

Artículo original

Carga y coste del mal control de la anticoagulación con antagonistas de la vitamina K en pacientes con fibrilación auricular no valvular en España

Vivencio Barrios^{a,*}, Sergio Cinza-Sanjurjo^b, Olga Gavín^c, Isabel Egocheaga^d, Ramón Burgos-Pol^e, Javier Soto^f, Carlos Polanco^g, Jorge Suárez^g y Miguel Ángel Casado^e^a Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Universidad de Alcalá, Madrid, España^b Centro de Salud Porto do Son, Área Sanitaria de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, A Coruña, España^c Servicio de Hematología, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza, España^d Centro de Salud Isla de Oza, Madrid, España^e Pharmacoeconomics & Outcomes Research Iberia (PORIB), Madrid, España^f Farmacoeconomía e Investigación de Resultados, Pfizer S.L.U., Madrid, España^g Health Economics and Outcomes Research, Bristol-Myers Squibb, Madrid, España

Historia del artículo:

Recibido el 20 de noviembre de 2019

Aceptado el 5 de junio de 2020

On-line el 18 de julio de 2020

Palabras clave:

Fibrilación auricular
Antagonistas de la vitamina K
Calidad de la anticoagulación
Eventos clínicos
Evaluación económica
España

RESUMEN

Introducción y objetivos: El objetivo del análisis es evaluar la carga y el coste de las complicaciones del mal control de la anticoagulación en pacientes con fibrilación auricular no valvular (FANV) tratados con antagonistas de la vitamina K (AVK) en España.**Métodos:** Un modelo analítico estimó las diferencias anuales en ictus isquémico, hemorragia grave, muertes, costes y años potenciales de vida perdidos en pacientes con mal control (tiempo en rango terapéutico < 65%) y control adecuado de la anticoagulación (tiempo en rango terapéutico ≥ 65%) con un horizonte temporal de 1 año. La información de la población diana (pacientes de edad ≥ 65 años), las tasas de eventos y los costes se obtuvieron de fuentes nacionales. Se incluyeron costes directos en euros (2018) en la perspectiva del Sistema Nacional de Salud (SNS) y costes directos e indirectos en la perspectiva social. Se realizó un análisis de sensibilidad con datos *post-hoc* de los estudios SPORTIF III/V.**Resultados:** Se analizó una cohorte hipotética de 594.855 pacientes, el 48,3% de ellos con mal control de la anticoagulación, con un aumento de 2.321 ictus isquémicos, 2.236 hemorragias graves y 14.463 muertes, y un coste incremental anual de 29.578.306 euros desde la perspectiva del SNS y 75.737.451 euros desde la perspectiva social. El impacto anual de la mortalidad fue de 170.502 años potenciales de vida perdidos. Los resultados del análisis de sensibilidad muestran que el coste anual alcanzaría los 97.787.873 euros desde la perspectiva social.**Conclusiones:** El mal control de la anticoagulación con AVK conlleva un gran impacto en pérdida de salud y aumento del gasto del SNS.

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

Cost and burden of poor anticoagulation control with vitamin K antagonists in patients with nonvalvular atrial fibrillation in Spain

ABSTRACT

Introduction and objectives: The aim of this analysis was to evaluate the burden and cost of complications due to poor anticoagulation control in patients with nonvalvular atrial fibrillation (NVAf) treated with vitamin K antagonists (VKA) in Spain.**Methods:** An analytical model was used to estimate annual differences in ischemic stroke, major bleeding, deaths, costs, and potential years of life lost between patients with poor anticoagulation control (time in therapeutic range < 65%) and adequate control (time in therapeutic range ≥ 65%) with a 1-year time horizon. Information on the target population (patients ≥ 65 years), event rates, and costs were obtained from national sources. Direct costs in euros (2018) were included from the perspective of the national health system (NHS) and direct and indirect costs from the societal perspective. A sensitivity analysis was performed with post-hoc data from the SPORTIF III/V trials.**Results:** We analyzed a hypothetical cohort of 594 855 patients, 48.3% with poor anticoagulation control, with an increase of 2321 ischemic strokes, 2236 major bleeding events and 14 463 deaths, and an annual incremental cost between €29 578 306 from the NHS perspective and €75 737 451 from the societal

Keywords:

Atrial fibrillation
Vitamin K antagonists
Anticoagulation quality
Clinical events
Economic evaluation
Spain* Autor para correspondencia: Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Ctra. de Colmenar Km 9,100, 28034 Madrid, España.
Correo electrónico: vivenciobarrios@gmail.com (V. Barrios).

perspective. The annual impact of mortality was 170 502 potential years of life lost. The results of the sensitivity analysis showed that the annual cost would reach €97 787 873 from the societal perspective. **Conclusions:** Poor anticoagulation control with AVK has a strong impact on loss of health and on increased spending for the NHS.

Full English text available from: www.revespcardiol.org/en

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

Abreviaturas

APVP: años potenciales de vida perdidos
 AVK: antagonistas de la vitamina K
 FANV: fibrilación auricular no valvular
 INR: razón internacional normalizada
 SNS: Sistema Nacional de Salud
 TRT: tiempo en rango terapéutico

INTRODUCCIÓN

Los anticoagulantes orales son el tratamiento de elección para la prevención de los accidentes cerebrovasculares y de la mortalidad en pacientes con fibrilación auricular no valvular (FANV) que están en un riesgo tromboembólico significativo según la escala CHA₂DS₂-VASc¹. Los antagonistas de la vitamina K (AVK), pese a reducir hasta un 64% el riesgo de ictus frente a placebo², requieren una exhaustiva monitorización periódica con frecuentes ajustes de dosis debido a su estrecho margen terapéutico. Así, hay sólida evidencia de que los pacientes con un mal control del nivel de anticoagulación a lo largo del tratamiento (tiempo en rango terapéutico [TRT] < 65% según el método de Rosendaal), tienen mayor riesgo de ictus, complicaciones hemorrágicas o muerte³⁻⁶ que aquellos con control adecuado.

