicas

Se registraron 24 complicaciones tromboembólicas venosas y arteriales durante el periodo de observación, tasa de incidencia 0.94 por 100 pacientes-año. La media de tiempo (en meses) hasta el evento fue 20,6 DT 16,4 (0,5-49,7).

La complicación tromboembólica más frecuente fue el ictus, 20 casos: 10 Accidentes Isquémicos Transitorios (AIT) y 10 Accidentes Vasculares Cerebrales (AVC) 2 de ellos fatales. Se registraron 3 episodios de isquemia cardiaca: 1 episodio de ángor y 2 infartos agudos de miocardio (IAM).

Tres de las complicaciones tromboembólicas fueron fatales: un episodio Tromboembólico Pulmonar (TEP) y dos AVC.

La edad de los pacientes que sufrieron trombosis fue superior: Media 68,8 DT 11,4 IC95%(64-73,6) vs 61,1 DT 13,8 IC95%(60-62); Diferencia estadísticamente significativa, p -valor < 0,006; prueba T para muestras independientes. OR para pacientes de 60 años y más jóvenes 0,4 IC95%(0,2-1) p -valor < 0,05.

De los 24 pacientes que sufrieron una complicación trombótica sólo se realizó seguimiento analítico a 13.

No hallamos diferencia estadísticamente significativa en el TRT entre los pacientes que sufrieron complicaciones tromboembólicas y aquellos que no. Media de TRT 69,1 DT 7,9 IC95%(64,3-73,9) vs 70,0 DT12,6 IC95%(68,9-71,1); p -valor < 0,8; prueba T para muestras independientes.

Tampoco se observó diferencias estadísticamente significativas en el porcentaje de INRs dentro del rango terapéutico asignado, número de días en rango terapéutico, número de controles realizados ni porcentaje de INRs en rango ampliado.

No se hallaron diferencias estadísticamente significativas en la incidencia de complicaciones tromboembólicas, en función del sexo; prueba de Chi-cuadrado p -valor $< 0,7$, ni en el tiempo hasta el evento (en meses): Media 17 DT16,2 para mujeres vs 22,54 DT15,5 para hombres; p -valor $< 0,41$; prueba T para muestras independientes.

Tampoco se halló diferencia en el tiempo hasta el evento en función del rango terapéutico, indicación, Sector Sanitario de procedencia, ni entre mayores y menores de 60 años. Aunque no se observó diferencias estadísticamente significativas en el tiempo hasta el evento (meses) entre menores y mayores de 60 años (media 22,3 DT 11 vs 19,8 DT 17,2 p -valor $< 0,75$), la HR para ≤ 60 vs >60 fue 0,4 IC95%(0,15-0,92) p -valor $< 0,03$. Figura 25

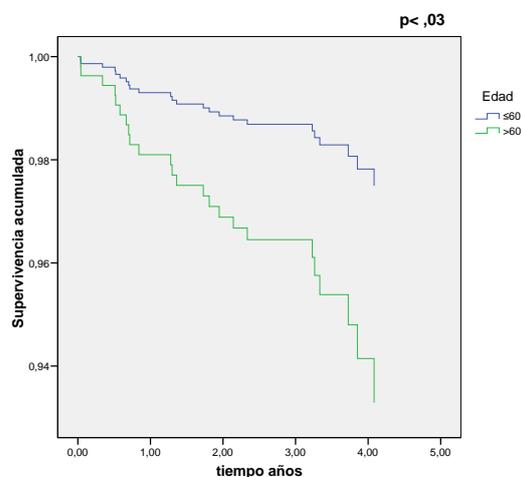


Figura 25. Curva de Supervivencia para eventos tromboembólicos en > de 60 años

Todas las complicaciones tromboembólicas se produjeron en mayores de 50 años. Se observaron 15 complicaciones en hombres y 9 en mujeres. No hallamos diferencias estadísticamente significativas en la incidencia, pero si en la edad entre mujeres y hombres: Media 77,7 DT10,1 IC95%(69,9-85,5) vs 63,5 DT8,5 IC95%(58,8-68,3) respectivamente; *prueba T para muestras independientes*, *p-valor* < 0,015. Figura 26

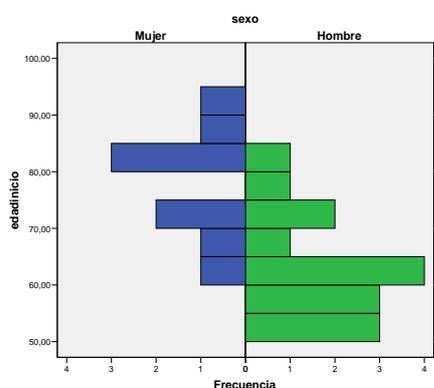


Figura 26: Distribución de complicaciones tromboembólicas por edad y sexo

El seguimiento fue superior a 2 años en 672 pacientes. Se halló diferencias estadísticamente significativas en la edad de los pacientes con un seguimiento ≤ 2 años respecto a aquellos que permanecieron más tiempo: Media 65,8 DT 15,4 IC95%(63,2-68,4) vs 60,3 DT13,2 IC95%(59,3-61,3); *prueba T para muestras independientes* *p-valor* < 0,001.

La diferencia en el tiempo en seguimiento (años) para los pacientes que sufrieron una complicación trombótica y aquellos que no, resultó significativa: Mediana 1,3 RI 4 IC95%(1,1-2,2) vs 3,3 RI 5 IC95%(2,9-3,1); *Prueba U de Mann Whitney* *p-valor* < 0,001.

En los pacientes en los que se realizó seguimiento analítico (n=476), no hallamos diferencias estadísticamente significativas en el TRT en función del tiempo en seguimiento: La media de TRT en pacientes con un seguimiento ≤ 2 años fue 67,1 DT 12,4 IC95%(63,4-71) vs 70,3 DT12,5 IC95%(69,1-71,5); *prueba T para muestras independientes p-valor < 0,113*. Tampoco se halló diferencias estadísticamente significativas en la edad de los pacientes con TRT $\leq 65\%$ vs $>65\%$: Media 61,5 vs 62,3 respectivamente; *prueba T para muestras independientes p-valor < 0,55*.

La prueba de distribución de supervivencia de los pacientes en función de si habían sufrido una complicación tromboembólica, para diferentes niveles de edad (≤ 60 y >60) resultó significativa; Log Rank (Mantel-Cox) *p-valor < 0,026*.

Figura 27.

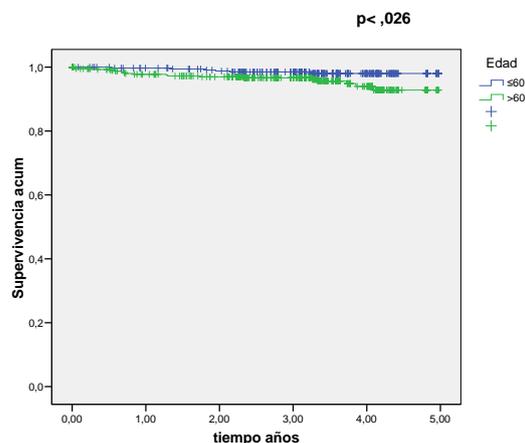


Figura 27. Distribución de Supervivencia para complicaciones trombóticas en $>$ de 60 años

No resultó significativa para sexo, indicación, Sector Sanitario de procedencia ni en función de si se había realizado la descarga del coagulómetro o no.

Los pacientes con un rango terapéutico distinto a los tradicionales mostraban una tendencia a supervivencia ligeramente inferior *Log Rank (Mantel-Cox) p-valor < 0,057*. Figura 28

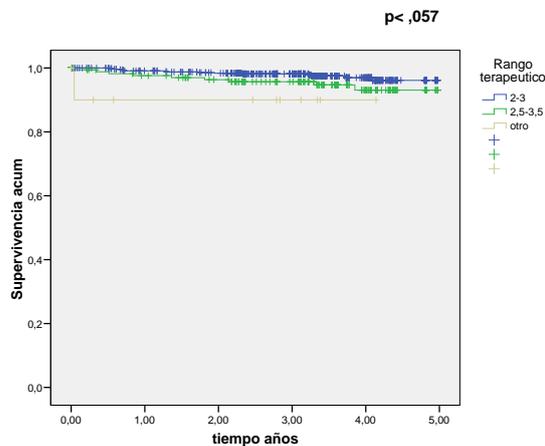


Figura 28. Distribución de Supervivencia para complicaciones trombóticas en función del rango terapéutico asignado.

Dieciséis de las veinticuatro complicaciones trombóticas se produjeron en los dos primeros años (11,7% vs 1,2%; OR 0,09 IC95%(0,04-0,22) e. de Fisher *p-valor < 0,001; prueba de Chi-cuadrado*. (Figura 29)

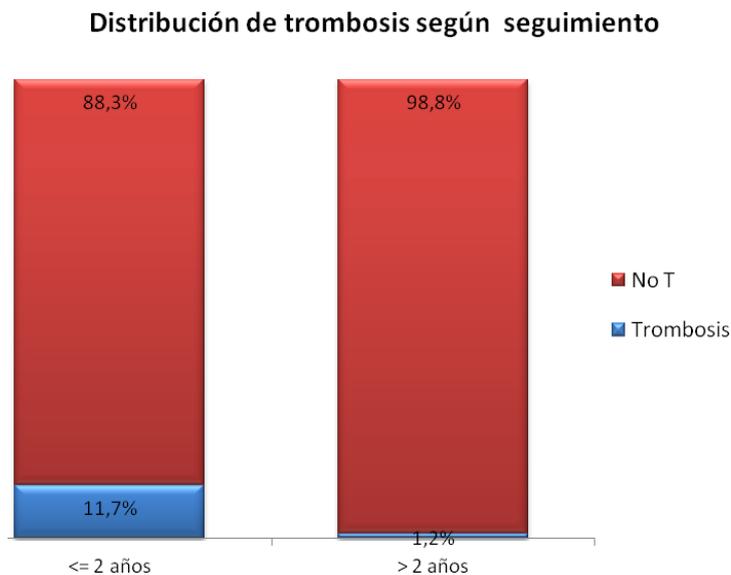


Figura 29. Distribución de eventos tromboembólicos en función del tiempo en seguimiento

Los únicos factores asociados de forma significativa al riesgo de sufrir un evento tromboembólico fueron la edad OR 1,05 IC95%(1,01-1,08) p -valor < 0,006 y el tiempo en seguimiento: (≤ 2 años vs > 2 años): OR 11 IC95% (4,6-26,2), p -valor < 0,01.

El análisis de regresión ajustado al modelo (sexo, calidad del control, edad) mostró una OR de 25,3 IC95%(7,2-88,9), p -valor < 0,001 para pacientes con un seguimiento de dos años o menos y una OR de 0,3 para ≤ 60 años no significativa p -valor < 0,146.

VI.b.3. Hemorragias mayores

Se registraron 117 complicaciones hemorrágicas durante el periodo de estudio, de las cuales sólo 11 fueron catalogadas como mayores o graves, tasa de 0,45 por 100 pacientes-año. El tiempo en meses hasta el primer evento grave fue 18,9 DT 17,3 IC95% (7,3-30,6).

La media de edad de los pacientes que sufrieron complicaciones hemorrágicas mayores fue superior, aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa: 68,4 DT8,9 vs 61,7 DT13,7; *p*-valor < 0,11; prueba *T* para muestras independientes. OR para ≤60 años 0,27 IC95%(0,1-1,2) *p*-valor < 0,093; Regresión logística binaria.

Solo 2 de las 11 complicaciones hemorrágicas se produjeron en menores de 60 años. No se halló diferencia estadísticamente significativa en la media de edad cuando se tenía en cuenta todo tipo de complicación hemorrágica (mayores y menores).

Entre los episodios de hemorragias catalogadas como menores más frecuentes se registraron: epistaxis, hematomas y equimosis y hematuria. La mayoría de los pacientes presentaba más de un episodio (recidivante) que motivaba asistencia sanitaria sin ingreso hospitalario.

Ninguna de las complicaciones hemorrágicas produjo el fallecimiento del paciente.

La complicación hemorrágica mayor más frecuente fue la gastrointestinal; 3 Hemorragias Digestivas Bajas (HDB) y 2 Hemorragias Digestivas Altas (HDA).

Se registraron 2 episodios de Hemorragia Intracraneal (HIC), 2 Hematomas de partes blandas, un episodio de hemoperitoneo y uno de hemoptisis.

Las 2 HIC fueron parenquimatosas o lobares y sólo en un caso pudimos determinar el TRT y este fue superior a 70.

Sólo a 4 de los 11 pacientes que sufrieron complicaciones hemorrágicas se les había realizado descarga del coagulómetro portátil (Tabla 27). El TRT fue superior a 65% en todos los casos.

Se observó una tendencia a un valor superior de TRT entre los pacientes que sufrieron complicaciones hemorrágicas y aquellos que no. Media de TRT 81,1 DT 8,5 vs 69,9 DT 12,5; *p*-valor <0,07; prueba *T* para muestras independientes.

No se hallaron diferencias estadísticamente significativas en el porcentaje de INRs en rango, número de días en rango terapéutico, número de controles realizados ni porcentaje de INRs en rango ampliado.

Aunque el número de complicaciones hemorrágicas graves fue mayor en hombres que en mujeres (9 vs 2), no hallamos diferencias estadísticamente significativas; *p*-valor <0,22; prueba de *Chi-cuadrado*. Razón de ventajas mujeres /hombres 2,83 IC95%(0,61-13,7)

La media de tiempo comprendido entre el inicio del autocontrol y el momento en que se producía el evento era significativamente menor para las mujeres:

3,6 vs 22,3 meses para hombres; p -valor $< 0,014$; prueba T para muestras independientes.

El análisis de supervivencia mediante *Regresión de Cox* mostro para mujeres una HR 0,36 IC95%(0,1-1,7) p -valor $< 0,2$

Se observó diferencia estadísticamente significativa en el tiempo en seguimiento (años) entre los pacientes que sufrieron una complicación hemorrágica mayor y aquellos que no: Mediana 1,3 RI 3,5 IC95%(0,6-2,5) vs 3,31 RI 5 IC95%(3-3,1); prueba *U de Mann Whitney* p -valor $< 0,002$.

El análisis de riesgo no mostró diferencias estadísticamente significativas por sexo, indicación, rango, ni en función de si se había realizado la descarga del coagulómetro o no.

Al igual que en el caso de las complicaciones tromboembólicas, la prueba de distribución de supervivencia de los pacientes en función de si habían sufrido una complicación hemorrágica mayor, para diferentes niveles de edad (≤ 60 y > 60) resultó significativa; Log Rank (Mantel-Cox) Sig. 0,049. Figura 30.

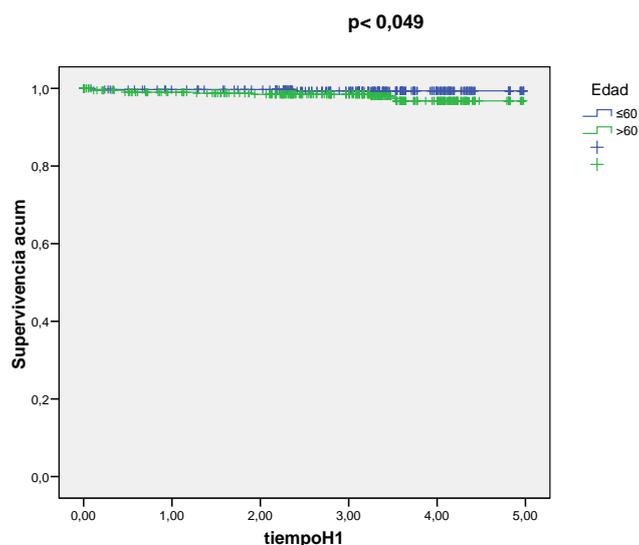


Figura 30. Distribución de Supervivencia para complicaciones hemorrágicas en > de 60 años

En cambio, la prueba de distribución de supervivencia de los pacientes cuando se tenía en cuenta cualquier tipo de complicaciones hemorrágicas (mayores y menores) (n=118), para diferentes niveles de edad (≤ 60 y >60) resultó no significativa; Log Rank (Mantel-Cox) Sig. 0,38.

El único factor asociado de forma significativa al riesgo de sufrir un evento hemorrágico fue el “tiempo en seguimiento”: (≤ 2 años vs >2 años): OR 9,72 IC95% (2,8-33,7), *p-valor* <0,001. El análisis de regresión ajustado al sexo y edad mostró una OR de 8,9 IC95%(2,4-32), *p-valor* < 0,001 para pacientes con un seguimiento de dos años o menos.

Siete de las 11 complicaciones se produjeron durante los dos primeros años de seguimiento (5,5% vs 0,6%) OR 0,11 IC95%(0,03-0,4) e. de Fisher 0,001.

Prueba de Chi-cuadrado. Figura 31

Distribución de hemorragias según seguimiento

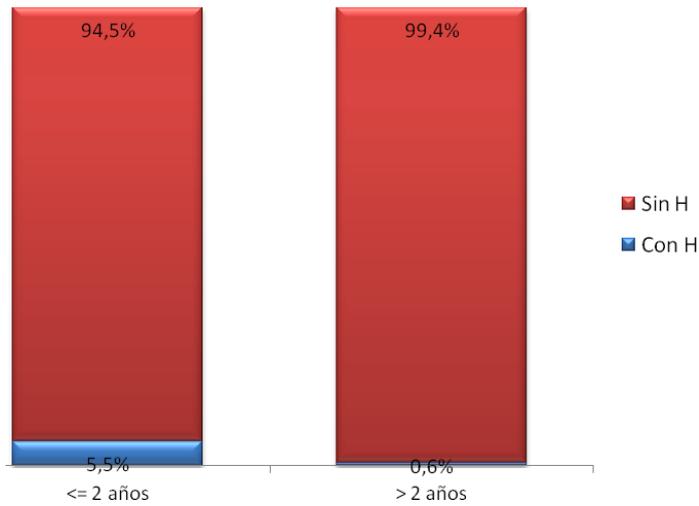


Figura 31. Distribución de eventos hemorrágicos en función del tiempo en seguimiento

No se halló diferencia estadísticamente significativa en la función de supervivencia, entre ≤ 60 y > 60 años HR 0,24 IC95%(0,1-1,12) Log Rank (Mantel-Cox) p -valor $< 0,07$, Regresión de Cox. Figura 32

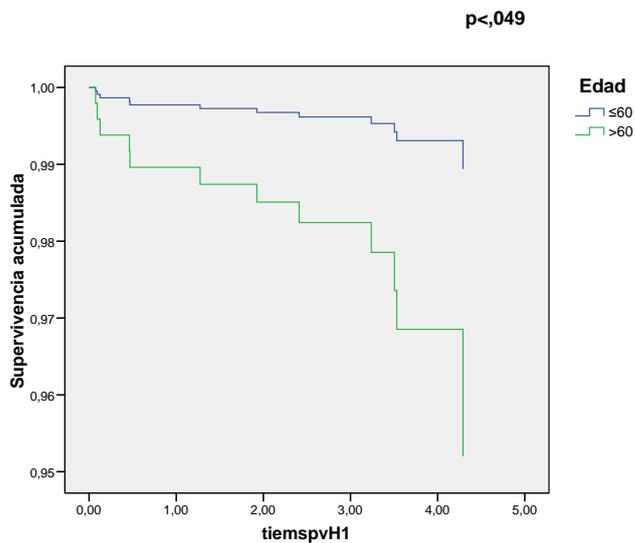


Figura 32. Curva de Supervivencia para eventos hemorrágicos en mayores de 60 años

Como en el caso de la mortalidad, la incidencia de complicaciones tanto trombóticas como hemorrágicas fue superior a partir de los 60 años. (Tabla 27)

Sin embargo, esta diferencia en la incidencia entre ≤ 60 y >60 años no resultó significativa ni para eventos tromboembólicos ni hemorrágicos, a diferencia de la mortalidad.

A pesar de que la tasa de incidencia de eventos tromboembólicos resultó mayor en pacientes: con antecedentes previos, con rangos asignados entre 2,5-3,5 y en mayores de 60 años, el análisis de regresión no mostró significación estadística para ninguna de estas variables (Tabla 27).

		Tromboembolismo	Hemorragias mayores
		nº casos; nº casos por 100 pacientes –año	
Variable	Total n=804	23	11
Indicación	Trombosis *(n=111)	5; 1,5	0
	VMC (n=204)	7; 1,1	2; 0,3
	FA (n=344)	10; 1	7; 0,7
	Otras (n=148)	1; 0,2	2; 0,4
Rango	2-3 (n=610)	14; 0,8	9; 0,5
	2,5-3,5 (n=182)	9; 1,6	2; 0,34
	Otro (n=16)	0	0
Edad	≤ 60 (n=364)	6; 0,5	2; 0,2
	>60 (n=444)	17; 1,4	9; 0,7
Descarga	Si (n=476)	12; 0,8	4; 0,3
	No (n=332)	11; 1,3	7; 0,8
Sector Sanitario	Zaragoza I (n=18)	3; 0,8	1; 0,3
	Zaragoza II (n=45)	10; 1,1	6; 0,6
	Zaragoza III (n=34)	8; 1,3	2; 0,3
	Huesca (n=18)	3; 0,7	2; 0,5
	Otros (n=7)	0	0

Tabla 27. Eventos Tromboembólicos y hemorrágicos.