En España, la prevalencia de la FANV se sitúa alrededor del 4,4% en las personas de edad ≥ 40 años y aumenta progresivamente con la edad hasta alcanzar el 17,7% en los mayores de 80 años⁷. Según los datos del registro europeo de eventos tromboembólicos PREFER de 2014, alrededor del 80% de los pacientes con FANV en España están en tratamiento con AVK⁸, aunque en los últimos años este porcentaje es menor, con la utilización de los nuevos anticoagulantes de acción directa.

Las publicaciones que han evaluado el control de la anticoagulación en pacientes con FANV han identificado un elevado número de pacientes con mal control, con prevalencias entre el 39,4 y el 57,2% (TRT < 65% según método de Rosendaal)^{9,10}, lo que conlleva mayor riesgo de ictus, complicaciones hemorrágicas y mortalidad por cualquier causa¹¹. Desde el punto de vista económico, los estudios CONOCES¹² y CODICE¹³ han permitido conocer el elevado coste de las complicaciones de la FANV (ictus, ictus hemorrágico, infarto cerebral cardioembólico agudo o hemorragia mayor). Pese a disponerse de estudios españoles con datos de la situación de los pacientes con FANV tratados con AVK en la práctica real, y el coste de sus complicaciones, no se dispone de información acerca del potencial impacto socioeconómico del mal control de la anticoagulación en pacientes tratados con AVK en nuestro Sistema Nacional de Salud (SNS).

El objetivo de este trabajo es evaluar el coste y la carga de los eventos clínicos que se pueden producir como consecuencia del mal control de la anticoagulación, determinada por el TRT según el método de Rosendaal, en pacientes con FANV tratados con AVK para el SNS en España.

MÉTODOS

Tipo de análisis

Se realizó un análisis de coste-consecuencia, a través de un modelo analítico en Microsoft Excel 2013, para calcular los resultados en la salud (consecuencias clínicas) y los costes generados en pacientes con FANV tratados con AVK según la calidad del control de la anticoagulación (figura 1). Los resultados se expresan como la diferencia absoluta de eventos y costes de pacientes con mal control (TRT < 65%) frente a los que presentan un control adecuado de la anticoagulación (TRT ≥ 65%). El análisis se realizó utilizando la perspectiva del SNS y de la sociedad, con un horizonte temporal de 1 año.

Población diana

Los pacientes de edad ≥ 65 años con FANV tratados con AVK en España constituyeron la población diana del estudio. Se consultó información del Instituto Nacional de Estadística (INE)¹⁴ para determinar la población de edad ≥ 65 años, y se aplicó la prevalencia de FA por franjas de edad del estudio OFRECE⁷ y la proporción de pacientes con FANV y CHADS₂ ≥ 2 tratados con AVK del estudio VAL-FAAP¹⁵.

Dado que el grado del control de la anticoagulación es un factor determinante para la prescripción de anticoagulantes orales de acción directa en el SNS, se llevó a cabo una revisión estructurada de la literatura para localizar estudios epidemiológicos de la calidad de la anticoagulación y tasas de eventos según el control de la anticoagulación en España. Los estudios se seleccionaron según el TRT por el método Rosendaal, y se consideró un TRT < 65% para los pacientes con mal control y un TRT ≥ 65% para aquellos con un control adecuado¹⁶.

Las características de la cohorte (edad, sexo, riesgo cardioembólico y hemorrágico según escalas CHADS₂, CHA₂DS₂-VASc y HAS-BLED), y el porcentaje de pacientes con mal control y control adecuado se obtuvieron del promedio simple de los valores de las referencias de la búsqueda^{9,10,17-24}. Los valores extremos (menor y mayor) del control de la anticoagulación se utilizaron como intervalo de valores de los resultados de eventos clínicos y costes^{9,10} (tabla 1), para evaluar la variabilidad de los resultados. Los datos de los estudios considerados y las características de la cohorte (edad, sexo, riesgo cardioembólico y riesgo hemorrágico) pueden consultarse en la [tabla 1 del material adicional](#).

Resultados en salud

Los eventos clínicos del análisis fueron ictus, hemorragia mayor y mortalidad por cualquier causa. Las tasas de eventos clínicos derivadas del mal control del nivel de anticoagulación se extrajeron de un estudio unicéntrico publicado en España¹¹, utilizando un valor de TRT del 65% según el método de Rosendaal como umbral entre buen y mal control (tabla 1).

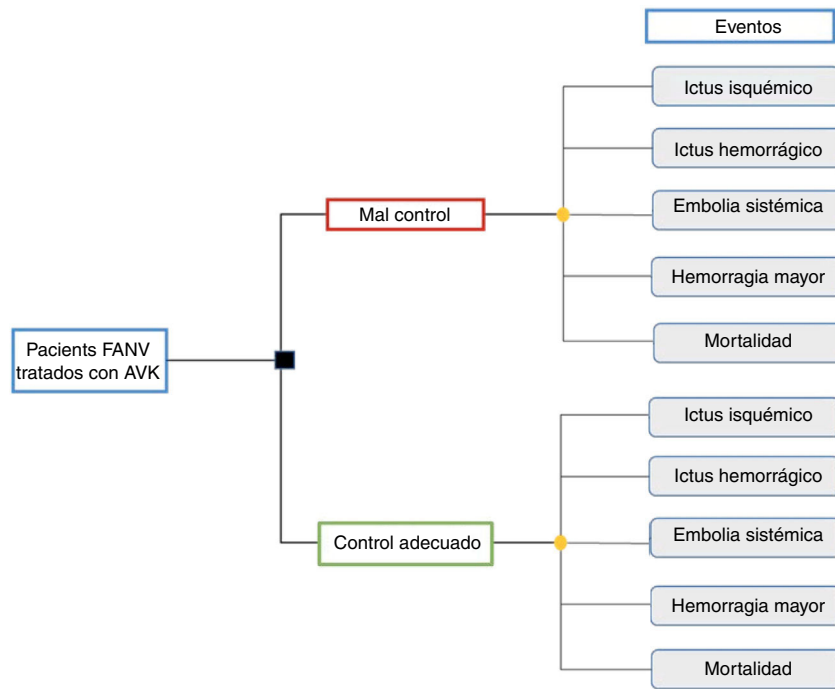


Figura 1. Representación esquemática del modelo. AVK: antagonistas de la vitamina K; FANV: fibrilación auricular no valvular.

Tabla 1

Determinación de la población diana y tasas de eventos

Determinación de la población diana					
<i>Prevalencia de la FA desagregada por franjas etarias^a</i>					
Edad	Valor	Referencia			
65-69 años	4,60%	Estudio OFRECE ⁷			
70-74 años	9,30%	Estudio OFRECE ⁷			
75-79 años	9,30%	Estudio OFRECE ⁷			
80-84 años	17,70%	Estudio OFRECE ⁷			
> 85 años	17,70%	Estudio OFRECE ⁷			
<i>Proporción de pacientes con FANV CHADS₂ ≥ 2 en tratamiento con AVK^b</i>					
	68%	Estudio ValFAAP ¹⁵			
<i>Control de la coagulación en función del TRT en España^c</i>					
	Mal control	Control adecuado	Referencia		
	48,26%	51,74%	Valor medio ^d		
Menor valor prevalencia mal control	39,40%	60,60%	Estudio PAULA ⁹		
Mayor valor prevalencia mal control	57,20%	42,80%	Estudio ESPARTA ¹⁰		
Tasas de eventos					
	Mal control	Control adecuado	Referencia		
	CB ^e	AS ^e	CB ^e	AS ^e	
Ictus isquémico	2,02%	1,84%	1,13%	1,02%	CB ¹¹ ; AS ³
Ictus hemorrágico	ND	0,20%	ND	0,06%	CB ¹¹ ; AS ³
Embolia sistémica	ND	0,07%	ND	0,00%	CB ¹¹ ; AS ³
Hemorragia mayor	3,03%	3,85%	2,10%	1,58%	CB ¹¹ ; AS ³
Mortalidad por cualquier causa	11,62%	4,20%	6,14%	1,69%	CB ¹¹ ; AS ³

AS: análisis de sensibilidad; AVK: antagonistas de la vitamina K; CB: caso base; FA: fibrilación auricular; FANV: fibrilación auricular no valvular; INR: *international normalized ratio*; ND: dato no disponible; TRT: tiempo en rango terapéutico.

Mal control con INR < 60% y control adecuado con INR > 75%.

^a Se asumió la misma prevalencia para las franjas etarias cada 10 años del estudio OFRECE.

^b Se consideró a la población de pacientes tratados con anticoagulantes orales y con tratamiento combinado de anticoagulantes orales y antiagregantes plaquetarios.

^c Mal control expresado como TRT < 65% y control adecuado expresado como TRT ≥ 65%.

^d Véase la tabla 1 del material adicional.

^e Mal control con un INR < 60% y control adecuado con un INR > 75%.

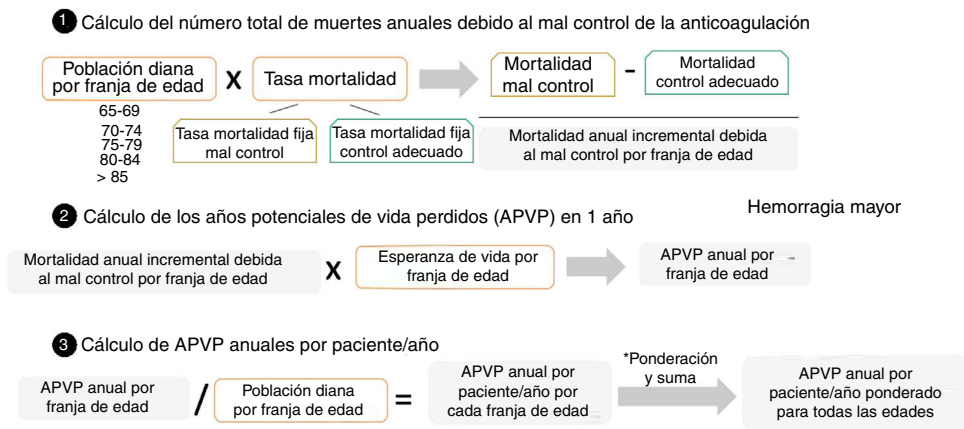


Figura 2. Cálculo de los años potenciales de vida perdidos. APVP: años potenciales de vida perdidos. *Ponderación en función del peso de cada franja etaria. Una vez aplicado el ajuste por edad, se suman los APVP/paciente/año de las distintas franjas de edad.

Además, se realizó un análisis de sensibilidad con las tasas de eventos (ictus isquémico, ictus hemorrágico, embolia sistémica, hemorragia mayor y mortalidad por cualquier causa) de un análisis *post hoc* de los ensayos clínicos multicéntricos SPORTIF III/V, considerándose pacientes con mal control a aquellos con TRT < 60% y pacientes bien controlados a aquellos con TRT > 75%³.