* Incluye trombosis arteriales y venosas. VMC: Válvulas metálicas cardíacas, FA: Fibrilación auricular

Las diferencias en la tasa de incidencia, no fueron tan pronunciadas en el caso de las complicaciones hemorrágicas, probablemente por su inferior tasa de incidencias

VI.b.4. Seguridad en general

En un intento de dilucidar perfiles de riesgo para cualquiera de las variables relacionadas con la seguridad del autocontrol, agrupamos los pacientes que habían tenido cualquier tipo de evento relacionado (hemorragia mayor, tromboembolismo o fallecimiento) para compararlo con aquellos que no habían sufrido ningún evento.

82 (10,2%) pacientes de los 804 incluidos en el seguimiento clínico presentaron algún tipo de complicación: 6 de los pacientes que tuvieron trombosis murieron (3 por ese motivo), 1 paciente tuvo un episodio trombótico y otro hemorrágico y 3 de los pacientes que tuvieron un episodio hemorrágico grave fallecieron (ninguno por ese motivo).

Los pacientes que presentaron alguna complicación grave tenían una media de edad superior, estadísticamente significativa: 70,21 DT 11,3 IC95% (67,7-72,7) vs 60,8 DT 13,7 (59,8-61,8). El gráfico muestra la distribución de complicaciones por franjas de edad (Figura 33)

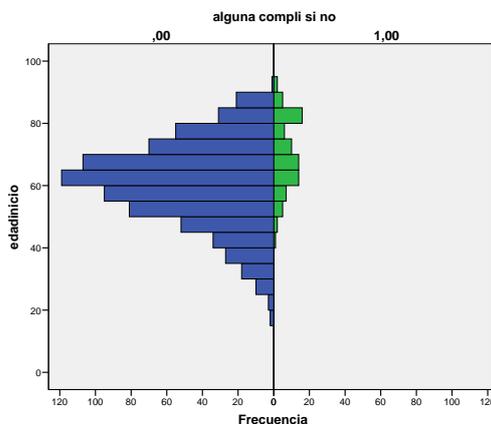


Figura 33. Distribución de complicaciones por franjas de edad.

De los 82 pacientes que sufrieron algún tipo de evento, sólo se realizó seguimiento analítico a 43. Se observó diferencia en la media de TRT, aunque esta diferencia no resultó estadísticamente significativa: media de TRT en pacientes sin complicaciones 70,3 DT12,5 IC95%(69,1-71,5) vs 66,6 DT11,3 IC95%(63,1-70).

No se halló diferencias estadísticamente significativas por : sexo, indicación, rango terapéutico, Nivel de Atención Sanitaria(AP vs AE) ni Sector Sanitario de procedencia, ni en función de si habíamos realizado seguimiento analítico o no. En cambio sí se observó una diferencia estadísticamente significativa en la incidencia de complicaciones, dependiendo de quien realizaba el autocontrol (paciente vs responsable. OR 0,19 IC95%(0,1-0,3) *p*-valor< 0,001. *Regresión logística binaria*. El riesgo permanecía significativo cuando teníamos en cuenta la edad OR 0,34 (0,2-0,6) *p*-valor< 0,001

Debido a que algunas variables recogidas en el cuaderno de recogida de datos fueron calificadas como “no fiables” (Apartado V.h.) y por tanto no analizadas en el estudio, se desconoce si han podido influir en la incidencia de complicaciones en la cohorte durante el periodo de seguimiento..

VI.c Calidad del control

De los 808 pacientes sólo obtuvimos los datos analíticos (INRs) de los 473 pacientes a los que se les realizó al menos una descarga de datos del coagulómetro. En total se registraron un total de 49982 INRs, durante un total de 385.573,05 días, periodo de seguimiento de 2441,93 pacientes-año. Respecto a los datos de los coagulómetros descargados, la mediana de días fue 737 RI 1778 y la mediana de días en rango 523,01 RI 1432,8, en total 71%..

La mediana de TRT fue 71,45 RI 100 y la de % de INRs en rango 67,5 RI 100. Existía una correlación lineal positiva significativa entre el % de INRs en rango y el TRT; $p\text{-valor} < 0,001$; coeficiente de correlación *Rho de Spearman* 0,92.

Figura 34

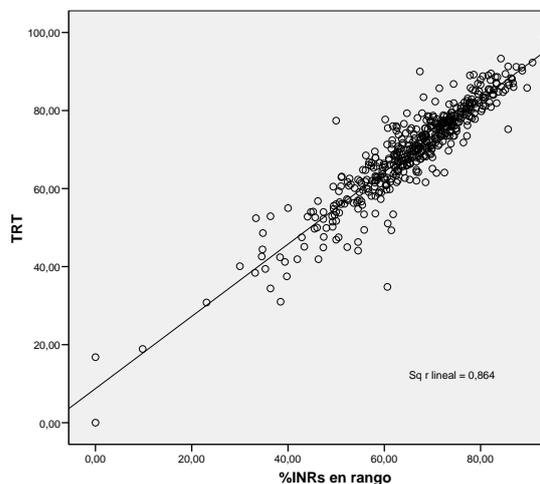


Figura 34. Correlación entre TRT y % de INRs en rango

Hallamos diferencias estadísticamente significativas en la mediana de TRT entre hombres y mujeres 72,6 RI 98,2 vs 70,6 RI 81,1), $p < 0,026$, prueba *U de Mann-Whitney*.

En cambio no se halló diferencia estadísticamente significativa por grupo de edad, nivel de formación o estudios realizados, ni por Sector Sanitario, *test de Kruskal Wallis*. Tampoco por el nivel de asistencia de procedencia (primaria, vs especializada), prueba *U de Mann-Whitney*.

La media de edad de los pacientes con un TRT $\leq 65\%$ y la de los que tenían una media $>65\%$ fue muy similar: 62,1 DT14,3 vs 62,9 DT12,3; $p\text{-valor} < 0,57$ prueba *T para muestras independientes*.

Se halló diferencias estadísticamente significativas en la mediana de TRT en función de la indicación, *test de Kruskal Wallis*, $p\text{-valor} < 0,001$. Tabla 28

También se observó diferencia estadísticamente significativa en la mediana del TRT en función del rango terapéutico asignado: 73,75% (RI 100) para pacientes entre 2-3, 66,1% (RI 68,5) para pacientes entre 2,5-3,5 y 70% (RI 57,3) para pacientes con otro rango, *test de Kruskal Wallis*, $p\text{-valor} < 0,001$.

Tablas 29 y 30

ENFERMEDAD DE BASE	Casos N°	Mediana	RI	Mínimo	Máximo
VALVULAS METÁLICAS	125	67,2%	60,4	30,8%	91,2%
ACXFA	178	73,5%	98,7	0%	98,7%
TROMBOSIS VENOSAS Y ARTERIALES	57	73,1%	62,5	37,5%	100%
OTRAS	93	71,7%	73,2	16,8%	90%

Tabla 28. Tiempo en rango terapéutico por grupo diagnóstico

La media del TRT aumentaba y la desviación típica disminuía, con el tiempo: TRT30 66,5 DT 26,10; TRT90 69,4 DT 18,03; TRT180 70,22 DT 13,86; TRT365

70,64 DT 12,03. La diferencia entre medias sólo era significativa cuando se comparaba la calculada a los 30 días con la calculada a los 90,180 y 365 días, *p*-valor 0,001, 0,004 y 0,002 respectivamente; *Prueba T para muestras pareadas*.

El TRT fue calculado en distintos momentos en función de la indicación o enfermedad de base y se halló diferencias estadísticamente significativas en el TRT90 (*p*-valor < 0,05), TRT180 (*p*-valor < 0,02) y TRT365 (*p*-valor < 0,001), pero no en el TRT30 (*p*-valor < 0,37), en función del grupo diagnóstico. Como se puede ver en la Tabla del ANEXO IV.

La media del TRT era inferior en los pacientes con válvulas mecánicas comparado con los pacientes en fibrilación auricular y significativa a partir de los 90 días, también se halló diferencia estadísticamente significativa (*p*-valor < 0,02) en la media de TRT365 de los pacientes con válvulas metálicas cardíacas y la de los pacientes con “otros” diagnósticos; *Anova de un factor, prueba post hoc (HSD de Tukey)* ver Anexo IV. La media de TRT en los pacientes con fibrilación auricular era superior a 70 a partir de los 90 días y en todos los grupos, superior al 60%, independientemente del momento en que era determinado.

También se hallaron diferencias estadísticamente significativas en el TRT 90, TRT180 y TRT365 en función del rango asignado *Anova de un factor, prueba post hoc (HSD de Tukey)*. Los pacientes con rango asignado de 2,5-2,5 tenían un TRT menor, Tabla 27. En esta tabla también puede verse que los pacientes con rangos distintos a los habituales (“otro”) tienen un TRT inferior al resto e incluso inferior a 60% la mayor parte del tiempo excepto a los 90 días.

Este hallazgo también se confirma, si en lugar del TRT analizamos el porcentaje de INRs en rango, como se puede ver en la Tabla 30.

		N	Media	DT	IC95% para la media		Mínimo	Máximo	p
TTR30	2-3	350	68,09	25,9	65,4	70,8	,00	100	,072
	2,5-3,5	115	62,13	26,6	57,2	67	6,4	100	
	otro	5	56,34	18,9	32,9	79,8	33,5	81,9	
	Total	470	66,51	26,1	64,1	68,9	,00	100	
TTR90	2-3	343	71,05 ¹	17,7	69,2	72,9	13	100	,001
	2,5-3,5	116	64,15 ¹	18,1	60,8	67,5	15,2	100	
	otro	5	78,80	13,1	62,6	95	57,1	91,1	
	Total	464	69,41	18	67,8	71,1	13	100	
TTR180	2-3	333	72,32 ²	13,3	70,9	73,8	25,1	100	,000
	2,5-3,5	115	64,62 ²	13,1	62,2	67	25	92,5	
	otro	5	59,16	28,1	24,2	94,1	20,3	93,4	
	Total	453	70,22	13,9	68,9	71,5	20,3	100	
TTR365	2-3	311	72,90 ³	11,1	71,7	74,1	33,7	98,6	,000
	2,5-3,5	110	64,93 ³	11,6	62,7	67,1	24	86,4	
	otro	5	56,06	24,7	25,4	86,7	21,1	86,4	
	Total	426	70,64	12	69,5	71,8	21,1	98,6	

Tabla 29. Análisis del TRT en distintos momentos en función del rango terapéutico asignado

DT: Desviación típica, ET: Error típico, L.I: Límite inferior, L.S: Límite superior, IC: Intervalo de confianza, En rojo resultados significativos. Prueba pos hoc: 1(HSD Tukey): $p\text{-valor} < .0, .01$; 2(T2 Tamhane): $p\text{-valor} < .0, .001$; 3(T2 Tamhane): $p\text{-valor} < .0, .001$

Parámetros		RANGO			p (test)
		2-3	2,5-3,5	Otro	
TRT	Mediana(RI)	73,9(100)	65,6(68,5)	67,6(69,4)	$p < 0,001$ (Kruskall Wallis)
TRT30	Media (DT)	68,4(25,5)	62,3(26,6)	62,1(16,1)	$p < 0,072$ (Anova)
TRT90		71,5(17,1)	64,2(17,8)	78,3(15)	$p < 0,001$ (Anova)
TRT180		72,5(12,8)	64,5(13)	68,9(20,7)	$p < 0,001$ (Anova)
TRT365		73(11,1)	64,8(11,6)	64,8(17,4)	$p < 0,001$ (Anova)
% INRs en rango	Mediana(RI)	69,9(100)	60,5(83,7)	66,3(76,5)	$p < 0,001$ (Kruskall Wallis)

Tabla 30. Eficacia del control en función del rango terapéutico asignado

De los 476 (58,5%) pacientes a los que se les realizó el seguimiento analítico sólo 81 (17%) tenían un TRT por debajo del 60%, 130 (27,3%) entre 60 y 70% y 265 (55,7%) por encima del 70%. El TRT fue superior a 60% en más del 83% de pacientes, mayor de 65% en 71,4% de pacientes y \geq a 70% en el 57,2% de pacientes.

En el grupo de $TTR < 60\%$ la proporción de pacientes procedentes de AP y con rango asignado 2-3 era inferior al de los otros 2 grupos y la proporción de pacientes con válvulas mecánicas cardíacas superior. No existían diferencias estadísticamente significativas en la edad ni el sexo. *Prueba de Kruskal-Wallis*.

En el grupo en el que el TRT fue superior a 70% ($n=265$), la proporción de mujeres (37,4%) fue muy inferior a la de hombres (62,6%), pero no significativa, Tabla 31. La proporción de mujeres que tenía una $TRT >$ de 70% fue 51,8% y la de hombres 58,2%.

La mediana del número de determinaciones efectuadas en los pacientes con $TRT > 70\%$, era superior (99 vs 94 vs 92,5) al resto, $p\text{-valor} < 0,03$, *prueba de Kruskal-Wallis*. Aunque el número de días en seguimiento era superior en los pacientes con un $TRT > 70\%$, la diferencia no fue estadísticamente significativa, *test de Kruskal-Wallis*, $p\text{-valor} < 0,097$.

De los 81 pacientes en los que el TRT era inferior a 60: en uno no se pudo determinar el TRT (valor de TRT calculado 0) porque las mediciones no se realizaron en INR sino en segundos. De los 80 pacientes restantes: 50 pacientes (62,5%) tenían una TRT entre 50 y 60, 21 pacientes (26,3%) entre 40 y 50 y sólo 9 (11,3%) por debajo de 40.

TRT	<60 n=81	60-70 n=130	>70 n=265
%INRs en rango <i>Mediana (RI)</i>	50(61,8)	62,56(23,94)	73,49(50)
Nº de controles <i>Mediana (RI)</i>	94(201)	92,5(218)	99(246)
Nº de días <i>Mediana (RI)</i>	700(1778)	723(1585)	772(1666)
Cumplimiento <i>Mediana (RI)</i>	1,43(141,3)	1,3(177,7)	1,43(175,3)
Edad <i>Media (DT)</i>	61,44(44,97)	61(12,77)	63(12,45)
Sexo	Número de pacientes (%)		
Mujer	42(48,8)	52(40,3)	99(37,4)
Hombre	39(51,2)	77(59,7)	166(62,6)
Nivel de estudios	Número de pacientes (%)		
Analfabetismo	0	1(0,9)	0
Primarios	24(33)	50(43,5)	89(36,8)
Secundarios	8(11,1)	17(14,8)	34(14)
Grado Medio	22(30,6)	23(20)	73(30,2)
Grado Superior	18(25)	24(20,9)	46(19)
Total	72	115	242
Perdidos	9	15	23
Procedencia	Número de pacientes (%)		
Primaria	23(28,4)	43(33,1)	90(34)
Especializada	58(71,6)	87(66,9)	175(66)
Rango asignado	Número de pacientes (%)		
2-3	43(53,1)	86(66,2)	223(84,2)
2,5-3,5	37(45,7)	42(32,3)	39(14,7)
Otro	1(1,2)	2(1,5)	3(1,1)
Enf. de base	Número de pacientes (%)		
SVM	33(40,7)	41(33,1)	52(20,8)
ACXFA	27(33,3)	40(32,3)	112(44,8)
Trombosis *	7(8,6)	19(15,3)	31(12,4)
Otras	14(17,3)	25(19,2)	54(20,4)

Tabla 31. Características de los pacientes agrupados por calidad del control

Para averiguar si en los pacientes con TRT <60% la periodicidad de los controles no era la debida (marcada por los algoritmos), analizamos el cumplimiento. Como se puede ver en la Figura 35 los pacientes con TRT entre 50 y 60 (línea inferior del gráfico) el grado de cumplimiento era superior al de los pacientes con TRT entre 40 y 50 (línea del medio) y la de los pacientes con TRT inferior a 40 (línea superior). Aunque no existían diferencias

estadísticamente significativas en el grado de cumplimiento entre los pacientes con TRT inferior y superior a 60, *prueba de Kruskal-Wallis*, $p < 0,8$.

La diferencia en el grado de cumplimiento entre los distintos subgrupos de pacientes que tenían una TRT <60 (TRT entre 50-60, TRT entre 40-50 y TRT<40) era casi significativa, *prueba de Kruskal-Wallis*, $p < 0,07$.

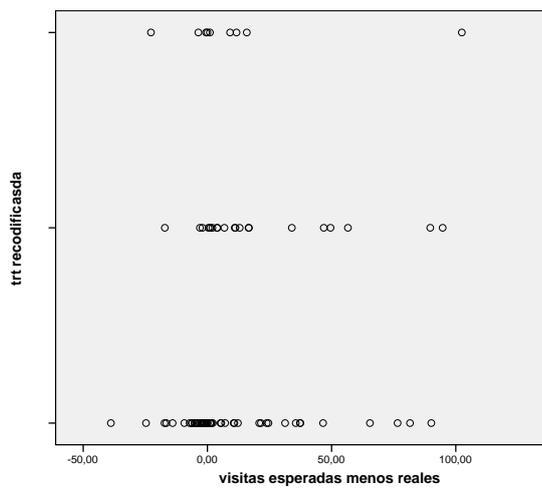


Figura 35. Grado de cumplimiento de los pacientes con TRT inferior a 60%.

La línea inferior muestra el cumplimiento de los pacientes con TRT entre 50 y 60, la superior el de los pacientes con TRT inferior a 40 y la del medio el de los pacientes con TRT entre 30 y 40

Sin embargo la correlación entre el TRT y el porcentaje de INRs en rango era muy inferior en los pacientes con una TRT inferior a 60%(n=81), coeficiente de correlación *r de Pearson* 0,82 vs 0,92. Figura 34

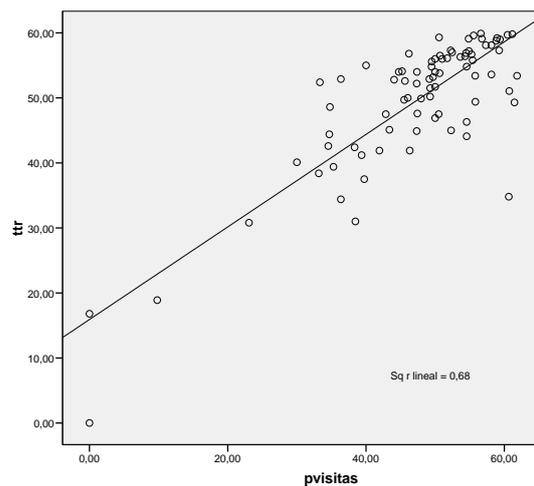


Figura 36. Correlación entre TRT y % INRs en rango en pacientes con un TRT inferior a 60%.

Si en lugar del rango terapéutico asignado teníamos en cuenta el “rango terapéutico ampliado” (rango asignado $\pm 0,1$): la mediana del % de INR en rango era muy superior 75,79(100) vs 67,5(100) a la obtenida del rango terapéutico asignado, $p\text{-valor} < 0,001$, *Prueba T para una muestra*. También existían diferencias estadísticamente significativas en la mediana de % de INRs en rango ampliado en función del:

- Género: 73,49% RI 80,39 en mujeres y 76,62% RI 100 en hombres; $p\text{-valor} < 0,008$, *Prueba U de Man Whitney*.
- Rango asignado: 77,9% RI100 para pacientes entre 2-3; 69,2% RI 80,8 para pacientes entre 2,5-3,5 y 75,3% RI 37,3 para pacientes con otro rango; $p\text{-valor} < 0,001$ *Prueba de Kruskal-Wallis*.
- Diagnóstico: 71,36% RI 69,54 para pacientes con válvulas mecánicas cardiacas, 77,62% RI 100 para pacientes con fibrilación auricular, 75,95% RI 57,14 para pacientes con trombosis venosas y arteriales y 75,76% RI 94,74 para pacientes con otros diagnósticos.

VI.d. Comparación con el control rutinario y ACODs

De los 42 pacientes que finalizaron el TAO, 16 lo hicieron para iniciar ACODs (11 Dabigatran etexilato, 4 Rivaroxaban y 1 Apixaban). Por otro lado, 68 pacientes abandonaron el autocontrol para continuar realizando el control de forma rutinaria, 36 de los cuales nunca llegaron a realizar autocontrol. Las características principales de estos pacientes y las complicaciones que presentaron hasta que finalizó el periodo de seguimiento figuran en la Tabla 32. La edad de los pacientes que sufrieron complicaciones fue superior a la del resto, el 75% era mayor de 60 años.

De los 110 pacientes sólo a 28 (25,5% se le había realizado descarga del coagulómetro, al menos 1 vez).