Impacto de la mortalidad: años potenciales de vida perdidos

Las muertes por cualquier causa en los grupos de comparación se midieron en años potenciales de vida perdidos (APVP). Para ello, se aplicó la tasa de mortalidad a la población de edad ≥ 65 años con FANV tratados con AVK con mal control y control adecuado de la anticoagulación por franja etaria. Ante la ausencia de evidencia por franja de edad, se asumieron 2 tasas fijas de mortalidad, una para mal control y otra para control adecuado de la anticoagulación en cada franja de edad, en función de la población diana, según el grado de control de la anticoagulación. Los APVP se expresan como la diferencia de mortalidad entre pacientes con mal control y control adecuado, multiplicada por la esperanza de vida media en cada franja etaria, extraída de fuentes del INE. Finalmente, se obtuvieron los APVP y los APVP por paciente/año trasladando los resultados de APVP de cada franja etaria dividida entre su población etaria ponderada, es decir, cada franja etaria está representada proporcionalmente en función del peso de los diferentes grupos de edad respecto al conjunto de la población diana (figura 2).

Costes

Todos los eventos clínicos, excepto la mortalidad por cualquier causa, se trasladaron a costes y se actualizaron a euros del año 2018 con base en la variación del IPC desde el año de costes comunicado en la fuente original²⁵. Se evaluaron costes directos sanitarios, directos no sanitarios e indirectos de ictus isquémico y hemorrágico a partir de los datos publicados en CONOCES¹², un estudio epidemiológico de los costes en el primer año en pacientes ingresados en unidades de ictus en España.

El coste de la hemorragia mayor se determinó a partir de los grupos relacionados con el diagnóstico 174, 175 y 810, correspondientes a hemorragias gastrointestinales con y sin complicaciones y hemorragia intracraneal respectivamente²⁶. El peso en la

hemorragia mayor (el 73,7% hemorragias gastrointestinales y el 26,3% hemorragias intracraneales) se extrajo del estudio que analizó las hemorragias en pacientes con FANV y CHADS₂ ≥ 2 tratados con AVK en la base de datos nacional de Atención Primaria (SIDIAP)²⁷ (tabla 2).

Validación

Un panel de expertos formado por 4 facultativos de especialidades relacionadas con el abordaje de la enfermedad (1 cardiólogo, 1 hematólogo y 2 médicos de atención primaria) validaron la estructura del modelo y los parámetros incluidos.

Tabla 2
Costes unitarios utilizados en el modelo

	Costes (euros de 2018)	Referencia
<i>Ictus isquémico</i>		
Directos sanitarios ^a	9.037,22	Estudio CONOCES ¹²
Directos no sanitarios ^b	19.259,83	Estudio CONOCES ¹²
Indirectos ^c	624,01	Estudio CONOCES ¹²
<i>Ictus hemorrágico</i>		
Directos sanitarios ^a	7.467,84	Estudio CONOCES ¹²
Directos no sanitarios ^b	21.389,60	Estudio CONOCES ¹²
Indirectos ^c	397,87	Estudio CONOCES ¹²
<i>Embolia sistémica</i>		
Directos sanitarios	3.846,18	Escolar-Albaladejo et al. ²⁸
<i>Hemorragia mayor</i>		
Directos sanitarios	2.982,61	GRD-MSCyBS ^{26,27}

GRD: grupos relacionados con el diagnóstico; MSCyBS: Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social.

^a Coste de hospitalización por el primer episodio de ictus, reingresos durante todo el periodo de seguimiento relacionados con el ictus o nuevos eventos vasculares (1 año), visitas médicas, procedimientos y pruebas diagnósticas, tratamientos médicos y rehabilitación.

^b Costes de los servicios sociales (residencia de ancianos u otros servicios sociosanitarios y atención domiciliaria), cuidados informales y otros costes no sanitarios, como transporte médico adaptado y reformas para adaptación física de los espacios.

^c Costes por pérdida de productividad según método de capital humano.

Tabla 3
Número de eventos anuales (caso base y análisis de sensibilidad)

Caso base	Mal control (intervalo) ^a	Control adecuado (intervalo) ^b	Diferencia entre mal control y control adecuado (intervalo) ^c
Ictus isquémico	5.799 (4.734-6.873)	3.478 (4.073-2.877)	2.321 (661-3.996)
Ictus hemorrágico	ND	ND	ND
Embolia sistémica	ND	ND	ND
Hemorragia mayor	8.699 (7.101-10.310)	6.463 (7.570-5.347)	2.236 (-469 a 4.963)
Muertes ^d	33.360 (27.234-39.538)	18.897 (22.134-15.632)	14.463 (5.101-23.906)
Análisis de sensibilidad	Mal control (intervalo) ^e	Control adecuado (intervalo) ^f	
Ictus isquémico	5.282 (4.312-6.261)	3.139 (3.677-2.597)	2.143 (636-3.664)
Ictus hemorrágico	574 (469-681)	185 (216-153)	390 (252-5.287)
Embolia sistémica	201 (164-238)	0	201 (164-238)
Hemorragia mayor	11.053 (9.023-13.100)	4.863 (5.696-4.023)	6.190 (3.328-9.077)
Muertes ^d	12.058 (9.844-14.291)	5.201 (6.092-4.303)	6.856 (3.752-9.988)

ND: dato no disponible; TRT: tiempo en rango terapéutico.

^a Mal control expresado como TRT < 65%.^b Control adecuado expresado como TRT ≥ 65%.^c El intervalo expresa el resultado obtenido si se aplicara la menor y la mayor prevalencia del mal control de la anticoagulación en estudios realizados en España.^d Mortalidad por cualquier causa.^e Mal control expresado como TRT < 60%.^f Control adecuado expresado como TRT ≥ 75%.

RESULTADOS

Se consideró una cohorte hipotética de 594.855 pacientes con una media de edad de 75,4 ± 4,3 años (el 48,9% mujeres) y riesgos cardioembólico y hemorrágico elevados: el 74,4% con CHADS₂ ≥ 2 (el 91,8% considerando la escala CHA₂DS₂-VASc ≥ 2) y el 58,4% HAS-BLED ≥ 2. El valor medio del mal control de la anticoagulación se situó en el 48,3% (n = 287.089), entre el 39,4% (n = 234.373) y el 57,2% (n = 340.257).

En comparación con los pacientes bien controlados, el mal control de la anticoagulación se asoció con un aumento de 4.557 eventos anuales (2.321 ictus isquémicos y 2.236 hemorragias mayores) y 14.463 muertes por cualquier causa (tabla 3).

El coste anual de los eventos debido al mal control de la coagulación, considerando solo los costes directos sanitarios, fue de 29.578.306 euros (116 euros/paciente/año), principalmente por el coste asociado al ictus isquémico (20.979.365 euros/año) que supuso un 70,9% del coste de los eventos.

Considerando la perspectiva de la sociedad (incluyendo los costes directos no sanitarios y los costes indirectos), el impacto del mal control de la anticoagulación ascendió a 75.737.451 euros (293 euros/paciente/año), con una representación aún mayor del coste del ictus isquémico (67.138.510 euros/año; 88,6%) (tabla 4 y figura 3). El impacto en mortalidad para toda la población analizada fue de 170.502,05 APVP (0,287 APVP/paciente/año).

Análisis de sensibilidad

El análisis de sensibilidad realizado con tasas de eventos de un estudio nacional mostró resultados consistentes con el análisis del caso base, y el número total anual de eventos clínicos incrementales se eleva a 8.924 (2.143 ictus isquémicos, 390 ictus hemorrágicos, 201 embolias sistémicas, 6.190 hemorragias mayores) y 6.856 muertes por cualquier causa entre los pacientes con mal control frente a los pacientes con control adecuado (tabla 3). Se

Tabla 4
Costes del mal control y el control adecuado de la anticoagulación (caso base)

	Mal control (intervalo) ^a	Control adecuado (intervalo) ^b	Diferencia entre mal control y control adecuado (intervalo) ^c
<i>Perspectiva del SNS</i>			
Ictus isquémico	52.408.627 (42.785.212-62.114.571)	31.429.261 (36.812.657-25.999.698)	20.979.365 (5.972.555-36.114.873)
Hemorragia mayor	33.457.172 (27.313.675-39.653.355)	24.858.231 (29.116.100-20.563.846)	8.598.941 (1.802.425-19.089.509)
Total	85.865.798 (70.098.887-101.767.927)	56.287.492,18 (65.928.757-46.563.544)	29.578.306 (4.170.130-55.204.382)
<i>Perspectiva de la sociedad</i>			
Ictus isquémico	167.718.948 (136.921.938-198.780.072)	100.580.439 (117.808.469-83.204.661)	67.138.510 (19.113.468-115.575.411)
Hemorragia mayor	33.457.172 (27.313.675-39.653.355)	24.858.231 (29.116.100-20.563.846)	8.598.941 (-1.802.425 a 19.089.509)
Total	201.176.120 (164.235.613-238.433.428)	125.438.669 (146.924.569-103.768.508)	75.737.451 (17.311.043-134.664.920)

SNS: Sistema Nacional de Salud; TRT: tiempo en rango terapéutico.

Costes expresados en euros (2018).

^a Mal control expresado como TRT < 65%.^b Control adecuado expresado como TRT ≥ 65%.^c El intervalo expresa el resultado obtenido si se aplicara la menor y la mayor prevalencia del mal control de la anticoagulación en estudios realizados en España.

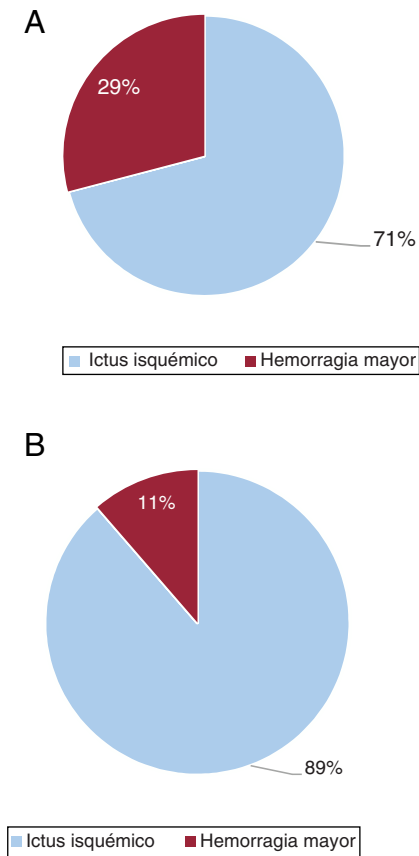


Figura 3. Distribución de costes, según la perspectiva utilizada. A: perspectiva del Sistema Nacional de Salud. B: perspectiva de la sociedad.

observa un aumento del número de hemorragias mayores, aunque una considerable disminución de la mortalidad por cualquier causa asociada con el mal control de la anticoagulación respecto al caso base (14.463 muertes por cualquier causa) (tabla 3).