Complicaciones tromboembólicas

Se registraron 9 complicaciones trombóticas (9/110). La más frecuente fue el ictus (6 casos): 4 AVC (2 de ellos fatales) y 2 AIT. El resto fueron: 1 IAM, 1TVP y 1 trombosis mesentérica y hepática fatal. La media de tiempo hasta el evento desde que se inició el seguimiento fue 29,4 meses DT11 rango (11,9-46,5). La media de tiempo hasta el evento, desde que dejaron el autocontrol fue 19,4 meses DT10,7 rango (1,5-35,1). La tasa de incidencia de complicaciones tromboembólicas en estos pacientes fue: 2,4 casos x 100 pacientes-año si teníamos en cuenta el periodo comprendido desde el inicio del estudio y de 2,9 casos x 100 pacientes- año si se consideraba el tiempo comprendido desde el cese de autocontrol. Ninguno de los 16 pacientes que abandonó el autocontrol para iniciar ACODs presentó complicaciones tromboembólicas, media de seguimiento 1,9 años DT 0,6 rango (0,8-3).

	Total	Trombosis	Hemorragias	Muertes
Nº de pacientes	110	9	7	13
Sexo	n(%)			
Hombre	63(57,3)	5	5	5
Mujer	47(42,7)	4	2	8
Edad	n(%)			
Media (DT)	64,4(15,8)	71(16,2)	76,2(11)	80,2(9,2)
<50	20(18,2)	1	-	-
50-60	20(18,2)	2	1	1
61-75	39(35,5)	1	3	1
>75	31(28,2)	5	3	11
Calidad del control				
Media de TRT(DT)	68,6(13,7)	67,4(9,4)	56,8(4,2)	70,2(15,3)
Rango	n(%)			
2-3	89(80,9)	7	7	12
2,5-3,5	18(16,4)	1	-	1
Otro	3(2,7)	1	-	-
Indicación	n(%)			
FA	64(59,1)	2	4	9
SVM	13(11,8)	3	1	1
Trombosis	13(11,8)	3	-	1
Otro	19(17,3)	1	2	2
Nivel de Atención	n(%)			
Primaria	47(42,7)	2	4	3
Especializada	63(57,3)	7	3	10
Sector Sanitario	n(%)			
Zaragoza I	18(16,4)	3	1	1
Zaragoza II	41(37,3)	3	1	5
Zaragoza III	31(28,2)	2	4	3
Huesca	13(11,8)	-	1	4
Otro	7(6,3)	1	-	-
ACODS	N			
Apixaban	1	0	0	0
Rivaroxaban	4	0	1	0
Dabigatran etexilato	11	0	3	0

Tabla 32. Características de los pacientes que abandonaron autocontrol

Complicaciones hemorrágicas

Se registraron 10 complicaciones hemorrágicas, de las cuales 7 fueron clasificadas como mayores o graves (7/110). Las localizaciones más frecuente fueron digestiva (1 episodio de HDA y 1 de HDB) y la Intracraneal (1 episodio de hemorragia intraparenquimatosa y 1 hematoma subdural fatal).

Además se produjo 1 episodio de epistaxis grave, un hematoma de rectos y una hemorragia vítrea. De los 7 pacientes, 4 recibían tratamiento con ACODS: el paciente con la hemorragia vítrea (Rivaroxaban) y los 2 con hemorragia digestiva y el que sufrió el hematoma de rectos (Dabigatran etexilato).

La media de tiempo hasta el evento desde que se inició el seguimiento fue 28 meses DT 9,8 rango (19,7-42,4). La media de tiempo hasta el evento, desde que dejaron el autocontrol fue 15,5 meses DT15 rango (0,87-41,6). La tasa de incidencia de complicaciones hemorrágicas fue 1,8 casos x 100 pacientes-año si tenemos en cuenta el periodo comprendido desde el inicio del estudio y de 2,6 casos x 100 pacientes- año si se considera el tiempo comprendido desde el cese de autocontrol.

De los pacientes 7 pacientes que sufrieron complicaciones hemorrágicas sólo a 3 se les había realizado la descarga del coagulómetro. La media de TRT de los pacientes que sufrieron complicaciones hemorrágicas fue inferior a 60%. Tabla 32.

Mortalidad

Se registraron 13 fallecimientos (13/110), las características de los pacientes figuran en la Tabla 32. Se produjeron 4 fallecimientos por una causa relacionada (3 relacionados con trombosis y 1 con hemorragia).

La media de tiempo hasta el evento desde que se inició el seguimiento fue 29,4 meses DT10,2 rango (8,4-44). La media de tiempo hasta el evento, desde que dejaron el autocontrol fue 20,8 meses DT10,1 rango (0,9-41,5). La tasa de incidencia de mortalidad en estos pacientes fue: 3,4 casos x 100 pacientes-año si tenemos en cuenta el periodo comprendido desde el inicio del estudio y de

4,7 casos x 100 pacientes- año si se considera el tiempo comprendido desde el cese de autocontrol. Ninguno de los 16 pacientes que abandonó el autocontrol para iniciar ACODs había fallecido al final del periodo de seguimiento.

En general podemos afirmar que la tasa de incidencia de complicaciones, como hemos podido analizar, fue superior en este grupo de 110 pacientes, la mortalidad por causas relacionadas y la media de tiempo hasta el evento también. Figuras 36 y 37

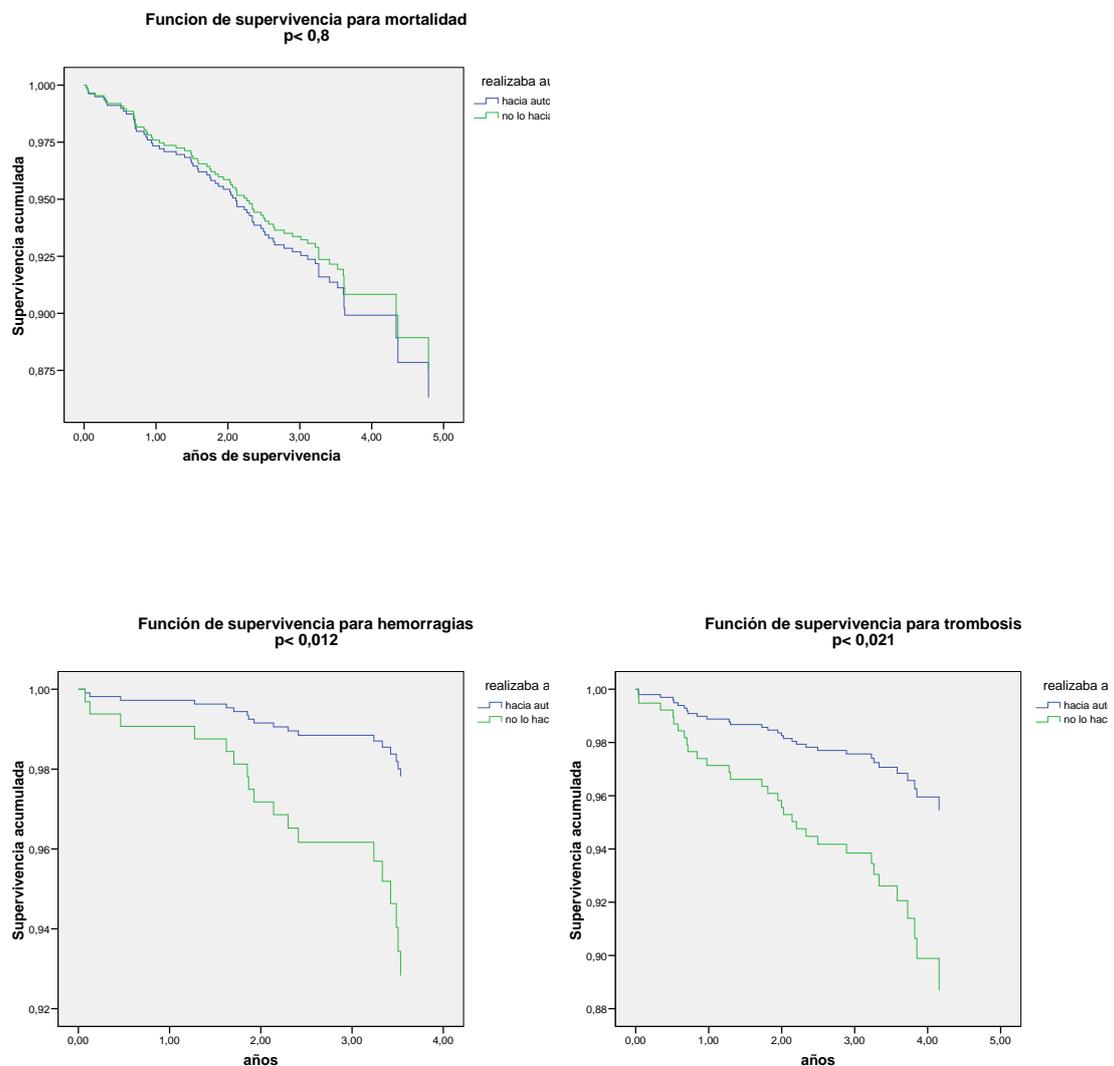


Figura 36. Curvas de Supervivencia. Seguridad en pacientes con y sin autocontrol

Seguridad TAO

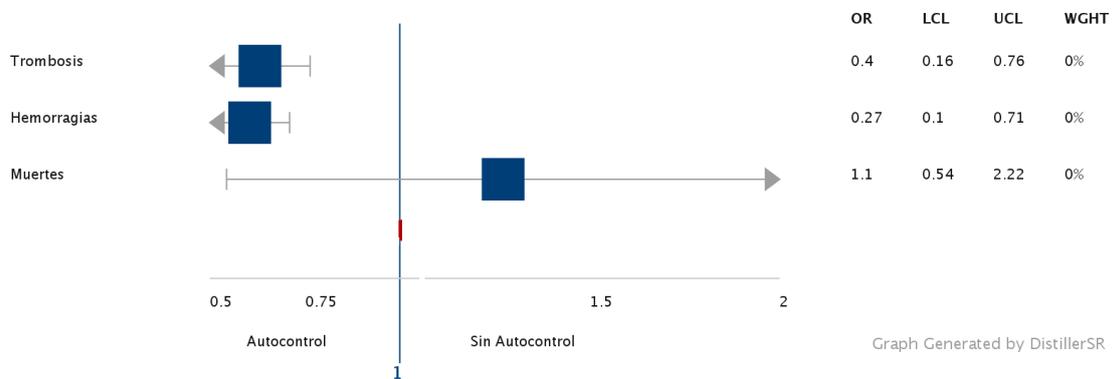


Figura 37. Análisis de riesgo en pacientes con y sin autocontrol

Como vimos en el apartado VI. el riesgo de sufrir complicaciones trombóticas y hemorrágicas para la cohorte fue superior en los 2 primeros años de seguimiento. En el grupo que abandonó el autocontrol, todos los fallecimientos se produjeron transcurridos 2 años de seguimiento y el número de complicaciones después de 2 años de seguimiento fue el doble. Tabla 33 y figura 37

Modelo de regresión de COX	IC 95 %			p-valor
	HR	Inferior	Superior	
Evento: Hemorragias				
Autocontrol vs otros	0,3	0,12	0,8	0,012
Evento: Trombosis				
Autocontrol vs otros	0,4	0,18	0,82	0,014
Evento: Mortalidad				
Autocontrol vs otros	1,5	0,8	2,9	0,251

Tabla 33. Factor autocontrol asociado a la presencia de hemorragia trombosis y mortalidad .HR Hazard Ratio. Modelos de Regresión de Cox

Para poder realizar una comparación válida, aunque de pobre calidad sería necesario realizar una comparación indirecta mediante un metanálisis en red, pero se escapa de los objetivos de este trabajo. Aunque no se puede realizar una comparación directa de la incidencia de complicaciones, en la Tabla 38 hemos querido mostrar los resultados de los principales estudios. En rojo figuran los resultados de este estudio

Autor Año	Pacientes	Diseño	Tratamiento	Indicación	Edad	Tiempo (meses)	Mortalidad*	Trombosis*	Hemorragias graves*	TRT (%)
Nagler M et al 2013	1221	Cohorte	AC	Mixto	53.7°	51.6°	1.4	1.0 [#]	1.2	80.0°
Matchar DB et al 2010	1463 / 1452	ECR	AA vs. AC	FA, VMC	66.6 ⁺ / 67.4 ⁺	36 ⁺	3.4 / 3.7	2.2 / 2.4	4.0 / 4.7	66.2
Patel MR et al (ROCKET AF)2011	7131 / 7133	ECR	Rivaroxaban vs. Warfarin CR	FA	73 ⁺ / 73 ⁺	19.7°	1.9 / 2.2	3.1 ^{ss} / 3.6 ^{ss}	3.6 / 3.4	55 ⁺
Connolly SJ et al (RE-LY)2009	6015 / 6076 / 6022	ECR	Dabigatran 110 mg vs. 150 mg vs. Warfarin CR	FA	71.4 ⁺ / 71.5 ⁺ / 71.6 ⁺	24.0°	3.8 / 3.6 / 4.1	2.4 / 2.0 / 2.3	2.7 / 3.1 / 3.4	64°
Granger CB et al (ARISTOTLE) 2011	9120 / 9081	ECR	Apixaban vs. Warfarin CR	FA	70° / 70°	21.6°	3.5 / 3.9	1.8 / 2.3	2.1 / 3.1	66° / 62 ⁺
Cannegieter SC et al 1995	1608	Cohorte	CR	VMC	50 – 69 (62% de pacientes)	48 ⁺	3.9	0.7 ^{***}	2.7	61
Koertke H et al 2007	2673	ECR	AC a bajas dosis vs dosis convencional	VMC	59.2 / 60.0	24	2.9	0.5 [§]	2.4 [§]	77 / 75
Menéndez-Jándula (ACOA) 2005	741	ECR	AC vs CR	Mixto	64,5 ⁺ /65,5 ⁺	11,7°/12°	1,6/4,1 ⁺⁺	1,1/6,0 ⁺⁺	1,1/1,9 ⁺⁺	67,9°/68,8°
Menéndez-Jándula 2014	808	Cohorte	AC	Mixto	61,8	39,5°	2,4	0,94	0,49	71,5°

Tabla 34. Comparación de los principales estudios en anticoagulación oral

AA: Autoanálisis; AC: Autocontrol; CR: Control rutinario; ECR: Ensayo Clínico Randomizado; FA: Fibrilación auricular * por 100 pacientes-año; ° mediana; +media; ++ cálculo aproximado # thrombosis y muertes de causa no filiada; §§ ictus o embolismo sistémico sólo ***infarto cerebral, embolismo periférico y trombosis valvular solo; +++ sólo tromboembolismo venoso.

VII. Discusión

Durante más de seis décadas los anticoagulantes orales tipo dicumarínicos o AVK, han sido el tratamiento de elección para la prevención de fenómenos tromboembólicos. Debido a la variabilidad de su efecto y a sus estrechos márgenes terapéuticos, el paciente debe ser sometido a controles rutinarios periódicos para evitar complicaciones, lo que supone una limitación importante. La incidencia de complicaciones, sobre todo eventos tromboembólicos y hemorrágicos y la mortalidad, es uno de los mejores indicadores para evaluar los resultados clínicos o seguridad.

La aparición de los coagulómetros portátiles, supuso un avance en la monitorización del tratamiento porque permitió descentralizar el control del tratamiento a los Centros de Atención Primaria y evitar las punciones venosas. Estos dispositivos, inicialmente diseñados para el control domiciliario del paciente, están siendo utilizados actualmente por los profesionales sanitarios, tanto de Atención Primaria como de Especializada, para realizar el control rutinario del tratamiento.

Los coagulómetros CoaguChekXS utilizados en nuestros pacientes para realizar el control rutinario y autocontrol del TAO tienen una precisión y exactitud adecuadas para ser utilizados en la práctica clínica, aunque algunos autores insisten en que son esenciales controles de calidad externos (79,80).

Existe evidencia científica suficiente para afirmar que el autocontrol del TAO es eficaz para mejorar la calidad del tratamiento y reducir la incidencia de complicaciones tromboembólicas (Apartado I.g.3). En contra de esta

afirmación, muchos autores argumentan que dichos resultados, son producto de una exhaustiva selección de pacientes y no reproducibles en un contexto real, en la práctica clínica diaria (39,68). Además critican que los periodos de seguimiento en los estudios randomizados son demasiado cortos para extrapolar consecuencias a largo plazo del autocontrol y sugieren que son necesarios estudios basados en cohortes poblacionales para responder esos importantes puntos. Nuestro estudio analiza los resultados en términos de eficacia y seguridad del autocontrol a largo plazo en la práctica clínica, vida real, en una gran cohorte prospectiva en la Comunidad Autónoma de Aragón.

Perfil socio-sanitario del paciente anticoagulado en España

Según el informe elaborado por FEASAN (Federación Española de Asociaciones de Anticoagulados) en el año 2013 sobre el perfil socio-sanitario de los pacientes anticoagulados en España, hay alrededor de 800.000 pacientes anticoagulados y de estos, casi el 75 % tiene más de 65 años.

En el año 2015 la cifra de pacientes que recibía TAO en nuestra Comunidad Autónoma era de más de 51.000 pacientes, lo que suponía un 3,9% de la población aragonesa. A pesar de la evidencia científica sobre los beneficios del autocontrol del TAO, menos del 2% lo realiza en nuestra Comunidad Autónoma.

Principales hallazgos y comparación con estudios previos

Al tratarse de un estudio, desarrollado a partir de datos de la práctica habitual, multicéntrico, una de sus limitaciones es carecer de “grupo control”. La efectividad y seguridad ha sido, por ello, contrastada comparando los datos de los estudios nacionales e internacionales publicados previamente.

Pacientes y seguimiento

Las características de los pacientes incluidos en la cohorte, son en general, similares a la de los pacientes incluidos en el informe citado previamente de FEASAN. La proporción de mujeres incluida en nuestro estudio, era inferior a la de hombres (61,8% vs 38,2%). Comparada con el estudio de de Heneghan y col. (39) la proporción de mujeres fue algo superior, pero resultó similar a la del estudio de Nagler y col. (176) y Nilsson y col.(254), principales estudios publicados hasta el momento sobre cohortes poblacionales en autocontrol. Este fenómeno, ya observado en estudios previos, algunos autores (39) lo han atribuido a que estas podrían ser más reacias a participar.

Al igual que en la mayoría de estudios relacionados (39, 48,188) la media de edad de los pacientes se hallaba entre los 55 -65 años. Aunque en el caso de Nagler y col.(176) y Nilsson y col. (176) esta era inferior 54,2 y 52,8 respectivamente.

A diferencia de Nilsson y col (176) la media de edad de las mujeres de nuestra cohorte fue estadísticamente superior a la de los hombres (62,9 vs 60,26), dato

que no hemos podido contrastar con la cohorte de Nagler y col. y que evidentemente, no suele observarse en estudios randomizados.

La media de edad de los pacientes de los Sectores Sanitarios que más contribuyeron, tanto en la inclusión de pacientes como en la descarga de coagulómetros (Huesca y Zaragoza II) fue estadísticamente superior. La proporción de población ≥ 65 años es alrededor del 21% en estos sectores, 19,13% para el Sector Zaragoza III y 14,7% para el Sector Zaragoza I (Informe De Atención Primaria Aragón 2011). Estos datos apoyarían también, la hipótesis de que la población de nuestra cohorte es bastante representativa de la población de referencia.

También fue estadísticamente superior la media de edad de los pacientes que fallecieron (71,1 años) y la de los que abandonaron el estudio de forma voluntaria (67,6 años).

La casi totalidad de pacientes (97,9%) recibía tratamiento con acenocumarol, lo que podría hacer nuestro estudio no comparable con estudios previos (Anexo II) y una de las cohortes más significativas en tamaño y seguimiento de la literatura para pacientes en autocontrol con este AVK. Por otro lado y aunque no existen datos concluyentes sobre la comparación entre dicumarínicos, el porcentaje de determinaciones en rango es menor para el acenocumarol, lo que podría derivar en una mayor incidencia de complicaciones.

La indicación principal para TAO fue la FA (42,6%). La proporción de pacientes anticoagulados por FA y trombosis fue muy similar a la observada en el estudio ACOA (48), en el que los pacientes fueron seleccionados de forma aleatoria de entre un grupo de más de 5000. Lo cual podría indicar que nuestra muestra, a

pesar de tratarse de voluntarios, es bastante representativa de la población anticoagulada en España; aunque la proporción de pacientes con prótesis valvulares mecánicas en nuestra cohorte fue inferior a la de dicho estudio: 25,2% vs 39%.

Sin embargo, en las cohortes de Nagler y col. (176) y Nilsson y col. (254) la proporción de pacientes con FA fue muy baja (17,8% y 19,1% respectivamente) y la de pacientes anticoagulados por trombosis arterial y venosa muy alta (más del 45% en ambos), respecto a otros estudios. Probablemente debido a que se trataba de pacientes más jóvenes, en los que la prevalencia de FA suele ser más baja..

Hallamos diferencias estadísticamente significativas en la mediana de seguimiento en función del rango terapéutico, intervalo de edad y motivo por el que tomaba TAO o Indicación

Las diferencias halladas en las medianas de seguimiento, se hallaban a su vez vinculadas a otros factores relacionados a su vez con la edad. Dado que esta, fue mayor en pacientes de menor edad y para aquellos diagnósticos (válvulas mecánicas vs FA) y rangos propios de gente joven (2,5-3,5).

El programa preveía también la inclusión de pacientes que precisaban la ayuda de una persona responsable para realizar autocontrol. En general se trataba de pacientes de edad avanzada (media 80,5 años), movilidad reducida y deteriorado estado de salud.

A pesar de que la tasa de abandonos voluntarios fue no despreciable (casi 8%) este no fue el motivo principal. Los abandonos de forma voluntaria, como ya observamos previamente (48), suelen deberse a inseguridad del paciente y se

producen más en pacientes de edad avanzada (media de edad 68,1 años). El apoyo del personal sanitario es fundamental. El compromiso y conocimiento del personal sanitario sobre el programa de autocontrol fue muy desigual. El seguimiento realizado a los pacientes no se realizó o se hizo de forma inadecuada en una gran proporción de pacientes, como se deriva del hecho de que tan solo se haya realizado la descarga, al menos una vez, de 476(58,9%) coagulómetros, por falta de compromiso del personal sanitario . Aun habiendo realizado un seguimiento inadecuado una gran proporción (64,5%) de pacientes (214 de 332) continuaban realizando autocontrol al final del periodo de seguimiento. Este dato implicaría que el 26,5% de los pacientes incluidos en autocontrol no está recibiendo una supervisión correcta.

El lanzamiento de una aplicación móvil en 2015, por parte del fabricante del coagulómetro, para que el paciente remita al facultativo sus resultados, dosificación y comentarios al respecto, consideramos que podría permitir mejorar el seguimiento de los pacientes en autocontrol y valorar mejor la efectividad de este.

Efectividad para mantener la INR en el rango terapéutico asignado

La importancia de analizar este aspecto, utilizado como indicador de calidad del TAO (85,88), deriva del hecho que la desviación o variabilidad en las medidas de INR se correlaciona con el número de eventos tromboembólicos y hemorrágicos (6, 28,42, 45, 52, 127,152, 203). En general, el parámetro más utilizado es el TRT. Independientemente de la medida utilizada, los metanálisis muestran que el autocontrol mejora la calidad del control.

La mediana de TRT en nuestra cohorte fue de 71,5%. En general, para optimizar beneficios y reducir riesgos, el TRT debería situarse entre el 70-80%. Al igual que Nilsson y col. (254) hallamos diferencias estadísticamente significativas en el TRT entre hombres y mujeres. El TRT fue superior en hombres que en mujeres (mediana 72,6% vs 70,6%) y la proporción de hombres (62,6%) en el grupo de pacientes con un TRT>70% también. Tabla 31

La efectividad del autocontrol para mantener la INR dentro del margen terapéutico establecido, resultó ser inferior en los pacientes cuando este era 2,5-3,5 (66,1% vs 73,75% para los pacientes con rango establecido entre 2-3) y la indicación clínica prótesis valvular metálica (67,2% vs 73,5% en los pacientes con fibrilación auricular). Este hallazgo, significativo a partir de los 90 días en autocontrol, no ha sido reflejado en estudios previos.

No obstante, no se observó diferencias estadísticamente significativas en la incidencia de complicaciones asociadas, en este grupo de pacientes, ni entre hombres y mujeres. Aunque la tasa de incidencia de eventos tromboembólicos (1,6 por 100 pacientes-año), fue ligeramente superior en los pacientes con rango terapéutico asignado 2,5-3,5. Tabla 27

En el grupo en el que el TRT era inferior a 60, el porcentaje de pacientes con prótesis metálicas cardíacas era superior y el de pacientes con rango asignado 2-3 inferior, pero no hallamos diferencias estadísticamente significativas de edad, lo cual concuerda con los resultados comentados previamente.

Nuestros datos, en ese aspecto, son similares a los de Nagler y col. (176) y contrastan con los resultados de Heneghan y col. (39) que observaron una reducción significativa de eventos tromboembólicos en el subgrupo de pacientes portadores de prótesis valvulares metálicas.

Desconocemos el motivo, podríamos hipotetizar que este tipo de pacientes tiene una INR más inestable porque suelen asociar más patologías o que el algoritmo terapéutico asignado a este tipo de pacientes, resulta menos efectivo que el aplicado en los otros casos.

Los algoritmos utilizados por los pacientes de la cohorte para autodosificarse fueron utilizados previamente en el ensayo clínico ACOA (48), tanto el % INRs como el TRT fueron inferiores en pacientes con rango asignado 2,5-3,5 (58,4±19,1 vs 46,6±18,9 en el caso de % INRs y 67,5±19,1 vs 55,5±21,3 en el caso de el TRT) pero este dato ni apoya ni contradice ninguna de las dos hipótesis de forma contundente.

Respecto a la efectividad del autocontrol para mantener la INR en rango terapéutico, podemos afirmar que en los 476 (58,9%) pacientes en los que realizamos seguimiento analítico, la calidad del control era al menos igual que la reportada en estudios previos (39, 176,188): el TRT era para todas las indicaciones clínicas superior a 60 independientemente del momento en el que era determinado y el 57,2% de pacientes en seguimiento analítico alcanzaron un TRT \geq a 70%.

Dado que no pudimos realizar seguimiento analítico a los 332 (41,1%) pacientes restantes, no podemos descartar que entre estos se hallen pacientes con peor o mejor calidad del control, es decir con TRT y % de INRs en rango inferiores o superiores.

En los pacientes en los que el TRT era inferior, el cumplimiento en la periodicidad de los controles (1 semanal) no fue el adecuado en la mayoría de pacientes. No obstante, por las limitaciones del método (16), valorar el porcentaje de TRT resulta controvertido cuando el grado de cumplimiento no es

el adecuado. Es decir, si el paciente obtiene una INR fuera de rango y no se realiza una nueva determinación hasta transcurridos dos meses y la nueva determinación también se halla fuera de rango, el método asumirá que todo el tiempo transcurrido entre determinaciones el paciente ha permanecido fuera de rango. Lo mismo ocurre para determinaciones que se hallan en rango. De ahí que no exista correlación en estos casos entre % INR y TRT.

Algunos pacientes utilizaron el coagulómetro para determinar la INR sólo cuando estaban de viaje y/o incrementaban la frecuencia de los controles tras una intervención quirúrgica para controlar el tiempo que debían mantener la terapia puente con heparina profiláctica. Por eso algunos autores como Siebenhofer A y col. (165) realizan el análisis de sus resultados teniendo en cuenta también este tipo de circunstancias.

Otra limitación tanto del TRT como del % de INRs en rango para valorar la calidad del control, es que estos parámetros informan de la proporción de INRs en rango y de la proporción de tiempo que estiman que la INR se halla fuera de rango pero no de la magnitud. Es decir, de cuanto ha sido esa desviación de los valores dentro del intervalo admitido o rango. Este dato es importante porque el riesgo de sufrir una complicación tromboembólica no es igual para una INR de 1,2 que para una INR de 1,8.

Al igual que Henghan y col (39), hallamos que la media del TRT aumentaba y la desviación típica disminuía, con el tiempo: TRT30 66,5 DT 26,10; TRT90 69,4 DT 18,03; TRT180 70,22 DT 13,86; TRT365 70,64 DT 12,03. La comparación de medias era significativa cuando el TRT calculado a los 30 días era comparado con el resto.

El TRT analizado en distintos momentos variaba en función de la indicación y el rango. Los pacientes con rango 2,3-3,5 e indicación de tratamiento por prótesis valvulares mecánicas mostraban un TRT inferior independientemente del momento en el que era determinado y evidente a partir de los 90 días.

Nuestros resultados indican que el autocontrol del TAO, en pacientes correctamente entrenados, es al menos tan efectivo a largo plazo como el control rutinario, en nuestro entorno, fuera del ámbito experimental. Aún cuando el seguimiento no fue ni adecuado ni el previsto para estos pacientes.

Seguridad

En general, para demostrar la eficacia clínica o seguridad del autocontrol son necesarios periodos de seguimiento largos y un tamaño muestral suficiente para observar diferencias en la incidencia de complicaciones cuando se compara con otros modelos de control. En nuestro caso, al carecer de grupo control, la comparación con estudios previos, es fundamental para valorar los resultados en términos de seguridad. Sin embargo, su utilidad es cuestionable debido a que las definiciones varían entre estudios y no todos los estudios utilizan criterios bien definidos; especialmente, para definir o agrupar eventos hemorrágicos y su gravedad.

La media de tiempo hasta el evento, en todos los casos (fallecimiento, trombosis y hemorragia mayor) para los pacientes que realizaron autocontrol se situó en torno a los 20 ± 1 meses y la mayor proporción de los mismos ocurrió en los 2 primeros años (Figuras 24, 29,31).

En el grupo que abandonó el autocontrol la media de tiempo hasta el evento se situó en torno a 28 ± 1 meses del inicio y a 18 ± 3 meses desde que abandonaron el autocontrol. Lo que hace plantearnos si estos pacientes no hubieran dejado el autocontrol, ¿habrían sufrido las complicaciones tromboembólicas y hemorrágicas observadas?

En cuanto a la mortalidad, no queda claro si el autocontrol reduce de forma significativa o no la mortalidad. Sharma y col. (188) observaron una reducción proporcional a la de eventos tromboembólicos, pero no significativa. Heneghan y col (68), inicialmente no observaron dicha reducción; sin embargo en su última revisión, publicada recientemente, en la que incluyen 10 nuevos estudios (4227 participantes), hallan una reducción significativa de la mortalidad RR 0.55 IC95% 0.4-0.8, calidad de la evidencia moderada (255).

La incidencia en nuestra cohorte fue muy superior a la observada por Nagler y col. (176) y Nilsson y col (254) 2,4 vs 1,4 y 0,51 por 100 pacientes año respectivamente . Esta diferencia probablemente se deba a la diferencia en la media de edad entre sus cohortes y la nuestra (54,2 y 52,3 vs 61,8) ya que la incidencia de mortalidad observada para pacientes entre 50 y 60 años fue exactamente igual a la de Nagler y col. (Tabla 22). Cabe señalar además que la tasa de mortalidad en Aragón es una de las más altas de España (10,35‰ en 2014).

Los eventos tromboembólicos y hemorrágicos fueron poco usuales (tasa de incidencia 0,94 y 0,45 por 100 pacientes-año respectivamente).

En distintos metanálisis el autocontrol se asoció a una reducción significativa de eventos tromboembólicos de entre el 40-50%(68,188).

Aunque para algunos autores (188) esa reducción era independiente de la indicación clínica, Heneghan y col. (68) hallaron que esa reducción era especialmente significativa en varones de 55 años portadores de válvulas mecánicas y que en estos, incluso, se observaba además una reducción de hemorragias graves o mayores.

En nuestro caso no hallamos diferencias estadísticamente significativas en la incidencia de complicaciones (hemorragias, trombosis y fallecimientos) dependiendo de la indicación.

La incidencia de eventos tromboembólicos en nuestra cohorte no es comparable a la de Nagler y col (188) puesto que esta es de 0,4 por 100 pacientes año cuando es analizada aisladamente y de 0,9 cuando considera las muertes de causa desconocida con complicaciones tromboembólicas.

Por otro lado, a la hora de valorar la incidencia de complicaciones relacionadas con el tratamiento anticoagulante deben de tenerse en cuenta otras características de la cohorte relacionadas con la comorbilidad como son las complicaciones previas, medicación concomitante y otras enfermedades como la HTA, Diabetes, otras cardiopatías asociadas, etc., que en nuestra cohorte no fueron evaluadas por considerarse dichos datos como “no fiables”

Respecto a la incidencia de hemorragias mayores nuestra tasa (0,45 por 100 pacientes año) fue muy inferior a la observada en estudios previos publicados (Tabla 38) tanto con anticoagulantes orales clásicos como con nuevos anticoagulantes e inferior a la del grupo de pacientes que abandonó el autocontrol. Este fenómeno, probablemente podría deberse a diferencias en la definición de hemorragia mayor o grave. Sin embargo, cabe destacar que los

criterios utilizados para definir los episodios de hemorragia mayor, fueron los mismos que los empleados en el estudio ACOA (48) y que la incidencia con respecto a este fue muy inferior a pesar de que el seguimiento fue inferior.

Tabla 38

En el estudio ACOA se observó una reducción significativa de complicaciones graves (incluyendo hemorragias) en el grupo de pacientes que realizó autocontrol. Los resultados de los principales metanálisis publicados hasta el momento no muestran una reducción significativa de fenómenos hemorrágicos en el grupo que realizaba autocontrol respecto al grupo de control convencional.

En nuestra cohorte no contamos con un grupo de control sometido al control rutinario y no fueron valorados otros factores de riesgo asociados (como la toma simultánea de antiagregantes) que puedan hacer a nuestros pacientes no comparables con los de otros estudios, por lo que los datos deben de ser interpretados con cautela.

Respecto a la aparición de fenómenos tromboembólicos, Nagler y col. no hallaron diferencias en la incidencia de eventos entre pacientes menores y mayores de 50 años; sin embargo Heneghan y col. (39) observaron una reducción de eventos tromboembólicos en pacientes menores de 55 años comparado con otros grupos de edad.

En nuestra cohorte no observamos complicaciones tromboembólicas en pacientes de 50 años y menores de esa edad. En cambio si observamos diferencias estadísticamente significativas entre pacientes de 60 años y menores y los mayores de esa edad, especialmente en mayores de 75 años.

La media de edad de los pacientes que sufrieron algún tipo de complicación (hemorragia mayor, trombosis o fallecimiento) fue estadísticamente superior a la de aquellos que no la presentaron y en todos los casos superiores a 68 años, especialmente para el caso de los fallecimientos (media 71,8). A pesar de que la media de edad de los pacientes de los Sectores Huesca y Zaragoza II fue superior a la de otros Sectores Sanitarios, no hallamos diferencias estadísticamente significativas en la incidencia de complicaciones entre los distintos Sectores Sanitarios.

Una de los principales factores asociados a la incidencia de complicaciones fue la edad, lo cual no implica que el autocontrol sea desaconsejado en pacientes de más edad puesto que carecemos de datos en un grupo control equiparable.

Otro factor significativo en la incidencia de complicaciones fue el tiempo en seguimiento. Los pacientes en autocontrol presentaban mayor proporción de complicaciones durante los dos primeros años de seguimiento

Por otro lado y a pesar de los datos que sugieren relación entre la incidencia de complicaciones y el porcentaje de TRT, en nuestra cohorte no observamos diferencias estadísticamente significativas; excepto para los pacientes que fallecieron (Diferencia de medias 7,1 p -valor < 0,03).

La incidencia de complicaciones y mortalidad fue muy superior en los pacientes que no realizaban autocontrol, en el caso de las complicaciones tromboembólicas y hemorrágicas dicha incidencia fue de más del doble.

Fortalezas y Limitaciones

Las fortalezas de nuestra investigación son:

- El diseño de un estudio observacional de cohortes prospectivas de todos los pacientes voluntarios adiestrados para autocontrol, fuera de ensayos clínicos.
- El tamaño de la muestra y el periodo de tiempo en seguimiento comparado con el de la mayoría de estudios publicados.
- El ser un estudio multicéntrico que incluía pacientes tanto de AP como de AE.

Las limitaciones de nuestro estudio:

- No podemos excluir por completo que factores motivacionales u otros factores puedan haber influido en la decisión de los médicos de remitir a los pacientes para su inclusión en autocontrol y por tanto dar lugar a un grupo de pacientes seleccionado (sesgo de selección a nivel de referencia). En cualquier caso, es poco probable que se trate de una selección sistemática y hubiera resultado complicado evitarla.
- Se incluyeron pacientes de una sola comunidad autónoma, pero 3 provincias, formados por un programa de entrenamiento, utilizando mayormente acenocumarol como anticoagulante. Aunque el programa de formación se estableció de acuerdo con las directrices del ACOA

(48), nuestros resultados pueden necesitar la confirmación de otras comunidades autónomas, el uso de otros programas de entrenamiento y otros anticoagulantes como la warfarina.

- El defecto en el seguimiento, por falta de compromiso de los facultativos, ha podido ocasionar un sesgo en los resultados obtenidos en cuanto a la calidad del control, de forma que el grupo analizado sea el de pacientes más motivados (bajas voluntarias) y por tanto los resultados hallados mejores que los esperados. No obstante, aunque sólo se realizó la descarga del 58,9% de los coagulómetros, el seguimiento clínico en términos de seguridad (complicaciones relacionadas y mortalidad) abarcó a la totalidad de pacientes.
- Algunos de los datos contenidos en “el cuaderno de recogida de datos”, no analizados por considerarse “no fiables” hacían referencia a factores relacionados con las variables a analizar, tanto en términos de eficacia como de seguridad. El riesgo de sufrir complicaciones que tienen los pacientes que reciben tratamiento anticoagulante, depende de diversos factores que han podido ser obviados por falta de información fiable. Muchas veces estos, son los responsables de que distintos estudios, no sean comparables entre sí.
- Entre los objetivos del estudio no estaba el determinar la proporción de pacientes capaces de superar el curso y sólo fueron remitidos los datos de aquellos que lo superaron (más del 95%).
- Por el tipo de diseño carecíamos de un grupo control por lo que los resultados los hemos comparado con estudios previos y la tasa de mortalidad con las equivalentes por edad en la población aragonesa.

Para subsanar de alguna forma el defecto de no poder comparar de forma directa nuestras tasas de incidencia hubiera sido necesario realizar un metanálisis en red, pero se escapaba de nuestros objetivos.

- No hemos evaluado el impacto en la calidad de vida de los pacientes y sus familias. Pero creemos que puede reducir la ansiedad asociada con el temor de desviarse del rango terapéutico y aumentar la confianza en la terapia, aumentar la independencia y el bienestar psicológico, y permitir la organización más eficiente del tiempo (por ejemplo, los viajes, las interacciones sociales, etc.). Por otro lado al evitar el desplazamiento periódico del paciente al Centro Sanitario derivaría en el ahorro de costes directos no médicos e indirectos y evitaría el absentismo laboral.
- Ninguno de los coagulómetros fueron sometidos a controles de calidad externos. Sin embargo, la correlación de los coagulómetros portátiles con los coagulómetros del laboratorio, fue comprobada en los controles semestrales realizados a los pacientes en el Hospital Royo Villanova (Sector Zaragoza I) y Hospital Universitario Miguel Servet (Zaragoza II).

¿Que pacientes pueden realizar autocontrol del TAO?

Algunos autores han ahondado en los requisitos que los pacientes deben cumplir para realizar autocontrol del TAO. Entre ellos figuran:

Indicación de TAO a largo plazo, agudeza visual suficiente para realizar la prueba de forma apropiada, habilidad cognitiva suficiente para el

adiestramiento y estar dispuestos a asumir un rol activo con respecto a su enfermedad (251).

En nuestro estudio y en el ACOA hemos ido un paso más allá, permitiendo que en los casos en los que los pacientes no cumplían esos requisitos, fuese un responsable el que asumiese ese rol activo por el paciente.

La población de la cohorte que precisó la ayuda de un responsable (13%) estaba compuesta casi exclusivamente por pacientes de edad avanzada, en los que con frecuencia confluyen factores como: deterioro de funciones superiores y falta de habilidad, movilidad y motivación.

La edad y el nivel cultural no supusieron un impedimento para realizar autocontrol, ni se observaron diferencias estadísticamente significativas en función de estas variables en cuanto a calidad del control.

Más que unas directrices, la estrategia debe consistir en seleccionar pacientes motivados, que representen un grupo en el que la adherencia al tratamiento, la satisfacción del paciente y la calidad de vida sean muy altas. El autocontrol también representa una opción de tratamiento racional en los entornos con acceso limitado a la asistencia médica (distancia, tiempo, accesibilidad) y por tanto clasificado como una opción en diversos entornos médicos.

Deben considerarse estrategias de implementación eficientes de promoción del autocontrol en la práctica clínica.

¿Tiene algún papel el autocontrol del TAO en la era de los “Nuevos Anticoagulantes Orales” o ACODS?

A pesar de que los ACODs presentan ciertos beneficios frente al tratamiento clásico, no comparten todas las indicaciones clínicas y hasta la fecha, la eficacia y la seguridad de estos fármacos en la vida real es poco conocida.

Los beneficios pueden verse reducidos dependiendo de la calidad del control, que se logra con warfarina (252), por la falta de adherencia al tratamiento o incumplimiento y cuando es aplicado a algunos tipos de pacientes no incluidos en los ensayos. Además los ACODS no están indicados en pacientes con sustitución valvular, FA valvular e insuficiencia renal grave para los que el tratamiento clásico sigue siendo la única opción (253).

Antes de plantearnos dicha cuestión deberíamos plantearnos si el tratamiento anticoagulante oral clásico juega algún papel en el momento actual. Y aunque la pregunta se ha puesto de modo en distintos foros, no tiene ningún sentido dicho planteamiento hasta que los ACODS tengan las mismas indicaciones que los anticoagulantes orales clásicos y demuestren superioridad en lugar de no inferioridad.

En nuestro medio sería más lógico plantearse si en los pacientes con fibrilación auricular sin cardiopatía estructural los anticoagulantes orales clásicos siguen teniendo algún papel.