El coste anual del impacto de los eventos fue de 46.685.757 euros (174 euros/paciente/año) según la perspectiva del SNS y 97.787.873 euros anuales (368 euros/paciente/año) según la perspectiva social (tabla 2 del material adicional). El coste de la hemorragia mayor presenta una mayor contribución al coste del mal control (51%) desde la perspectiva del SNS, mientras que el ictus isquémico es el principal contribuyente (63%) si se considera la perspectiva social (figura 1 del material adicional). El impacto de la mortalidad se tradujo en 80.830,65 APVP (0,136 APVP/paciente/año).

DISCUSIÓN

Los resultados del presente estudio, el primero que analiza en España los costes asociados con la calidad de la anticoagulación oral, muestran el impacto clínico y económico del mal control del paciente que recibe tratamiento con AVK, situación clínica con elevada prevalencia en nuestro país^{9,10,17-24} que supone un factor de riesgo de accidente cerebrovascular para los pacientes con FANV⁸. La estimación de la mortalidad de estos pacientes, expresada en APVP, es otro aspecto relevante del análisis.

Como punto de partida del análisis, se consideraron las prevalencias desagregadas por franja de edad de los estudios OFRECE⁷, CARDIOTENS²⁹, PREV-ICTUS³⁰ y AFABE³¹, aunque

finalmente se seleccionaron los datos de prevalencia de Gómez-Doblas et al.⁷ por su relevancia poblacional. El porcentaje de utilización de AVK se extrajo del estudio Val-FAAP¹⁵, que describe a una población con anticoagulantes orales en una muestra similar en sus características a la cohorte analizada (población con CHADS₂ ≥ 2, el 74,4%); aunque este estudio no especifica el tipo de tratamiento anticoagulante, se asumió que correspondía en su totalidad a AVK, ya que se desarrolló entre 2009 y 2010, cuando la tasa de utilización de los anticoagulantes orales de acción directa era muy baja. Por otra parte, aunque el registro europeo PREFER aporta cifras de utilización de AVK en España (80%)⁸, se optó finalmente por las cifras del artículo de Barrios et al.¹⁵ por tratarse de pacientes con riesgo cardioembólico alto (CHADS₂ ≥ 2), similares a los de la cohorte analizada.

En este sentido, se han incluido los estudios que evaluaron la calidad de la anticoagulación basados en el TRT según el método de Rosendaal con un 65% como punto de corte, método considerado más ortodoxo, ampliamente utilizado en nuestro ámbito²¹ y recomendado por las autoridades sanitarias³². Los estudios PAULA⁹ y ESPARTA¹⁰ han aportado los valores extremos del análisis.

A pesar de la magnitud de las cifras del análisis, la estimación acerca del impacto del mal control de la anticoagulación podría ser inferior al de la vida real. Según los resultados del estudio AFABE³¹, el 23,5% de los pacientes con FA conocida y riesgo cardioembólico moderado alto (CHA₂DS₂-VASC ≥ 2) no recibían tratamiento anticoagulante, por lo que una considerable población de pacientes no estaría incluida en el análisis. Por otra parte, tampoco se ha asignado coste a la mortalidad, ya que no se han encontrado datos sobre su cuantía. Además, no se han localizado costes directos no sanitarios e indirectos de la embolia sistémica y la hemorragia mayor, y estos costes no se han considerado en el análisis.

Entre las limitaciones del presente análisis se encuentran aspectos relacionados con el cálculo de la población diana (prevalencia de la FANV) y las tasas de eventos. En primer lugar, se han aplicado prevalencias por franjas etarias (10 años) del estudio OFRECE⁷ a las poblacionales extraídas del INE (cada 5 años), lo que puede subestimar la prevalencia en los grupos de mayor edad de cada intervalo. En segundo lugar, las tasas de eventos del estudio desarrollado en España en práctica clínica real publicadas por Rivera et al.¹¹ se limitan a ictus isquémico, hemorragia mayor y mortalidad por cualquier causa, a diferencia del estudio utilizado en el análisis de sensibilidad (análisis *post-hoc* de los ensayos clínicos SPORTIF III y V desarrollados en 23 países de Europa, Asia y Oceanía, Estados Unidos y Canadá)³, que incluía además tasas de ictus isquémico y embolia sistémica. En tercer lugar, se podría cuestionar la idoneidad del estudio de White et al.³ para el análisis de sensibilidad, al tratarse de un estudio internacional multicéntrico con una definición de mal control de la anticoagulación diferente de la nuestra (mal control, TRT < 60%; buen control, TRT > 75%). No obstante, las diferencias de tasas entre grupos utilizadas en ambas referencias son muy similares (diferencia entre control adecuado y mal control en ictus isquémico, el 0,89 frente al 0,82%; hemorragia mayor, el 0,93 frente al 2,27%; mortalidad, el 5,48 frente al 2,51% en el caso base y el análisis de sensibilidad respectivamente), por lo que se puede afirmar que las tasas de eventos y mortalidad utilizadas son válidas en nuestro modelo. Por otra parte, si bien la prevalencia de la FANV se ha aplicado por franjas etarias, no se ha podido realizar el mismo ejercicio con la prevalencia del mal control y las tasas de eventos al no disponer de esta información desagregada por edad. Además, hubiese sido de interés la evaluación del impacto clínico y económico del mal control de la anticoagulación en función de posibles diferencias entre distintas regiones de España, tal y

como apuntaba el estudio PAULA³³. Por último, el análisis se ha limitado a un horizonte temporal de 1 año, considerándose los costes unitarios del ictus isquémico y hemorrágico correspondientes al primer año de estos eventos (estudio CONOCES)¹², lo que podría no ser representativo de toda la historia natural de la enfermedad.