Al respecto todos los autores coinciden en que los pacientes con INR estables y sin antecedentes o riesgo de HIC, deberían continuar con el tratamiento clásico. También aquellos con insuficiencia renal grave, neoplasia y otras situaciones que contraindiquen el uso de ACODs.

Quizá la pregunta que deberíamos plantearnos es: Ante un paciente con fibrilación auricular e INRs inestables, ¿Cuál sería su indicación, autocontrol o

ACODs? ¿Y si el paciente tuviese las INRs estables, pero dificultad para acudir al control?

En el primer caso, muchos profesionales optarían por utilizar un ACOD sin tener en cuenta porque el paciente presenta INRs inestables. Si el motivo es la falta de adherencia al tratamiento anticoagulante, los ACODs van a ser la peor opción.

Algunos autores, incluso, han propuesto el uso del score Same TTR para predecir que pacientes con fibrilación auricular van a presentar un TRT bajo (256,257) y por tanto indicar directamente un ACOD.

Excepto en los casos en los que se ha seleccionado, por el motivo que sea, un ACOD para el tratamiento del paciente, el autocontrol del TAO es una opción efectiva, segura y probablemente coste-efectiva.

La prevalencia de pacientes que precisan tratamiento anticoagulante es cada vez mayor. En la actualidad estos pacientes tienen un abanico más amplio de opciones que facilitan su cumplimiento. Los facultativos y los equipos sanitarios deben saber seleccionar la opción más adecuada en función de las características del paciente.

¿Cuáles son las implicaciones de esta investigación?

Nuestros resultados corroboran los hallazgos científicos en una cohorte de voluntarios bajo tratamiento con AVK, en la Comunidad Autónoma de Aragón.

No queda totalmente claro si los beneficios potenciales de autoanálisis/autocontrol surgen solamente del hecho de autoanalizarse o están motivados por otros factores. Estos factores incluyen la educación y el entrenamiento recibido por los pacientes en autocontrol, el seguimiento, la

frecuencia incrementada de los controles, o el efecto positivo de la adherencia y mayor empoderamiento del paciente.

Independientemente de que la efectividad del mismo se derive de la frecuencia de los controles y/o del adiestramiento recibido o ambos combinados, este tipo de estudios permiten responder a diversas cuestiones relacionadas y especificar si existen perfiles de pacientes que se benefician más del autocontrol.

El autocontrol del TAO no ha tenido una implantación óptima en todos los Sectores Sanitarios, debido a distintos factores, entre los principales debemos incluir la aceptación y compromiso de los profesionales y gestores sanitarios. En esto influye el desconocimiento de las ventajas y el hecho de que muchos subestiman la capacidad del paciente para realizarlo. Para generalizar este tipo de control el personal clínico tendría que tener confianza en el cambio, y podrían necesitar la formación y el apoyo para prepararlos para un nuevo papel en su relación con el paciente.

También habría que tener en cuenta que aumentar el número de pacientes en autocontrol, probablemente tendría implicaciones en sus patrones y cargas de trabajo, y sus responsabilidades.

La limitación económica para los pacientes, causa no desdeñable en otros países, no supone una limitación en nuestro entorno, puesto que el Servicio Aragonés de Salud asume los costes. La justificación económica, utilizada por los "provider", no es válida puesto que los ACODs valen más caros y no ofrecen ventajas en cuanto a eficacia para prevenir las complicaciones relacionadas con el tratamiento.

Como hemos descrito previamente, existen modelos de autocontrol en otros lugares, pero a pesar de que esté bien establecido en Alemania, y ganando en ímpetu en los EE.UU., no está claro si estos modelos son transferibles a otros países. La falta de absorción en países como el Reino Unido y los distintos modelos surgidos en España, sugieren que los modelos establecidos existentes no son directamente transferibles, y no hay datos suficiente que permitan definir cuáles son los requisitos de un servicio modelo que fomente el autocontrol del TAO.

Nuestro modelo, primero utilizado en el estudio ACOA y actualmente evaluado en una cohorte de pacientes, muestra que el autocontrol del TAO es al menos tan efectivo y seguro como el control tradicional. Los resultados son similares a los de estudios previos en lo que respecta a la calidad del TAO e incidencia de complicaciones tromboembólicas e inferiores en cuanto a la incidencia complicaciones hemorrágicas graves.

VIII. Conclusiones

Aragón presenta una alta prevalencia de pacientes que precisan tratamiento anticoagulante oral (más del 4% de la población). Aún siendo la primera Comunidad Autónoma que puso en marcha un programa para ofertar al paciente anticoagulado, autocontrol de su tratamiento, la proporción de pacientes incluidos en esta modalidad de control es muy baja (alrededor del 1%).

Los resultados de la revisión bibliográfica muestran que el autocontrol del tratamiento anticoagulante oral clásico, comparado con el control rutinario, se asocia a una reducción de eventos tromboembólicos y posiblemente de mortalidad por cualquier causa e incrementa el tiempo que los pacientes permanecen en el rango terapéutico establecido.

Respecto a otros estudios observacionales previos publicados, el periodo de seguimiento de nuestra cohorte fue de los más prolongados y la media de edad de los pacientes de nuestra cohorte muy superior.

Como se ha evidenciado ya en estudios previos y se ha podido confirmar en nuestra cohorte, la participación en los programas de autocontrol es mayor para hombres y la calidad del control en estos, mejor.

Los pacientes más jóvenes, con prótesis valvulares mecánicas y rango asignado entre 2,5-3,5, permanecían más tiempo en autocontrol. Los abandonos de forma voluntaria fueron más frecuentes en los pacientes de más edad.

El compromiso del personal sanitario con el seguimiento analítico de los pacientes fue desigual en los distintos sectores, siendo los Sectores Zaragoza II y Huesca los que presentaron mejor cumplimiento.

Alrededor de un 40% de pacientes incluidos en autocontrol, recibió un seguimiento analítico inadecuado por falta de compromiso del personal sanitario.

Actualmente, hasta el 26,5% de pacientes recibe una supervisión analítica y clínica inadecuada, a pesar de lo cual, continúan realizando autocontrol del tratamiento anticoagulante oral.

Los pacientes a los que no se les realizó seguimiento analítico tenían 2,1 veces más de riesgo de disminuir la probabilidad de supervivencia.

Aunque la tasa de mortalidad fue elevada, esta era comparable a la observada en estudios previos y la de hemorragias graves resultó muy inferior.

Valorando el programa en conjunto en términos de eficacia y seguridad podemos afirmar:

El autocontrol del TAO es efectivo para mantener al paciente en rango terapéutico en la práctica habitual, fuera de ensayos clínicos. Es aplicable para pacientes con distintas indicaciones y que no han sido seleccionados de forma sistemática.

La calidad del control en términos de tiempo en rango terapéutico (TRT) fue al menos similar, sino superior a la informada en estudios previos y la requerida para evitar complicaciones asociadas al tratamiento. Sólo en el 17% de

pacientes el TRT se situaba por debajo del 60% y en más de la mitad el TRT era superior al 70%.

No hallamos diferencias estadísticamente significativas en la calidad del control en función de la edad.

La correlación entre el porcentaje de INRs en rango y el TRT, para valorar la calidad del control, era óptima cuando el paciente cumplía la periodicidad de los controles y peor cuando no lo hacía.

El TRT aumentaba y la DT disminuía con el tiempo que el paciente realizaba autocontrol

Los pacientes de género femenino, portadores de prótesis valvulares mecánicas y rango establecido entre 2,5-3,5 mostraba un TRT inferior pero no mayor incidencia de complicaciones.

Observamos diferencias estadísticamente significativas en el TRT entre los pacientes que fallecieron y aquellos que continuaban en seguimiento. El riesgo era de casi 3 veces para aquellos con un TRT inferior a 65%.

Las complicaciones en general (fallecimientos, trombosis y hemorragias) fueron más frecuentes en los pacientes de edad más avanzada. La probabilidad de supervivencia era inferior a partir de los 60 años.

La media de edad de las mujeres que sufrieron trombosis fue superior y estadísticamente significativa. El tiempo hasta el evento hemorrágico fue hasta 8 veces menor para las mujeres que para los hombres.

La mayor parte de complicaciones se produjeron durante los 2 primeros años de seguimiento. Los principales factores asociados al riesgo de sufrir complicaciones fueron la edad y el tiempo en seguimiento

A pesar de que la edad de los pacientes de los Sectores Sanitarios Zaragoza II y Huesca era superior, no hallamos diferencias estadísticamente significativas en la incidencia de complicaciones entre los distintos sectores.

Los pacientes que abandonaron el autocontrol mostraban mayor incidencia de complicaciones y estas eran más frecuentes a partir de los 2 años de seguimiento.

Nuestro estudio al igual que estudios observacionales previos, muestra que el autocontrol es factible y proporcionaba un control de calidad satisfactoria para diversas indicaciones y para pacientes con una amplia gama de edades.

Aunque no ha habido selección de pacientes, o al menos esta no ha sido sistemática, la aplicación de autocontrol condujo a una baja varianza en las determinaciones de INR y una mediana de TRT optima.

El valor predictivo de la INR (TRT y % de INRs en rango) en la estimación del riesgo de complicaciones de los distintos pacientes es cuestionable. Para sacar conclusiones sobre la relación de la TRT con la incidencia de complicaciones sería necesario realizar un seguimiento analítico estricto.

Es importante realizar un seguimiento adecuado al paciente, especialmente durante los dos primeros años de seguimiento que es cuando mayor proporción de complicaciones presentan.

Por otro lado, además del TRT es importante conocer los parámetros que pueden aportar información adicional con el fin de predecir complicaciones.

Una de los principales factores asociados a la incidencia de complicaciones fue la edad, lo cual no implica que el autocontrol sea desaconsejado en pacientes de más edad.

A los pacientes se les debe ofrecer la opción de autocontrolar su enfermedad con el apoyo de equipos de salud adiestrados y adecuados para garantizar la seguridad del método.

El autocontrol supone una estrategia racional para proporcionar una anticoagulación de alta calidad y por lo tanto merece ser ampliamente promovido.

IX. Bibliografía

1. Proyecto para mejorar la accesibilidad de los pacientes al control del TAO en Aragón. Disponible en:
http://www.aragon.es/DepartamentosOrganismosPublicos/Departamentos/Sanidad/AreasTematicas/SanidadCiudadano/InformacionEstadisticaSanitaria/ci.01Informacion_sanitaria.detalleDepartamento?channelSelected=0
2. Noya MS, López-Fernández MF, Batlle J. Gestión del tratamiento anticoagulante oral. Situación en nuestro país. Resultados de la encuesta nacional del tratamiento anticoagulante oral. Haematologica (ed española). 2001; 16:255-61.
3. Vázquez Ruiz E, Martín MJ, Martín A, et al. Cambios en el perfil clínico de los pacientes anticoagulados durante la década de los noventa. Rev Esp Cardiol. 2002; 55:55-60.
4. Hirsh J, Dalen J, Anderson DR et al. Oral anticoagulants: mechanism of action, clinical effectiveness, and optimal therapeutic range. Chest.2001; 119: 8S-21S.
5. Canegieter SC, Rosendall FR, Wintzen AR, et al. Optimal oral anticoagulant therapy in patients with mechanical heart valves. N Engl J Med. 1995;333: 11-17.
6. Wan Y, Heneghan C, Perera R, et al. Anticoagulation control and prediction of adverse events in patients with atrial fibrillation: a systematic review. Circ Cardiovasc Qual Outcomes. Nov 2008; 1(2):84-91.
7. Gómez- Doblás JJ, Muñiz J, Alonso JJ, et al. Prevalencia de fibrilación auricular en España. Resultados del estudio OFRECE. Rev Esp Cardiol. 2014; 67:259-69.
8. Alonso R, Puche N, De la Fuente, et al. Control de calidad terapéutico del seguimiento de la anticoagulación oral en atención primaria: cuatro años de experiencia. Aten Primaria.1995; 15:555-60.
9. Arribas L, Rodríguez T, Bravo P, et al. Anticoagulación oral en un centro de salud urbano. Resultados del primer año. Aten Primaria. 2002; 29: 338-42.
10. Labarta J, De los Ríos, Pérez JM. Control de los pacientes en tratamiento con anticoagulantes orales en un consultorio rural. Aten Primaria 1997;20:457-8.

11. Sarmiento M, Carrillo L, Fernández I, Cabrera N. La experiencia de nuestro centro de salud en el tratamiento anticoagulante. *Aten Primaria*.2001; 28:692-3.
12. Nuin MA, Arroyo MP, Yurss I, et al. Evaluación del programa piloto de descentralización del control del tratamiento anticoagulante oral en el Servicio Navarro de Salud-Osasunbidea. *Med Clin (Barc)*.2005;124:326-31.
13. Van Walraven C, Jennings A, Oake N, et al. Effect of study setting on anticoagulation control: a systematic review and metaregression. *Chest*.2006; 129:1155-66.
14. Wan Y, Heneghan C, Perera R, et al. Anticoagulation control and prediction of adverse events in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. Nov 2008; 1(2):84-91.
15. Baker WL, Cios DA, Sander SD, Coleman CI. Meta-analysis to assess the quality of warfarin control in atrial fibrillation patients in the United States. *J Manag Care Pharm*. 2009; 15(3):244-252.
16. Rosendaal FR, Cannegieter SC, Van der Meer FJ, et al. A method to determine the optimal intensity of oral anticoagulant therapy. *Thromb Haemost*. 1993; 69(3):236-239.
17. Palareti G, Legnani C, Guazzaloca G, et al; ad hoc Study. Group of the Italian Federation of Anticoagulation Clinics. Risks factors for highly unstable response to oral anticoagulation: a case-control study. *Br J Haematol*. 2005; 129 (1): 72 - 78.
18. Forfar JC. Prediction of hemorrhage during long-term oral coumarin anticoagulation by excessive prothrombin ratio. *Am Heart J*. 1982; 103 (3): 445 - 446.
19. 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(20):2029-2037.
20. 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.

21. 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.
22. 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.
23. Arboix A, Garcia Eroles L, Massons JB, et al. Atrial fibrillation and stroke. Clinical presentation of cardioembolic versus atherothrombotic infarctation. *Int J Cardiol.* 2000; 71: 33-42.
24. Palomeras E, Roquer J. Ictus y fibrilación auricular. *Neurología.* 200; 15: 51-7.
25. The European Community Stroke Project. Ischemic stroke associated with atrial fibrillation: the demographic and clinical characteristics and 30 day mortality in a hospital stroke registry. *Ann Ital Med Int.* 1996; 11: 20-6.
26. Navarro JL, Cesar JM, Fernández MA, et al. Morbilidad y mortalidad en pacientes con tratamiento anticoagulante oral. *Rev Esp Cardiol.* 2007; 60 (12): 1226-32.
27. Beyth RJ, Quinn LM, Landefeld CS. Prospective evaluation of an index for predicting the risk of major bleeding in outpatients treated with warfarin. *Am JMed.* 1998; 105:91–99.
28. Palareti G, Leali N, Coccheri S, et al. Bleeding complications of oral anticoagulant treatment: An inception cohort, prospective collaborative study (ISCOAT). Italian study on complications of oral anticoagulant therapy. *Lancet.* 1996; 348:423–428.
29. Hylek EM, Go AS, Chang Y, et al. Effect of intensity of oral anticoagulation on stroke severity and mortality in atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2003; 349: 1019-1026.
30. Dentali F, Pignatelli P, Malato A, et al. Incidence of Thromboembolic complications in patients with atrial fibrillation or mechanical heart valves with a subtherapeutic international normalized ratio: A prospective multicenter cohort study. *Am J Hematol.* 2012; 87: 384-387.
31. Rose AJ, Ozonoff A, Grant RW, et al. Epidemiology of subtherapeutic anticoagulation in the United States. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2009; 2:591–597.

32. Rombouts E, Rosendaal FR, Van der Meer FJ. Subtherapeutic oral anticoagulant therapy: Frequency and risk factors. *Thromb Hemost* 2009; 101:552–556.
33. Clark NP, Witt DM, Delate T, et al. Warfarin-associated research projects and other endeavors consortium. Thromboembolic consequences of subtherapeutic anticoagulation in patients stabilized on warfarin therapy: The low INR study. *Pharmacotherapy* 2008; 28:960–967.
34. Dentali F, Riva N, Malato A, et al. Incidence of thromboembolic complications in patients with mechanical heart valves with a subtherapeutic international normalized ratio. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009; 137:91–93.
35. Ansell JE, Hughes R. Evolving models of warfarin management: anticoagulation clinics, patient self-monitoring, and patient self-management. *Am Heart J*. 1996; 132(5): 1095- 1100.
36. Christensen T D. Self-management of oral anticoagulant therapy: a review. *J Thromb Thrombolysis*. 2004; 18 (2): 127 - 143.
37. Siebenhofer A, Berghold A, Sawicki PT. Systematic review of studies of self-management of oral anticoagulation. *Thromb Haemost*. 2004; 91 (2): 225 - 232.
38. Heneghan C, Alonso-Coello P, Garcia-Alamino J M, Perera R, Meats E, Glasziou P Self-monitoring of oral anticoagulation: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2006; 367 (9508): 404 - 411.
39. Heneghan C, Ward A, Perera R, et al. Self-monitoring of oral anticoagulation: systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Lancet*. 2012; 379: 322-334.
40. Douketis JD, Spyropoulos AC, Spencer FA, et al. Perioperative management of anticoagulant therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physician Evidence- Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* .2012; 141 (Suppl 2):e326S-e350S.
41. Gitter MJ , Jaeger TM , Petterson TM et al . Bleeding and thromboembolism during anticoagulant therapy: a population-based study in Rochester, Minnesota. *Mayo Clin Proc*. 1995; 70 (8): 725 - 733.
42. Steffensen FH , Kristensen K , Ejlersen E , et al. Major haemorrhagic complications during oral anticoagulant therapy in a Danish population-based cohort. *J Intern Med*. 1997; 242 (6): 497 - 503.

43. Willey VJ, Bullano MF, Hauch O, et al. Management patterns and outcomes of patients with venous thromboembolism in the usual community practice setting. *Clin Ther.* 2004 ; 26 (7): 1149 - 1159 .
44. Van der Meer FJM, Rosendaal FR, Vandenbroucke JP, et al. Bleeding complications in oral anticoagulant therapy. An analysis of risk factors. *Arch Intern Med.* 1993; 153 (13): 1557 - 1562.
45. Palareti G, Manotti C, D'Angelo A, et al. Thrombotic events during oral anticoagulant treatment: results of the inception-cohort, prospective, collaborative ISCOAT study: ISCOAT study group (Italian Study on Complications of Oral Anti-coagulant Therapy). *Thromb Haemost.* 1997; 78 (6): 1438 - 1443.
46. Abdelhafiz AH, Wheeldon NM. Results of an open-label, prospective study of anticoagulant therapy for atrial fibrillation in an outpatient anticoagulation clinic. *Clin Ther.* 2004 ; 26 (9): 1470 - 1478 .
47. Veeger NJGM , Piersma-Wichers M , Tijssen JGP, et al. Individual time within target range in patients treated with vitamin K antagonists: main determinant of quality of anticoagulation and predictor of clinical outcome. A retrospective study of 2300 consecutive patients with venous thromboembolism. *Br J Haematol.* 2005; 128 (4): 513 - 519.
48. Menéndez-Jándula B, Souto JC, Oliver A, et al. Comparing self-management of oral anticoagulant therapy with clinic management. A randomized trial. *Annals of Int Med.* 2005; 141 (1):1-10.
49. Levine MN, Raskob G, Landefeld S, et al. Hemorrhagic complications of anticoagulant treatment. *Chest.* 1995; 108 (4S): 276S-90S.
50. Levine MN, Raskob G, Beyth R, et al. Hemorrhagic Complications of Anticoagulant Treatment. The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic Therapy. *Chest.* 2004; 126: 287S-310S.
51. Ageno W, Gallus AS, Wittkowsky A, et al. Oral Anticoagulant Therapy. Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis. 9TH Ed.: ACCP Guidelines. *Chest.* 2012; 141(2) (Suppl): e44S-e88S.
52. Fihn SD, Mc Donnell M, Matin D, et al. Risk factor for complications of chronic anticoagulation: a multicenter study. *Ann Int Med* 1993: 118:511-520.
53. Casais P, Luceros AS, Meschengieser et al. Bleeding risk factors in chronic oral anticoagulation with acenocumarol. *Am J Hematol.* 2000; 63: 192-196.

54. Higashi MK, Veenstra DL, Kondo LM, et al. Association between CYP2C9 genetic variants and anticoagulation-related outcomes during warfarin therapy. *JAMA* 2002; 287: 1690-1698.
55. Oliva E, Galan P, Pacheco AM. Comparación de la calidad y el riesgo hemorrágico del tratamiento anticoagulante oral con acenocumarol frente a warfarina. *Med Clin (Barc)*. 2008; 131: 96-7.
56. Pattacini C, Manotti C, Pini M, et al. A comparative study on the quality of oral anticoagulant therapy (warfarin versus acenocumarol). *Thromb Haemost*. 1994; 71: 188-91.
57. Roncales FJ. Tratamiento anticoagulante oral: ¿warfarina o acenocumarol?. *Med Clin (Barc)*. 2008; 131 (3):98-100.
58. Fang MC, Go AS, Chang Y, et al. Death and disability from warfarin-associated intracranial and extracranial hemorrhages. *Am J Med* 2007; 120:700.
59. Hart RG, Tonarelli SB, Perace LA. Avoid central nervous system bleeding during antithrombotic therapy: Recent data and ideas. *Stroke*. 2005; 36:1588.
60. Snipelisky D, Kusomoto F. Current strategies to minimize the bleeding risk of warfarin. *J of Blood Med*.2013; 4:89-99.
61. Erdman S, Vidne B, Levy MJ. A self control method for long term anticoagulation therapy. *J Cardiovasc Surg(Torino)*.1974;15:454-7.
62. Jacobson AK. Patient Self-Management of Oral Anticoagulant Therapy: An International Update. *J Thromb Thrombolysis* 1998; 5 Suppl 1:25-8.
63. Lucas F, Duncan A, Jay R. A novel whole blood capillary technique for measuring prothrombin time. *Am J Clin Pathol* 1987; 88:442-6.
64. Ansell J, Jacobson A, Levy J, Voller H, Hasenkam JM. Guidelines for implementation of patient self-testing and patient self-management of oral anticoagulation. International consensus guidelines prepared by International Self-Monitoring Association for Oral Anticoagulation. *International Journal of Cardiology* 2005; 99:37-45.
65. Gosselin R, Owings JT, White RH, et al. A comparison of point-of-care instruments designed for monitoring oral anticoagulation with standard laboratory methods. *Thromb Haemost* 2000; 83:698-703.

66. White RH, Becker DM, Gunther-Maher MG. Outpatient use of a portable international normalized ratio/prothrombin time monitor. *South Med J* 1994; 87:206-10.
67. Jennings I, Luddington RJ, Baglin T. Evaluation of the Ciba Corning Biotrack 512 coagulation monitor for the control of oral anticoagulation. *J Clin Pathol* 1991;44: 950-3.
68. Loebstein R, Kurnik D, Lubetsky A, Ezra D, Halkin H. Potential dosing errors using portable prothrombin time monitoring devices. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2003; 14:479-83.
69. Ansell JE, Patel N, Ostrovsky D, Nozzolillo E, Peterson AM, Fish L. Long-term patient self-management of oral anticoagulation. *Arch Intern Med* 1995; 155:2185-9.
70. Le DT, Weibert RT, Sevilla BK, Donnelly KJ, Rapaport SI. The international normalized ratio (INR) for monitoring warfarin therapy: reliability and relation to other monitoring methods. *Ann Intern Med* 1994; 120:552-8.
71. Ansell J, Holden A, Knapic N. Patient self-management of oral anticoagulation guided by capillary (fingerstick) whole blood prothrombin times. *Arch Intern Med* 1989;149:2509-11.
72. Kaatz SS, White RH, Hill J, Mascha E, Humphries JE, Becker DM. Accuracy of laboratory and portable monitor international normalized ratio determinations. Comparison with a criterion standard. *Arch Intern Med* 1995; 155:1861-7.
73. Rigelsky JM, Choe HM, Curtis DM, Brosnan MJ, Mitrovich S, Streetman DS. Accuracy of the avosure PT pro system compared with a hospital laboratory standard. *Ann Pharmacother* 2002; 36:380-5.
74. Kitchen S, Preston FE. Monitoring oral anticoagulant treatment with the TAS near-patient test system: comparison with conventional thromboplastins. *J Clin Pathol* 1997; 50:951-6.
75. Cachia PG, McGregor E, Adlakha S, Davey P, Goudie BM. Accuracy and precision of the TAS analyser for nearpatient INR testing by non-pathology staff in the community. *J Clin Pathol* 1998; 51:68-72.
76. Karon BS, McBane RD, Chaudhry R, Beyer LK, Santrach PJ. Accuracy of capillary whole blood international normalized ratio on the CoaguChek S, CoaguChek XS, and i-STAT 1 point-of-care analyzers. *Am J Clin Pathol* 2008; 130:88-92.
77. TD Christensen, NT Andersen, J Attermann, VE Hjortdal, M Maegaard, JM Hasenkam. Mechanical heart valve patients can manage oral anticoagulant

therapy themselves. *European Journal of Cardio - Thoracic Surgery* 2003;23(3):292-298.

78. TD Christensen, NT Andersen, M Maegaard, OK Hansen, VE Hjortdal, JM Hasenkam. Oral anticoagulation therapy in children - successfully controlled by self-management. *The Heart Surgery Forum* 2004;7(4):221-225.

79. TD Christensen, M Maegaard, HT Sorensen, VE Hjortdal, JM Hasenkam. Self-management versus conventional management of oral anticoagulant therapy: a randomized controlled study. *European Journal of Internal Medicine* 2006;17(4):260-266.

80. TD Christensen, M Maegaard, HT Sorensen, VE Hjortdal, JM Hasenkam. INR results and coumarin dose among patients self-managing their oral anticoagulation therapy: findings from a randomized, controlled trial. *American Journal of Cardiovascular Drugs* 2007;7(3):191-197.

81. TD Christensen, SP Johnsen, VE Hjortdal, JM Hasenkam. Self-management of oral anticoagulant therapy: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Cardiology* 2007;118(1):54 - 61.

82. TD Christensen, TB Larsen, C Jensen, M Maegaard, B Sorensen. International normalized ratio (INR) measured on the CoaguChek S and XS compared with the laboratory for determination of precision and accuracy. *Thrombosis and Haemostasis* 2009;101(3):563-569.

83. TD Christensen, C Jensen, TB Larsen, M Maegaard, K Christiansen, B Sorensen. International Normalized Ratio (INR), coagulation factor activities and calibrated automated thrombin generation - influence by 24 hours storage at ambient temperature. *International Journal of Laboratory Hematology* 2010;32(2):206-214.

84. Kortke H, Korfer R. International normalized ratio selfmanagement after mechanical heart valve replacement: is an early start advantageous? *Ann Thorac Surg* 2001;72:44-8.

85. Cromheecke ME, Levi M, Colly LP, et al. Oral anticoagulation self-management and management by a specialist anticoagulation clinic: a randomised crossover comparison. *Lancet* 2000; 356:97-102.

86. Hasenkam JM, Kimose HH, Knudsen L, et al. Selfmanagement of oral anticoagulant therapy after heart valve replacement. *Eur J Cardiothorac Surg* 1997;11:935-42.

87. Sawicki PT, Glaser B, Kleespies et al. Self-management of oral anticoagulation: long- term results. *J Intern Med* 2003; 254:515-516.

88. Watzke HH, Forberg E, Svolba G, Jimenez-Boj E, Krinninger B. A prospective controlled trial comparing weekly self-testing and self-dosing with the standard management of patients on stable oral anticoagulation. *Thromb Haemost* 2000; 83:661-5.
89. Braun S, Watzke H, Hasenkam JM, et al. Performance evaluation of the new CoaguChek XS system compared with the established CoaguChek system by patients experienced in INR-self management. *Thromb Haemost* 2007; 97:310-4.
90. Prothrombin measurement using a patient self-testing system. Oral Anticoagulation Monitoring Study Group. *Am J Clin Pathol* 2001; 115:280-7.
91. Point-of-care prothrombin time measurement for professional and patient self-testing use. A multicenter clinical experience. Oral Anticoagulation Monitoring Study Group. *Am J Clin Pathol* 2001; 115:288-96.
92. Biasiolo A, Rampazzo P, Furnari O, Filippi B, Pengo V. Comparison between routine laboratory prothrombin time measurements and fingerstick determinations using a near-patient testing device (Pro-Time) *Thromb Res* 2000; 97:495-8.
93. Chapman DC, Stephens MA, Hamann GL, Bailey LE, Dorko CS. Accuracy, clinical correlation, and patient acceptance of two handheld prothrombin time monitoring devices in the ambulatory setting. *Ann Pharmacother* 1999; 33:775-80.
94. Gardiner C, Longair I, Hills J, Cohen H, Mackie IJ, Machin SJ. Performance evaluation of a new small-volume coagulation monitor: the SmartCheck INR system. *Am J Clin Pathol* 2008; 129:500-4.
95. McBane RD, Felty CL, Hartgers ML, Chaudhry R, Beyer LK, Santrach PJ. Importance of device evaluation for point-of-care prothrombin time international normalized ratio testing programs. *Mayo Clin Proc* 2005; 80:181-6.
96. Murray ET, Fitzmaurice DA, Allan TF, Hobbs FD. A primary care evaluation of three near patient coagulometers. *J Clin Pathol* 1999; 52:842-5.
97. Taborski U, Braun SL, Voller H. Analytical performance of the new coagulation monitoring system INRatio for the determination of INR compared with the coagulation monitor CoaguChek S and an established laboratory method. *J Thromb Thrombolysis* 2004; 18:103-7.
98. Van den Besselaar AM. Accuracy, precision, and quality control for point-of-care testing of oral anticoagulation. *J Thromb Thrombolysis* 2001; 12:35-40.
99. Kjeldsen J, Lassen JF, Petersen PH, Brandslund I. Biological variation of International Normalized Ratio for prothrombin times, and consequences in

monitoring oral anticoagulant therapy: computer simulation of serial measurements with goal-setting for analytical quality. Clin Chem 1997; 43:2175-82.

100. Anderson DR, Harrison L, Hirsh J. Evaluation of a portable prothrombin time monitor for home use by patients who require long-term oral anticoagulant therapy. Arch Intern Med 1993; 153:1441-7.

101. Douketis JD, Lane A, Milne J, Ginsberg JS. Accuracy of a portable International Normalization Ratio monitor in outpatients receiving long-term oral anticoagulant therapy: comparison with a laboratory reference standard using clinically relevant criteria for agreement. Thromb Res 1998; 92:11-7.

102. Poller L, Keown M, Ibrahim SA, et al. Quality assessment of CoaguChek point-of-care prothrombin time monitors: comparison of the European community-approved procedure and conventional external quality assessment. Clin Chem 2006; 52:1843-7.

103. Havrda DE, Hawk TL, Marvin CM. Accuracy and precision of the CoaguChek S versus laboratory INRs in a clinic. Ann Pharmacother 2002; 36:769-75.

104. Kong MC, Lim TG, Ng HJ, Chan YH, Lee LH. Feasibility, cost-effectiveness and patients' acceptance of point-of care INR testing in a hospital-based anticoagulation clinic. Ann Hematol 2008; 87:905-10.

105. Van den Besselaar AM, Witteveen E, van der Meer FJ. Influence of haematocrit on international normalized ratio (INR) differences between a whole blood point-of-care coagulation monitor and reference prothrombin time in plasma. Thromb Haemost 2008; 100:1181-4.

106. Phillips EM, Buchan DA, Newman N, Rajan A, Zia S. Lowmolecular-weight heparin may alter point-of-care assay for international normalized ratio. Pharmacotherapy 2005; 25:1341-7.

107. Van Cott EM. Point-of-care testing in coagulation. Clin Lab Med 2009; 29:543-53.

108. Perry SL, Samsa GP, Ortel TL. Point-of-care testing of the international normalized ratio in patients with antiphospholipid antibodies. Thromb Haemost 2005;94:1196-202.

109. Attermann J. Monitoring oral anticoagulant therapy; measuring coagulant activity. Ph.D. thesis. Faculty of Health Sciences, Aarhus University, Denmark 2000.

110. Guide-lines for near patient testing: haematology. Near Patient Testing Working Party. General Haematology Task Force of BCSH. Thrombosis and Haemostasis Task Force of BCSH. Clin Lab Haematol 1995; 17:301-10.
111. WHO Expert Committee on Biological Standardisation.33rd report. World Health Organ Tech Rep Ser.1983; 687:81-105.
112. Poller L, Keown M, Chauhan N, et al. Reliability of international normalised ratios from two point of care test systems: comparison with conventional methods.BMJ 2003; 327:30-2.
113. Bland JM, Altman DG. Measuring agreement in method comparison studies. Stat Methods Med Res 1999; 8:135-60.
114. Kitchen S, Kitchen DP, Jennings I, Woods TA, Walker ID, Preston FE. Point-of-care International Normalised Ratios: UK NEQAS experience demonstrates necessity for proficiency testing of three different monitors. Thromb Haemost 2006; 96:590-6.
115. Attermann J, Kynde K, Hasenkam JM. Precision of patients' measurements of the international normalized ratio (INR) using a patient operated whole blood home coagulometer. Thromb Res 1998; 92:287-91.
116. Errichetti AM, Holden A, Ansell J. Management of oral anticoagulant therapy. Experience with an anticoagulation clinic. Arch Intern Med 1984; 144:1966-8.
117. Nam MH, Roh KH, Pak HN, et al. Evaluation of the Roche CoaguChek XS handheld coagulation analyzer in a cardiac outpatient clinic. Ann Clin Lab Sci 2008; 38:37-40.
118. Sobieraj-Teague M, Daniel D, Farrelly B, Coghlan D, Gallus A. Accuracy and clinical usefulness of the CoaguChek S and XS Point of Care devices when starting warfarin in a hospital outreach setting. Thromb Res 2009; 123:909-13.
119. Plesch W, Wolf T, Breitenbeck N, et al. Results of the performance verification of the CoaguChek XS system. Thromb Res 2008.
120. Plesch W, Van den Besselaar AM. Validation of the international normalized ratio (INR) in a new point-of-care system designed for home monitoring of oral anticoagulation therapy. Int J Lab Hematol 2009; 31:20-5.
121. Williams VK, Griffiths AB. Acceptability of CoaguChek S and CoaguChek XS generated international normalized ratios against a laboratory standard in a paediatric setting. Pathology 2007; 39:575-9.
122. Torreiro EG, Fernandez EG, Rodriguez RM, Lopez CV, Nunez JB. Comparative study of accuracy and clinical agreement of the CoaguChek XS

portable device versus standard laboratory practice in unexperienced patients. *Thromb Haemost* 2009; 101:969-74.

123. Favaloro EJ, Adcock DM. Standardization of the INR: how good is your laboratory's INR and can it be improved? *Semin Thromb Hemost* 2008; 34:593-603.

124. Van den Besselaar AM, Barrowcliffe TW, Houbouyan-Reveillard LL, et al. Guidelines on preparation, certification, and use of certified plasmas for ISI calibration and INR determination. *J Thromb Haemost* 2004; 2:1946-53.

125. WHO. WHO Expert Committee on Biological Standardization Guidelines for Thrombo-plastins and Plasma Used to Control Oral Anticoagulant Therapy. WHO Technical Report Series no. 889. Geneva: WHO, 1999:64-93.

126. Olson JD, Brandt JT, Chandler WL, et al. Laboratory reporting of the international normalized ratio: progress and problems. *Arch Pathol Lab Med* 2007; 131:1641-7.

127. Ansell J, Hirsh J, Hylek E, Jacobson A, Crowther M, Palareti G. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008; 133:160S-98S.

128. Poller L. International Normalized Ratios (INR): the first 20 years. *J Thromb Haemost* 2004; 2:849-60.

129. Adcock DM, Johnston M. Evaluation of frozen plasma calibrants for enhanced standardization of the international normalized ratio (INR): a multi-center study. *Thromb Haemost* 2002; 87:74-9.

130. Tripodi A, Arbini AA, Chantarangkul V, et al. Are capillary whole blood coagulation monitors suitable for the control of oral anticoagulant treatment by the international normalized ratio? *Thromb Haemost*. 1993;70:921-924.

131. Tripodi A, Chantarangkul V, Clerici M, Negri B, Manucci PM. Determination of the International Sensitivity Index of a near-patient testing device to monitor oral anticoagulant therapy. Overview on the assessment of conformity to the calibration model. *Thromb Haemost*. 1997;78:855-8.

132. Poller L, Keown M, Chauhan N, et al. European Concerted Action on Anticoagulation (ECAA): the use of plasma samples to derive international sensitivity index of whole blood prothrombin time monitors. *Clin Chem*. 2002;48:255-260.

133. Poller L, Keown M, Chauhan N, et al. European Concerted Action on Anticoagulation (ECAA): comparison of fresh plasma and whole blood multicentre ISI calibrations of whole blood prothrombin time point-of-care monitors. *Thromb Haemost*. 2002;87:859-866.

134. European Concerted Action on Anticoagulation. Multicenter International Sensitivity Index calibration of two types of point-of-care prothrombin time monitors systems. *Br J Haematol.*2002; 116: 844-50.
135. European Concerted Action on Anticoagulation. Use of Plasma Samples to Derive International Sensitivity Index for Whole- Blood Prothrombin Time Monitors. *Clin Chem.*2000; 48:255-60.
136. Leichsenring I, Plesch W, Unkrig V, et al. Multicentre ISI assignment and calibration of the INR measuring range of a new point-of-care system designed for home monitoring of oral anticoagulation therapy. *Thromb Haemost* 2007; 97:856-61.
137. Murray ET, Jennings I, Kitchen D, Kitchen S, Fitzmaurice DA. Quality assurance for oral anticoagulation self management: a cluster randomized trial. *J Thromb Haemost* 2008; 6:464-9.
138. Solvik UO, Stavelin A, Christensen NG, Sandberg S. External quality assessment of prothrombin time: the split-sample model compared with external quality assessment with commercial control material. *Scand J Clin Lab Invest* 2006; 66:337-49.
139. Poller L. Precision and accuracy of CoaguChek S and XS monitors: The need for external quality assessment. *Thromb Haemost* 2009; 101:419-21.
140. Jespersen J, Poller L, van den Besselaar AM, et al. External quality assessment (EQA) for CoaguChek monitors. *Thromb Haemost* 2010; 103:936-41.
141. Barcellona D, Fenu L, Cornacchini S, Marongiu F. Point of-care (POCT) prothrombin time monitors: is a periodical control of their performance useful? *Thromb Res* 2009; 123:775-9.
142. Kitchen D, Murray E, Kitchen S, Jennings I, Fitzmaurice D, Woods T, et al. External quality assessment for prothrombin time/international normalized ratio using point-of-care devices: split-sample or conventional external quality assessment using control samples? *Scand J Clin Lab Invest.* 2007;67:673-5.
143. White R, McCurdy S, von Marensdorff H, Woodruff D, Leftgoff P. Home prothrombin time monitoring after the initiation of warfarin therapy. *Ann Intern Med* 1989; 111:730-6.
144. Bernardo A. Experience with patient self-management of oral anticoagulation. *J Thromb Thrombolysis* 1996; 2:321-5.

145. Horskotte D, Piper C, Wiemer M. Optimal frequency of patient monitoring and intensity of oral anticoagulation therapy in valvular heart disease. *J Thromb Thrombolysis* 1998;5:S19-S24.
146. Sawicki P. A structured teaching and self-management program for patients receiving oral anticoagulation: a randomised controlled trial: Working Group for the Study of Patient Self-Management of Oral Anticoagulation. *JAMA* 1999; 281:145-50.
147. Cromheecke M, Levi M, Colly L, de Mol B, Prins M, Hutten B et al. Oral anticoagulation self-management and management by a specialist anticoagulation clinic: a randomised cross-over comparison. *Lancet* 2000;356:97-102
148. Gadisseur A, Breukink-Engbers W, van der Meer F, van den Besselaar A, Sturk A, Rosendaal F. Comparison of the quality of oral anticoagulant therapy through patient self-management and management by specialized anticoagulation clinics in the Netherlands. *Arch Intern Med* 2003; 163:2639-46.
149. Yang D, Robetorye R, Rodgers G. Home Prothrombin Time monitoring: A literature analysis. *American Journal of Hematology* 2004;77:177-86.
150. Fitzmaurice DA, Murray ET, McCahon D, Holder R, Raftery JP, Hussain S et al. Self management of oral anticoagulation: randomised trial. *BMJ* 2005; 331:1057.
151. Tamayo E, Galo A, Dorrosoro O, et al. Oral anticoagulation and self-management: analysis of the factors that determine the feasibility of using self-testing and self-management in primary care. *BMC Cardiovascular Disorders* 2013; 13:59.
152. Samsa G, Matchar D. Relationship between test frequency and outcomes of anticoagulation: A literature review and commentary with implications for the design of randomized trials of patient self-management. *J Thromb Thrombolysis* 2000; 9:283-92.
153. Rose AJ, Hylek EM, Ozonoff AI. 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;4:22-29.
154. Hutten BA, Prins MH, Redekop WK, Tijssen JG, Heisterkamp SH, Buller HR. Comparison of three methods to assess therapeutic quality control of treatment with vitamin K antagonists. *Thromb Haemost* 1999; 82:1260-3.