A pesar de las limitaciones expuestas, los resultados del estudio subrayan el alto impacto socioeconómico del mal control de la anticoagulación con AVK en España, realizado esencialmente con acenocumarol (aunque no presenta diferencias en la calidad del control ni los eventos respecto a la warfarina)³⁴. Este mal control puede tener diferentes causas: presencia de comorbilidades (insuficiencia renal, diabetes mellitus tipo 2, hipertensión, etc.), factores como una razón internacional normalizada (INR) lábil, un alto riesgo hemorrágico, el sexo femenino, los hábitos dietéticos, la polimedicación y el uso prolongado de antiagregantes plaquetarios^{10,17,21,35}. Por supuesto, al igual que en todo tratamiento crónico, la falta de adherencia es fundamental, como se observa en el estudio REACT-AF, con tan solo un 34,9% de los pacientes con una adherencia > 80%³⁶. La última causa posible es la inercia terapéutica, descrita en estudios como ESPARTA, en el que al 65,6% de los pacientes con FANV y riesgo alto de ictus (CHA₂DS₂-VASc ≥ 2) tratados con AVK que no lograron mantener el INR dentro del rango terapéutico no se les modificó el tratamiento a un anticoagulante oral de acción directa¹⁰.

En todo caso, el mal control de la anticoagulación en España, además de afectar a los pacientes con FANV al comprometer clínicamente su pronóstico y producir mayor mortalidad y discapacidad, resta eficiencia al SNS. Así, los resultados del presente estudio que ponen de manifiesto el impacto clínico y económico del mal control de la anticoagulación en pacientes con FANV tratados con AVK destacan la importancia que tendría una modificación de la práctica clínica para disminuir la carga de la enfermedad.

CONCLUSIONES

De los datos obtenidos en este trabajo, se puede concluir que la mayor tasa de eventos tromboticos y hemorrágicos y la mayor mortalidad de los pacientes con mal control de la anticoagulación tratados con AVK supone un coste superior a 75 millones de euros anuales (desde la perspectiva social), a lo que se añade el impacto de la mortalidad expresada en APVP (hasta 170.502 anuales). Dada la magnitud del problema para los pacientes y el SNS, se hace necesario introducir medidas que puedan reducir el número de pacientes que reciben tratamiento con AVK y presentan mal control de la anticoagulación, lo que minimizará su impacto socioeconómico en nuestro entorno.

FINANCIACIÓN

BMS y Pfizer han financiado el desarrollo del proyecto de forma no condicionada a resultados.

CONFLICTO DE INTERESES

V. Barrios, S. Cinza-Sanjurjo, O. Gavín e I. Egocheaga declaran no tener conflictos de intereses. R. Burgos-Pol y M.Á. Casado son empleados de PORIB. C. Polanco y J. Suárez son empleados de BMS. J. Soto es empleado de Pfizer.

¿QUÉ SE SABE DEL TEMA?

- El tratamiento con AVK está indicado para los pacientes con FANV y riesgo cardioembólico alto.
- Los AVK requieren monitorización y ajuste de dosis. El tiempo en rango terapéutico medido por el método de Rosendaal valora la calidad en la monitorización del tratamiento anticoagulante con AVK y se correlaciona con la aparición de eventos tromboembólicos o hemorrágicos.
- Numerosos estudios han mostrado que un elevado porcentaje de pacientes no están correctamente anticoagulados, lo que se asocia con mayor incidencia de eventos tromboembólicos, hemorragias y mortalidad.

¿QUÉ APORTA DE NUEVO?

- El presente trabajo, un modelo de coste-consecuencia basado en estudios en la práctica clínica real, aporta evidencia clínica y económica sobre el alto impacto del mal control de la anticoagulación con AVK en España.
- Los eventos clínicos podrían ascender a 4.557, con un coste de entre 30 y 75 millones de euros anuales, en función de la perspectiva utilizada.

ANEXO. MATERIAL ADICIONAL

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2020.06.009>

BIBLIOGRAFÍA

1. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. Guía ESC. 2016 sobre el diagnóstico y tratamiento de la fibrilación auricular, desarrollada en colaboración con la EACTS. *Rev Esp Cardiol.* 2017;70:50.
2. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med.* 2007;146:857–867.
3. White HD, Gruber M, Feysi J, et al. Comparison of outcomes among patients randomized to warfarin therapy according to anticoagulant control: results from SPORTIF III and V. *Arch Intern Med.* 2007;167:239–245.
4. Liu S, Li X, Shi Q, et al. Outcomes associated with warfarin time in therapeutic range among US veterans with nonvalvular atrial fibrillation. *Curr Med Res Opin.* 2018;34:415–421.
5. Haas S, Ten Cate H, Accetta G, et al. GARFIELD-AF Investigators. Quality of vitamin K antagonist control and 1-year outcomes in patients with atrial fibrillation: a global perspective from the GARFIELD-AF Registry. *PLoS One.* 2016;11:e0164076.
6. Nelson WW, Wang L, Baser O, et al. Out-of-range INR values and outcomes among new warfarin patients with non-valvular atrial fibrillation. *Int J Clin Pharm.* 2015;37:53–59.
7. Gómez-Doblas JJ, Muñoz J, Martín JJ, et al. Prevalence of atrial fibrillation in Spain. *OFRECE study results Rev Esp Cardiol.* 2014;67:259–269.
8. Kirchhof P, Ammentorp B, Darius H, et al. Management of atrial fibrillation in seven European countries after the publication of the 2010 ESC Guidelines on atrial fibrillation: primary results of the PREvention of thromboembolic events—European Registry in Atrial Fibrillation (PREFER in AF). *Europace.* 2014;16:6–14.
9. Barrios V, Escobar C, Prieto L, et al. Control de la anticoagulación en pacientes con fibrilación auricular no valvular asistidos en atención primaria en España. *Estudio PAULA Rev Esp Cardiol.* 2015;68:769–776.
10. Suárez Fernández C, Mostaza JM, Castilla Guerra L, et al. Seguimiento de las recomendaciones del Informe de Posicionamiento Terapéutico sobre el tratamiento con anticoagulantes orales en pacientes ancianos con fibrilación auricular. *Estudio ESPARTA Med Clin (Barc).* 2018;13:8–15.
11. Rivera-Caravaca JM, Roldán V, Esteve-Pastor MA, et al. Reduced time in therapeutic range and higher mortality in atrial fibrillation patients taking acenocumarol. *Clin Ther.* 2018;40:114–122.