155. Azar AJ, Deckers JW, Rosendaal FR, et al. Assessment of therapeutic quality control in a long-term anticoagulant trial in post-myocardial infarction patients. *Thromb Haemost* 1994; 72:347-51.
156. Holm T, Deutch S, Lassen JF, Jastrup B, Husted SE, Heickendorff L. Prospective evaluation of the quality of oral anticoagulation management in an outpatient clinic and in general practices. *Thromb Res* 2002; 105:103-8.
157. Horstkotte D, Piper C, Wiemer M. Optimal Frequency of Patient Monitoring and Intensity of Oral Anticoagulation Therapy in Valvular Heart Disease. *J Thromb Thrombolysis* 1998; 5 Suppl 1:19-24.
158. Oake N, Fergusson DA, Forster AJ, van WC. Frequency of adverse events in patients with poor anticoagulation: a meta-analysis. *CMAJ* 2007; 176:1589-94.
159. Gardiner C, Williams K, Mackie I, Machin S, Cohen H. Patient self-testing is a reliable and acceptable alternative to laboratory INR monitoring. *BJH* 2004; 128:242-7.
160. Matchar DB, Jacobson A, Dolor R, Edson R, Uyeda L, Phibbs CS et al. Effect of Home Testing of International Normalized Ratio on Clinical Events. *New England Journal of Medicine* 2010; 363:1608-20.
161. Beyth R, Quinn L, Landefeld C. A multicomponent intervention to prevent major bleeding complications in older patients receiving warfarin: a randomized controlled trial. *Ann Intern Med* 2000; 133:687-95.
162. Khan T, Kamali F, Kesteven P, Avery P, Wynne H. The value of education and self-monitoring in the management of warfarin therapy in older patients with instable control of anticoagulation. *Br J Haem* 2004; 126:557-64.
163. Fitzmaurice DA, Murray ET, Gee KM, Hobbs FDR. A randomized controlled trial of patient self management of oral anticoagulation treatment compared with primary care management. *J Clin Pathol* 2002;55:845-9.
164. Sidhu P, O'Kane HO. Self-managed anticoagulation: results from a two-year prospective randomized trial with heart valve patients. *Ann Thorac Surg* 2001;72:1523-7.
165. Siebenhofer A, Rakovac I, Kleespies C, Piso B, Didgeleit U. Selfmanagement of oral anticoagulation in the elderly: Rationale, design, baselines and oral anticoagulation control after one year of follow-up. *Thromb Haemost* 2007; 97:408-16.
166. Hasenkam JM, Kimose HH, Knudsen L, et al. Selfmanagement of oral anticoagulant therapy after heart valve replacement. *Eur J Cardiothorac Surg* 1997; 11: 935-42.

167. Christensen TD, Attermann J, Pilegaard HK, Andersen NT, Maegaard M, Hasenkam JM. Self-management of oral anticoagulant therapy for mechanical heart valve patients. *Scand Cardiovasc J* 2001; 35:107-13.
168. Eldor A, Schwartz J. Self-management of oral anticoagulants with a whole blood prothrombin-time monitor in elderly patients with atrial fibrillation. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2002; 32:99-106.
169. Stigendal L, Andre U. Workshop: Patient Self-Management: Update of Ongoing Studies in Sweden. *J Thromb Thrombolysis* 1998; 5 Suppl 1:63-4.
170. Gardiner C, Longair I, Pescott MA, Erwin H, Hills J, Machin SJ et al. Selfmonitoring of oral anticoagulation: does it work outside trial conditions? *Journal of Clinical Pathology* 2009;62:168-71.
171. Cosmi B, Palareti G, Carpanedo M, et al. Assessment of patient capability to self-adjust oral anticoagulant dose: a multicenter study on home use of portable prothrombin time monitor (COAGUCHECK). *Haematologica* 2000; 85:826-31.
172. Piso B, Jimenz-Boj E, Krinninger B, Watzke H. The quality of oral anticoagulation before, during and after a period of patient self-management. *Thromb Res* 2002; 106:101-4.
173. Heidinger KS, Bernardo A, Taborski U, Muller-Berghaus G. Clinical outcome of self-management of oral anticoagulation in patients with atrial fibrillation or deep vein thrombosis. *Thromb Res* 2000; 98:287-93.
174. Sunderji R, Campbell L, Shalansky K, Fung A, Carter C, Gin K. Outpatient self-management of warfarin therapy: a pilot study. *Pharmacotherapy* 1999; 19:787-93.
175. Fritschi J, Raddatz-Muller P, Schmid P, Wuillemin WA. Patient self-management of long-term oral anticoagulation in Switzerland. *Swiss Med Wkly* 2007;137:252-8.
176. Nagler M, Bachmann LM, Schmid P, Raddatz Müller P, Wuillemin WA (2014) Patient Self-Management of Oral Anticoagulation with Vitamin K Antagonists in Everyday Practice: Efficacy and Safety in a Nationwide Long-Term Prospective Cohort Study. *PLoS ONE* 9(4): e95761. doi:10.1371/journal.pone.0095761.
177. Voller H, Glatz J, Taborski U, Bernardo A, Dovifat C, Heidinger K. Self-management of oral anticoagulation in nonvalvular atrial fibrillation (SMAAF study). *Z Kardiol* 2005; 94:182-6.
178. Braun S, Spannagl M, Voller H. Patient self-testing and self-management of oral anticoagulation. *Anal Bioanal Chem* 2009; 393:1463-71.

179. Murray ET, Fitzmaurice DA, McCahon D. Point of care testing for INR monitoring: where are we now? *Br J Haematol* 2004; 127:373-8.
180. Sunderji R, Fung A, Gin K, Shalansky K, Carter C. Patient self-management of oral anticoagulation: a review. *Can J Cardiol* 2003; 19:931-5.
181. Hambleton J. Home monitoring of anticoagulation. *J Thromb Thrombolysis* 2003; 16:39-42.
182. Fitzmaurice DA. Oral anticoagulation control: the European perspective. *J Thromb Thrombolysis* 2006;21:95-100.
183. Levi M. Self-management of anticoagulation. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2008; 6:979-85.
184. Douketis JD. Patient self-monitoring of oral anticoagulant therapy: potential benefits and implications for clinical practice. *Am J Cardiovasc Drugs* 2001; 1:245-51.
185. Levi M, de Peuter OR, Kamphuisen PW. Management strategies for optimal control of anticoagulation in patients with atrial fibrillation. *Semin Thromb Hemost* 2009; 35:560-7.
186. Oertel LB, Libby EN. Is patient self-testing a good thing? *J Thromb Thrombolysis* 2010; 29:214-8.
187. Garcia-Alamino J, Ward A, Alonso-Coello P, Perera R, Bankhead C, Fitzmaurice D et al. Self-monitoring and self-management of oral anticoagulation (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010;4.
188. Sharma P, Scotland G, Cruickshank M. Is self-monitoring an effective option for people receiving long-term vitamin K antagonist therapy? A systematic review and economic evaluation. *BMJ Open* 2015;5:e007758 doi:10.1136/bmjopen-2015-007758
189. Eitz T, Schenk S, Fritzsche D, et al. International normalized ratio self-management lowers the risk of thromboembolic events after prosthetic heart valve replacement. *Ann Thorac Surg* 2008;85:949–54.
190. Hemkens LG, Hilden KM, Hartschen S, et al. A randomized trial comparing INR monitoring devices in patients with anticoagulation self-management: evaluation of a novel error-grid approach. *J Thromb Thrombol* 2008;26:22–30.
191. Horstkotte D, Piper C, Wiemer M, et al. Improvement of prognosis by home prothrombin estimation In patients with life-long anticoagulant therapy. *Eur Heart J* 1996;17:230.

192. Kortke H, Minami K, Breymann T, et al. INR self-management after mechanical heart valve replacement: ESCAT (Early Self-Controlled Anticoagulation Trial). *Z Kardiol* 2001;90(Suppl 6):VI/118–24.
193. Rasmussen RS, Corell P, Madsen P, et al. Effects of computer assisted oral anticoagulant therapy. *Thromb J* 2012;10:17.
194. Soliman H, van E, van A, et al. Self-management program improves anticoagulation control and quality of life: a prospective randomized study. *Eur J Cardiothorac Surg* 2009;35:265–9.
195. Verret L, Couturier J, Rozon A, et al. Impact of a pharmacist-led warfarin self-management program on quality of life and anticoagulation control: a randomized trial. *Pharmacotherapy* 2012;32:871–9.
196. Völler H, Glatz J, Taborski U, et al. Self-management of oral anticoagulation in nonvalvular atrial fibrillation (SMAAF study). *Zeitschrift für Kardiologie* 2005;94:182–6.
197. Azarnoush K, Camilleri L, Aublet-Cuvelier B, et al. Results of the first randomized French study evaluating self-testing of the International Normalized Ratio. *J Heart Valve Dis* 2011;20:518–25.
198. Christensen TD. Self-management of oral anticoagulation therapy—methodological and clinical aspects. *Dan Med Bull* 2011;58:B4284.
199. 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.
200. Bauman ME, Black K, Bauman ML, et al. EMPoWarMENT: Edmonton pediatric warfarin self-management pilot study in children with primarily cardiac disease. *Thromb Res* 2010;126:e110–15.
201. Gardiner C, Williams K, Longair I, Mackie IJ, Machin SJ, Cohen H. A randomised control trial of patient self-management of oral anticoagulation compared with patient self-testing. *British Journal of Haematology* 2006; 132:598-603.
202. Bloomfield, HE, Krause, A, Greer, N et al. Meta-analysis: effect of patient self-testing and self-management of long-term anticoagulation on major clinical outcomes. *Ann Intern Med.* 2011; **154**: 472–482
203. Van LY, Rosendaal FR, Cannegieter SC. Prediction of hemorrhagic and thrombotic events in patients with mechanical heart valve prostheses treated with oral anticoagulants. *J Thromb Haemost* 2008; 6:451-6.

204. Siebenhofer A, Rakovac I, Kleespies C, Piso B, Didjurgeit U. Selfmanagement of oral anticoagulation reduces major outcomes in the elderly. A randomized controlled trial. *Thromb Haemost* 2008; 100:1089-98.
205. Kaatz, S, Elston-Lafata, J, and Gooldy, S. Anticoagulation therapy home and office monitoring evaluation study. *J Thromb Thrombolysis*. 2001; 12: 111
206. Sunderji R, Gin K, Shalansky K. A randomized trial of patient self-managed versus physician-managed oral anticoagulation. *Can J Cardiol* 2004; 20:1117-23.
207. Gadisseur APA, Kaptein AA, Breukink-Engbers WGM, Van Der Meer FJM, Rosendaal R. Patient self-management of oral anticoagulant care vs. management by specialized anticoagulation clinics: positive effects on quality of life. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2004; 2:584-91.
208. Sanchez R, Yanes M, Cabrera A, et al. Adaptación transcultural de un cuestionario para medir la calidad de vida de los pacientes con anticoagulación oral. *Aten Primaria* 2004;34(7):353-9.
209. Wenzel T, Mörsdorf S, Sibitz I, et al. Dimension of quality of life and self-monitoring therapy with oral anticoagulants. Still Research or Everyday Practice?. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis* 1999; 25(1):117-21.
210. Kulinna W, Ney D, Wenzel T, et al. The Effect of self-monitoring the INR on quality of anticoagulation and quality of life. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis* 1999; 25(1):123-127.
211. Dammann HG, Ferring D, Filipp SH, et al. Subjektive Lebensqualität bei Patienten mit gastrointestinaler Erkrankung *Münch Med Wochenschr* 1994; 136: 738-42.
212. McCahona D, Murraya E, Murray K, et al. Does self-management of oral anticoagulation therapy improve quality of life and anxiety?. *Family Practice* 2011; 28:134–140.
213. Wittkowsky A, Sekreta C, Nutescu E, Ansell J. Barriers to self-testing of prothrombin time: national survey of anticoagulation practitioners. *Pharmacotherapy* 2005;25:265-9.
214. Bungard TJ, Koshman SL, Tsuyuki RT. Patient preferences for ongoing warfarin management after receiving care by an anticoagulation management service. *American Journal of Health-System Pharmacy* 2008; 65:1498.
215. Money AG, Barnett J, Kuljis J, et al. Patient perceptions and expectations of an anticoagulation service: a quantitative comparison study of clinic-based testers and patient self-testers. *Scand J Caring Sci* 2015: 1-17.

216. Connock M, Stevens C, Fry-Smith A, Jowett S, Fitzmaurice D, Moore D, Song F. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of different models of managing long-term oral anticoagulation: a systematic review and economic modelling. *Health Technology Assessment* 11(38). 2007. www.hta.ac.uk.
217. Heneghan C, Perera R, Ward A, Fitzmaurice D, Meats E, Glasziou P. Assessing differential attrition in clinical trials: self-monitoring of oral anticoagulation and type II diabetes. *BMC Medical Research Methodology* 2007; 7:18.
218. Voller H, Dovifat C, Glatz J. Home management of anticoagulation. *Eur Heart J Suppl* 2001;3:Q44-Q49.
219. Fitzmaurice DA, Gardiner C, Kitchen S, Mackie I, Murray ET, Machin SJ. An evidence-based review and guidelines for patient self-testing and management of oral anticoagulation. *British Journal of Haematology* 2005;131:156-65.
220. Fitzmaurice DA, Machin SJ. Recommendations for patients undertaking self management of oral anticoagulation. *BMJ* 2001; 323:985-9.
221. Wofford JL, Wells MD, Singh S. Best strategies for patient education regarding anticoagulation with warfarin: a systematic review. *BMC Health Serv Res* 2008; 8:40.
222. Morsdorf S, Erdlenbruch W, Taborski U. Training of patients for selfmanagement of oral anticoagulant therapy: standards, patient suitability, and clinical aspects. *Semin Thromb Hemost* 1999;25:109-16.
223. Voller H, Dovifat C, Glatz J, Koertke H, Taborski U, Wegscheider K. Selfmanagement of oral anticoagulation with the IN Ratio system: impact of a structured teaching program on patients' knowledge of medical background and procedures. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2004;11:442-7.
224. Oral Anticoagulation Monitoring Study Group. Point-of-care prothrombin time measurement for professional and patient self-testing use. A multicenter clinical experience. *Am J Clin Pathol* 2001;115:280-96.
225. Kortke H, Minami K, Bairaktaris A, Wagner O, Korfer R. INR self-management following mechanical heart valve replacement. *J Thromb Thrombolysis* 2000; 9 Suppl1:S41-S45.
226. Geitona M, Hollandezos M, Souliotis K, Athanasakis K, Kyriopoulos J. Cost-minimisation analysis of oral anticoagulant therapy monitoring methods: the case for prothrombin time self-monitoring. *Hellenic J Cardiol* 2008; 49:388-96.

227. Taborski U, Wittstamm FJ, Bernardo A. Costeffectiveness of self-managed anticoagulant therapy in Germany. *Semin Thromb Hemost* 1999; 25:103-7.
228. Lafata JE, Martin SA, Kaatz S, Ward RE. Anticoagulation clinics and patient self-testing for patients on chronic warfarin therapy: A cost-effectiveness analysis. *JThromb Thrombolysis* 2000; 9 Suppl 1:S13-9.:S13-S19.
229. Jowett S, Bryan S, Murray E, et al. Patient selfmanagement of anticoagulation therapy: a trial-based cost-effectiveness analysis. *Br J Haematol* 2006;134:632-9.
230. LH Rasmussen, J Jespersen, AMB Munster, J Godtfredsen, S Husted, JF Lassen, TD Christensen, HK Pilegaard, J Sorensen, Olsen J. Self-monitoring of oral anticoagulation therapy – a commented foreign Health Technology Assessment. The Danish Board of Health 2009.
231. Belgian Health Care Knowledge Centre. Use of point-of-care devices in patients with oral anticoagulation: a Health Technology Assessment. 2009 Available from: https://kce.fgov.be/sites/default/files/page_documents/d20091027349.pdf
232. Health Quality Ontario. Point-of-care international normalized ratio (INR) monitoring devices for patients on long-term oral anticoagulation therapy: an evidence-based analysis. *Ont Health Technol Assess Ser.* 2009;9(12):1-114.
233. Gerkens S, Gailly J, Obyn C, Devriese S, Cleemput I. Economic evaluation of the use of point-of-care devices in patients with long term oral anticoagulation. *J Thromb Thrombolysis.*2012;34(3):300-9.
234. Health Services Research & Effectiveness Unit. National Health Service. Quality Improvement Scotland. Report of evidence-based assessments from Scottish Health Technologies Group. Edinburgo: National Health Service. Quality Improvement Scotland; 2009. Report no HSRE/SHTG/EBA Report/2009/003A.
235. Regier DA, Sunderji R, Lynd LD, et al. Cost-effectiveness of self-managed versus physician managed oral anticoagulation therapy. *CMAJ* 2006; 174:1847-52.
236. Claes N, Moeremans K, Frank B, et al. Estimating the cost-effectiveness of quality –improving interventions in oral anticoagulation management within general practice. *Value Health* 2006; 9: 369-76.

237. Sola Morales O, Elorza J. Coagulómetros portátiles: revisión de la evidencia científica y evaluación económica de su uso en el autocontrol del tratamiento anticoagulante oral. *Agència d'Avaluació de Tecnologies i Recerca Mèdiques*;2003.
238. Brosa M, Souto JC, Fontcuberta J, et al. Análisis coste-efectividad del autocontrol (AC) del tratamiento anticoagulante oral (TAO) en España. XXVIII Jornadas de Economía de la Salud. Salamanca, mayo de 2008.
239. Carles M, Brosa M, Souto JC, et al. Cost-effectiveness analysis of dabigatran and anticoagulation monitoring strategies of vitamin K antagonist. *BMC Health Services Research* 2015. 15: 289.
240. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365(10):883-91. doi: 10.1056/NEJMoa1009638[published Online First: Epub Date]].
241. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361(12):1139-51. doi: 10.1056/NEJMoa0905561[published Online First: Epub Date]].
242. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365(11):981-92. doi: 10.1056/NEJMoa1107039[published Online First: Epub Date]].
243. Wallentin L, Yusuf S, Ezekowitz M. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin at different levels of international normalised ratio control for stroke prevention in atrial fibrillation: an analysis of the RE-LY trial. *Lancet* 2010;376(9745): 975-983.
244. Kyrle PA, Eichinger S. Vitamin K antagonists: self-determination by self-monitoring? *Lancet* 2012. 379: 292–293.
245. Siebenhofer A, Jeitler K, Rakovac I. Effect of patient self-testing and self-management of long-term anticoagulation on major clinical outcomes. *Ann Intern Med* 2011.155: 336; author reply 336–337.
246. Anaya P, Moliterno DJ. Patient, heal thyself: the ongoing evolution of patient self-directed care and hand-held technology. *Ann Intern Med* 2011.154: 500–501.
247. Li Wan Po A (2012) Self-monitoring of anticoagulation. *Lancet* 2012. 379: 1788–1789; author reply 1789.

248. Levi M, Hovingh GK, Cannegieter SC, Vermeulen M, Buller HR, et al. Bleeding in patients receiving vitamin K antagonists who would have been excluded from trials on which the indication for anticoagulation was based. *Blood* 2008.111: 4471–4476.
249. Van Walraven C, Jennings A, Oake N, Fergusson D, Forster AJ (2006) Effect of study setting on anticoagulation control: a systematic review and metaregression. *Chest* 2006. 129: 1155–1166.
250. Criterios y recomendaciones generales para el uso de nuevos anticoagulantes orales (NACO) en la prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular. Informe de posicionamiento terapéutico. UT/V4/23122013. Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad.
251. Douketis JD, Singh D. Self-monitoring and self-dosing of oral anticoagulation improves survival. *Evid Based Cardiovasc Med* 2006.10: 124–126.
252. Adam SS, McDuffie JR, Ortel TL, Williams JW Jr. Comparative effectiveness of warfarin and new oral anticoagulants for the management of atrial fibrillation and venous thromboembolism: a systematic review. *Ann Intern Med* 2012.157: 796–807.
253. Schulman S, Crowther MA .How I treat with anticoagulants in 2012: new and old anticoagulants, and when and how to switch. *Blood* 2012. 119: 3016–3023.
254. Nilson H, Grove EL, Larsen et al. Sex differences in treatment quality of self-managed oral anticoagulant therapy: 6900 patients –years of follow-up. *PLoS ONE* 2014. 9(11): e 113627.
255. Heneghan CJ, Garcia- Alamino JM, Spencer EA, et al. Self-monitoring and self-management of oral anticoagulation. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 7. Art. No.: CD003839.DOI: 10.1002/14651858.CD003839.pub3.
256. Apostolakis, S; Sullivan, RM; Olshansky, B; Lip, GY (Nov 2013). "Factors affecting quality of anticoagulation control among patients with atrial fibrillation on warfarin: the SAME-TT₂R₂ score". *Chest* 2013. 144 (5): 1555–63. doi:10.1378/chest.13-0054.
257. Roldán, Vanessa "The SAME-TT₂R₂ Score Predicts Poor Anticoagulation Control in AF Patients: A Prospective "Real-World" Inception Cohort Study". *Am J Med* 2015. 128: 1237–43.

Anexo I. Términos relacionados con la validación de métodos analíticos

Precisión (*Grado de reproducibilidad*): Es el grado de dispersión del conjunto de valores obtenidos de mediciones repetidas de una magnitud o la cercanía de agrupación entre un grupo de resultados. Se describe en términos generales como aceptable y pobre.

El término precisión puede ser reemplazado por los términos *repetitividad* y *reproducibilidad*. Repetitividad es la coincidencia entre los resultados de medidas consecutivas (en la misma serie de mediciones) y la reproducibilidad la coincidencia entre los resultados de mediciones discontinuas de INR llevadas a cabo bajo condiciones de medición cambiantes en el tiempo. La *reproducibilidad* es una medida de la imprecisión que puede ser intradiaria, interdiaria y total.

Exactitud (*Grado de veracidad o concordancia*): Es la cercanía de una medición al valor verdadero. Debe medirse como la cercanía entre el valor medido en una serie de medidas y su valor de referencia aceptado, expresado como sesgo, que es la diferencia observada y el «real». El valor recomendado para los coagulómetros portátiles es $\leq 0,3$ respecto al método de referencia.

La exactitud que podríamos expresar como la minuciosidad de la concordancia entre los resultados de una medida y el valor real. Puede dividirse en:

- Exactitud analítica: ¿El test da el mismo resultado puramente numérico que el “gold standard”?
- Exactitud diagnóstica: ¿El test proporciona información exacta acerca del diagnóstico, pronóstico, riesgo de la enfermedad y otros temas clínicos como el “gold standard”?

En Estados Unidos, los requerimientos para considerar aceptable la calidad analítica se expresan como <<proficiency testing criteria>>, y la Ley Federal norteamericana utiliza la Clinical Laboratory Improvement Act (CLIA) para estos límites de error máximo, que, en el caso del TP, se estima en un 15% de desviación. La diferencia recomendada por la OMS (Organización Mundial de la Salud) como límite de diferencia aceptable entre el resultado obtenido y el <<real>> es de un 10%. Para la la European Concerted Action on Anticoagulation (ECAA), este límite podría aumentarse a un 15% por tener más relevancia clínica.

Inexactitud o error analítico sistemático Es la diferencia numérica entre el valor promedio de un conjunto de repeticiones y el valor verdadero. Indica en cuanto se diferencia las mediciones realizadas del valor real.

Imprecisión Es termino recíproco de precisión, se expresa como “desviación estándar”, “coeficiente de variación (CV) o “variabilidad”. La variabilidad analítica de los coagulómetros portátiles se recomienda que sea inferior a 3%

La comparabilidad revela la magnitud de las diferencias obtenidas en los resultados de una misma muestra en diferentes analizadores o sistemas. La comparabilidad de los coagulómetros portátiles se mide evaluando si mediciones de muestras venosas en paralelo en un coagulómetro automatizado «de referencia» (con una tromboplastina trazable con el estándar

de la OMS) concuerdan con los valores del monitor portátil. Los datos del método de referencia y del monitor deben incluirse en un análisis de regresión, y la pendiente debe situarse entre 0,95 y 1,05, con un punto de corte de $\pm 0,1$.

El arrastre, identifica si una determinación previa puede influir en la subsiguiente, usualmente es producido por contaminación de los sistemas de carga de muestra o reactivos

Interferencia es un término empleado en un amplio sentido, para designar el efecto que ejerce una sustancia, distinta a la que estamos midiendo, en la determinación de la concentración o actividad del analítico

La linealidad es la capacidad del método analítico para obtener resultados linealmente proporcionales entre la concentración del analítico y su respuesta. Evalúa los márgenes en que puede emplearse el instrumento sin perder su precisión y exactitud. Se determina evaluando si existen diferencias entre el valor observado y el esperado al realizar la dilución de las muestras, motivo por el cual esta evaluación es inviable en el caso de los coagulómetros portátiles. El intervalo de medición mínimo conservando la linealidad que establece la norma ISO 17593:2007 es de 1,0-6,0 (información sobre la normativa punto 1.d.4)

Límite de detección es el valor más bajo de capacidad de la técnica para identificar el parámetro, se establece en 1,0, para los coagulómetros portátiles, siguiendo indicaciones de la norma ISO 17593:2007.

Anexo II. Características de los estudios incluidos en la revisión bibliográfica

AUTOR	MODELO DE CONTROL	DURACION (meses)	Pacientes		Edad media (rango) AC/CH	COAGULOMETRO	CONTROL HABITUAL(CH)	INDICACION CLINICA				TIPO DE FARMACO
			AC/AA	CH				%FA	%SVM	%ETV	%OTRAS	
Azarnoush 2011	AA	12.3	103	103	55.1/57.5	ChS INR r	MAP/MAE		100			Fluindiona Acenocumarol
Bauman 2010	AC	12	14/14	-	10(1-19)	ChS	AA+MAE		50			Warfarina
Christensen 2006	AC	6	50	50	NR(adulto)	ChS	MAE(7%) MAP(93%)	24	35	8	33	Warfarina Fenprocumon
Christensen 2011	AA	10.8	91	49	62.5/66 (21-86)	ChXS	MAE	54	13.4	17	25.6	Warfarina
Cromecke 2000	AC	6	50	50	42 (22-71)	ChS	MAE		46	30	24	Acenocumarol Fenprocumon
Eitz 2008	AC	24	470	295	56.4/62.4	ChS	MAP		100			Warfarina
Fitzmaurice 2002	AC	6	23	26	63/69	ChS	MAP	55	NR	NR	NR	Warfarina
Fitzmaurice 2005	AC	12	337	280	65(18-87)	ChS	MAE	NR	NR	NR	NR	Warfarina
Gadiseur 2003	AC AA	6.1	47/52	221	54.3/59 (21-75)	ChS	MAE	21	19	20	39	Acenocumarol Fenprocumon
Gardiner 2005	AA	6	44	40	57.9/58.4 (26-83)	ChS	MAE	27	30	29	14	Warfarina
Gardiner 2006	AC	6	55/49	-	59/60.9 (22-88)	ChS	AA	40	23	19	17	Warfarina
Hemkens 2008	AC	3.5	16		65.8	ChS INRr	MAE	38		31	31	Fenprocumon
Horstkotte 1996	AC	9.1	75	75	NR	ChS	MP		100			NR
Khan 2004	AA	6	44	41	71/75 (65-91)	ChS	MAE	100				Warfarina
Koertke 2001	AC	24	579	576	62.5	ChP	MAP		100			NR
Matchar 2010	AA	36	1465	1457	66.6/67.4 (23-99)	PrT	MAE	77	23			Warfarina
Menéndez 2005	AC	12	368	369	64.5/65.5	ChS	MAE	50	37	12		Acenocumarol
Rasmussen 2012	AC	28	37	17	69/69	ChS	MAE	NR	NR	NR	NR	Warfarina
Ryan 2009	AA	6	72	60	58.7 (16-91)	ChXS	MAE	33	37	22	8	Warfarina
Sawiki 1999	AC	6	90	89	55	Ch	MAP MAE	5	85			Fenprocumon
Sidhu 2001	AC	24	51	49	61(32-85)	Ch	MAP MAE		100			Warfarina
Siebenhofer 2008	AC	36	99	96	69/69	ChS	MAP MAE	46	16	29	9	Fenprocumon Acenocumarol
Soliman 2009	AC	12	29	29	56.3/55.7	Ch	MAE		100			NR
Sunderji 2004	AC	8	70	70	57.6/62.3 (20-85)	PrT	MAP	34	59	5	2	Warfarina
Verret 2012	AC	4	58	56	58.4/57	ChXS	MAE	51	42		7	Warfarina
Voller 2005	AC	5	101	101	64.3(9.2)	Ch	MAP	100				NR

AC: Autocontrol. AA: Autoanálisis. CH: Control habitual. FA: Fibrilacion auricular. SVM: Sustitucion Valvular Mecánica. ChS: CoaguChek S. INRr: INR ratio. Ch XS: CoaguChek XS. ChP: CoaguChek Plus. PrT: ProTime. MAP: Medico de Atención Primaria. MAE: Medico de Atención Especializada. NR: No referido.

Anexo III. Resultado de TRT de los principales estudios

Fuente	7 días		30 días		90 días		6 meses		1 año	
	AC/AA Media (DS)	CH Media (DS)								
Cromheecke Holanda					57.8 (14.5)	47.8 (18.6)				
Kortke Alemania	49.2 (42.9)	56.9 (41.3)	71.2 (28.7)	55.7 (35.5)	78.2 (22.0)	59.6 (32.5)	80.9 (20.0)	60.6 (31.2)	83.0 (18.6)	61.7 (30.8)
MenéndezJándula España	66.7(37.4)	62.5 (44.7)	66.2 (26.7)	68.2 (36.2)	66.2 (18.6)	68.5 (27.2)	68.0 (16.0)	69.0 (22.3)	67.9 (14.0)	68.8 (20.0)
Fitzmaurice Reino Unido	66.6 (40.4)	53.2 (45.3)	69.7 (32.2)	63.9 (36.8)	70.7 (25.1)	63.6 (31.7)	71.0 (23.0)	63.4 (28.8)	71.7 (22.0)	63.8 (28.4)
Christensen Dinamarca	80.2 (24.3)	61.7 (44.1)	78.3 (24.6)	71.2 (33.7)	77.5 (20.6)	67.7 (30.9)	75.5 (18.9)	67.3 (24.5)	75.5 (18.9)	67.4 (24.2)
Siebenhorfer Austria	43.6 (43.5)	52.9 (44.0)	51.0 (36.6)	61.5 (35.8)	53.6 (26.2)	63.3 (29.7)	57.4 (24.5)	65.0 (26.5)	61.3 (19.9)	64.5 (21.1)
Matchar EEUU	63.3 (21.7)	52.3 (25.1)	63.5 (16.0)	53.0 (20.3)	64.1 (14.6)	55.1 (19.9)	65.1 (14.1)	57.7 (19.9)	67.2 (14.0)	61.0 (20.1)
Kaatz EEUU	59.7 (40.0)	61.1(41.6)	56.6 (28.7)	66.9 (32.1)	62.9 (21.6)	70.0 (25.3)	64.7 (19.6)	71.6 (19.9)	65.9 (17.4)	70.8 (17.6)

AA: Autoanálisis; AC: Autocontrol; CH: Control habitual o rutinario; DS: Desviación estándar.

Anexo IV. Evolución del TRT en función de la indicación

		N	Media	DT	IC para la media al 95%		Mínimo	Máximo	P
TTR30	SV	130	65,46	25,31	61,07	69,85	6,40	100,00	
	FA	189	68,34	25,53	64,68	72,00	,00	100,00	
	TVYA	61	67,81	26,28	61,08	74,54	,00	100,00	
	OTRAS	90	63,28	28,25	57,36	69,20	1,80	100,00	
	Total	470	66,51	26,10	64,14	68,87	,00	100,00	,446
TTR90	SV	130	64,67 ¹	18,77	61,41	67,92	13,00	100,00	
	FA	185	72,03 ¹	16,93	69,58	74,49	16,60	100,00	
	TVYA	59	71,76	16,48	67,47	76,06	28,20	96,50	
	OTRAS	90	69,31	18,99	65,33	73,29	19,00	100,00	
	Total	464	69,41	18,03	67,76	71,05	13,00	100,00	,003
TTR180	SV	128	65,85 ²	14,05	63,40	68,31	25,00	92,50	
	FA	180	72,73 ²	13,44	70,75	74,70	20,30	100,00	
	TVYA	60	70,94	12,97	67,59	74,29	42,50	93,50	
	OTRAS	85	70,98	13,76	68,02	73,95	33,00	97,00	
	Total	453	70,22	13,86	68,94	71,50	20,30	100,00	,000
TTR365	SV	124	66,62 ³	12,45	64,40	68,83	24,00	89,10	
	FA	166	73,30 ³	12,38	71,41	75,20	21,10	98,60	
	TVYA	54	70,34	10,04	67,60	73,08	43,30	88,10	
	OTRAS	82	71,52 ⁴	10,29	69,26	73,79	37,70	93,10	
	Total	426	70,64	12,03	69,49	71,78	21,10	98,60	,000

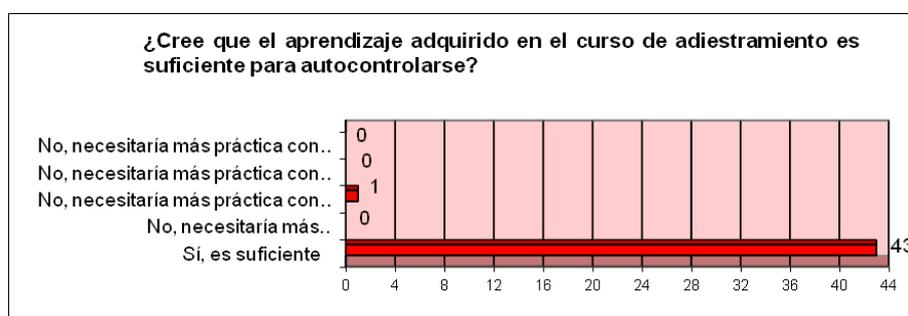
SV: Sustitución valvular; FA: Fibrilación auricular, TVYA: Trombosis venosas y arteriales
DT: Desviación Típica; IC: Intervalo de Confianza

Anexo V. Encuesta de satisfacción del paciente en Autocontrol. Servicio de Hematología. Hospital San Jorge (Huesca)

Camino MJ, Cebollero ML, Bolea C, Borrel M. Creación de una Unidad de educación en el autocontrol del TAO. Rev ROL Enf 2012; 35(4):268-274.

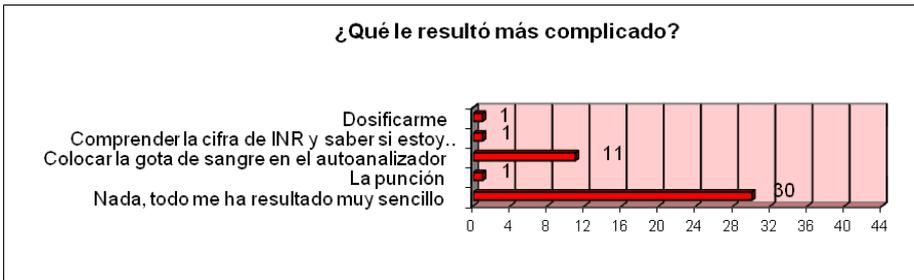
1.- ¿Cree que el aprendizaje adquirido en el curso de adiestramiento es suficiente para autocontrolarse? (elija varias opciones si lo desea)

	Total	Hombres				Total H.	Mujeres				Total M.
Sí, es suficiente	43	2	4	18	7	31		3	7	2	12
No, necesitaría más conocimientos teóricos	0										
No, necesitaría más práctica con la punción	1									1	1
No, necesitaría más práctica con el coagulómetro	0										
No, necesitaría más práctica con la dosificación	0										
		> 30	30 - 45	46 - 60	61 - 75		> 30	30 - 45	46 - 60	61 - 75	



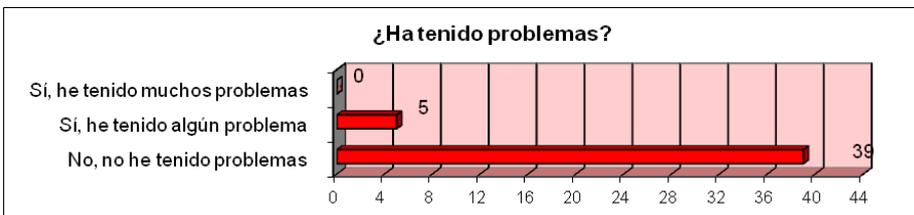
2.- ¿Qué le resultó más complicado? (elija varias opciones si lo desea)

	Total	Hombres				Total H.	Mujeres				Total M.
Nada, todo me ha resultado muy sencillo	30	1	3	15	6	25		1	2	2	5
La punción	1							1			1
Colocar la gota de sangre en el autoanalizador	11	1	1	3	1	6		2	2	1	5
Comprender la cifra de INR y saber si estoy en rango	1							1			1
Dosificarme	1							1			1
		> 30	30 - 45	46 - 60	61 - 75		> 30	30 - 45	46 - 60	61 - 75	



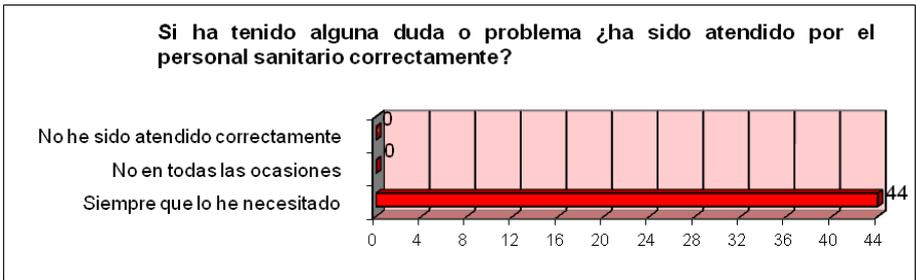
3.- ¿Ha tenido problemas?

	Total	Hombres				Total H.	Mujeres			Total M.
No, no he tenido problemas	39	2	3	17	6	28	3	5	3	11
Sí, he tenido algún problema	5		1	1	1	3		2		2
Sí, he tenido muchos problemas	0									
		> 30	30 - 45	46 - 60	61 - 75		> 30	30 - 45	46 - 60	61 - 75



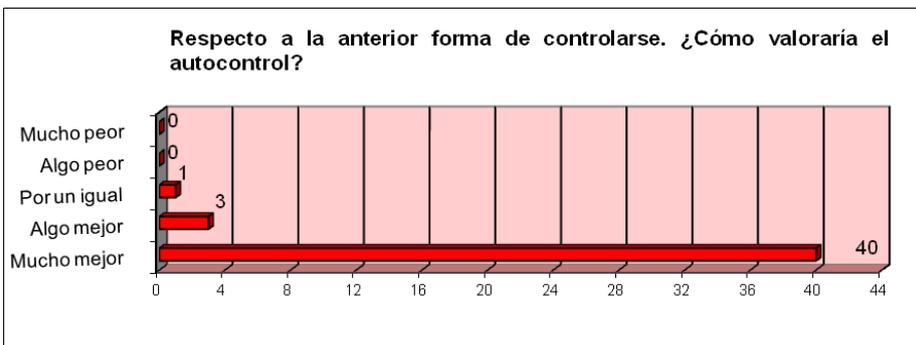
4.- Si ha tenido alguna duda o problema ¿ha sido atendido por el personal sanitario correctamente?

	Total	Hombres				Total H.	Mujeres			Total M.
Siempre que lo he necesitado	44	2	4	18	7	31	3	7	3	13
No en todas las ocasiones	0									
No he sido atendido correctamente	0									
		> 30	30 - 45	46 - 60	61 - 75		> 30	30 - 45	46 - 60	61 - 75



5.- Respecto a la anterior forma de controlarse. ¿Cómo valoraría el autocontrol?

	Total	Hombres				Total H.	Mujeres				Total M.
Mucho mejor	40	2	4	16	6	28	3	6	3	12	
Algo mejor	3			2		2		1		1	
Por un igual	1				1	1					
Algo peor	0										
Mucho peor	0										
		> 30	30 - 45	46 - 60	61 - 75		> 30	30 - 45	46 - 60	61 - 75	



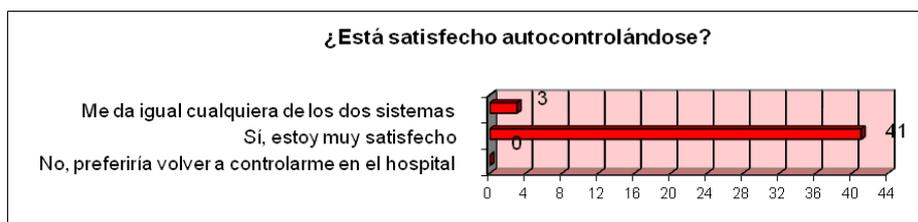
6.- Si ha contestado que está más satisfecho con el autocontrol ¿qué ventajas cree que tiene? (elijá varias opciones si lo desea)

	Total	Hombres				Total H.	Mujeres				Total M.
No tengo que acudir al hospital	29	2	4	10	4	20		3	4	2	9
Es menos doloroso	2		1	1		2					
Me da más seguridad al controlarme todas las semanas	28	1	2	12	5	20		2	4	2	8
		> 30	30 - 45	46 - 60	61 - 75		> 30	30 - 45	46 - 60	61 - 75	



7.- ¿Está satisfecho autocontrolándose?

	Total	Hombres				Total H.	Mujeres				Total M.
No, preferiría volver a controlarme en el hospital	0										
Sí, estoy muy satisfecho	41	2	4	18	5	29		3	6	3	12
Me da igual cualquiera de los dos sistemas	3				2	2			1		1
		> 30	30 - 45	46 - 60	61 - 75		> 30	30 - 45	46 - 60	61 - 75	



8.- ¿Cómo calificaría su experiencia con el autocontrol?

	Total	Hombres				Total H.	Mujeres				Total M.
Excelente	35	2	3	14	7	26	2	6	1	9	
Buena	9		1	4		5	1	1	2	4	
Regular	0										
Mala	0										
Muy mala	0										
		> 30	30 - 45	46 - 60	61 - 75		> 30	30 - 45	46 - 60	61 - 75	