12. Alvarez-Sabín J, Quintana M, Masjuan J, et al. CONOCES Investigators Group. Economic impact of patients admitted to stroke units in Spain. *Eur J Health Econ*. 2017;18:449–458.
13. de Andrés-Nogales F, Vivancos Mora J, Barriga Hernández FJ, et al. Utilización de recursos sanitarios y costes asociados al manejo de los pacientes con infarto cerebral cardioembólico agudo en la Comunidad de Madrid: Estudio CODICE. *Neurología*. 2015;30:536–544.
14. Instituto Nacional de Estadística. Población (españoles/extranjeros) por edad (grupos quinquenales), sexo y año. Madrid: Instituto Nacional de Estadística; 2018. Disponible en: <https://www.ine.es/jaxi/Tabla.htm?path=/t20/e245/p08/l0/&file=02002.px>. Consultado 24 Oct 2018.
15. Barrios V, Calderón A, Escobar C, et al. Pacientes con fibrilación auricular asistidos en consultas de atención primaria. *Estudio Val-FAAP Rev Esp Cardiol*. 2012;65:47–53.
16. Rosendaal F, Cannegieter S, van der Meer F, et al. A method to determine the optimal intensity of oral anticoagulant therapy. *Thromb Haemost*. 1993;69:236–239.
17. Anguita Sánchez M, Bertomeu Martínez V, Cequier Fillat Á. Calidad de la anticoagulación con antagonistas de la vitamina K en España: prevalencia de mal control y factores asociados. *Rev Esp Cardiol*. 2015;68:761–768.
18. Gestal-Pereira E, Cinza-Sanjurjo S, Rey-Aldana D. Análisis de la tendencia temporal en el mal control de los pacientes anticoagulados en una cohorte de pacientes de atención primaria. *Semergen*. 2016;42:81–87.
19. Bertomeu-González V, Anguita M, Moreno-Arribas J, et al. FANTASIA Study Investigators. Quality of anticoagulation with vitamin K antagonists. *Clin Cardiol*. 2015;38:357–364.
20. Boned-Ombuena A, Pérez-Panadés J, López-Maside A, et al. Prevalencia de la anticoagulación oral y calidad de su seguimiento en el ámbito de la atención primaria: estudio de la Red Centinela Sanitaria de la Comunitat Valenciana. *Aten Primaria*. 2017;49:534–548.
21. Cinza-Sanjurjo S, Rey-Aldana D, Gestal-Pereira E, Calvo-Gómez C. Evaluación del grado de anticoagulación de pacientes con fibrilación auricular en el ámbito de atención primaria de Galicia. Estudio ANFAGAL. *Rev Esp Cardiol*. 2015;68:753–760.
22. Dubois Marques D, Mora Llabata V, Pacheco Arroyo J, et al. en representación de los investigadores del Registro AFINVA. Adecuación del tratamiento antitrombótico en los pacientes con fibrilación auricular no valvular. Registro AFINVA. *Aten Primaria*. 2018;50:340–349.
23. Fernández López P, López Ramiro MI, Merino de Haro I, et al. Estado de control de pacientes en tratamiento con anticoagulantes orales antagonistas de la vitamina K en atención primaria. *Estudio ECOPAVIK Semergen*. 2016;42:530–537.
24. Sánchez Ruano F, Santonja Granados A, Llobell Bertomeu V, et al. Tratamiento anticoagulante en pacientes con fibrilación auricular no valvular en un centro de salud. Grado de control del INR e incidencia de episodios cardioembólicos. *Med Gen Fam*. 2015;4:37–42.
25. Instituto Nacional de Estadística. Cálculo de variaciones del Índice de Precios de Consumo. Madrid: Instituto Nacional de Estadística; 2018. Disponible en: <https://www.ine.es/calcula/calcula.do>. Consultado 24 Oct 2018.
26. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Instituto de Información Sanitaria. Registro de altas – CMBD. Madrid: Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social; 2018. Disponible en: <http://pestatistico.inteligenciadegestion.mssi.es/publicoNS/comun/DefaultPublico.aspx>. Consultado 24 Oct 2018.
27. Giner-Soriano M, Roso-Llorach A, Vedia Urgell C, et al. Effectiveness and safety of drugs used for stroke prevention in a cohort of non-valvular atrial fibrillation patients from a primary care electronic database. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2017;26:97–107.
28. Escolar-Albaladejo G, Barón-Esquivias G, Zamorano JL, et al. Análisis coste-utilidad de apixabán frente al ácido acetilsalicílico en la prevención del ictus en pacientes con fibrilación auricular no valvular en España. *Aten Primaria*. 2016;48:394–405.
29. García-Acuña JM, González-Juanatey JR, Alegría E, et al. La fibrilación auricular permanente en las enfermedades cardiovasculares en España. Estudio CARDIO-TENS 1999. *Rev Esp Cardiol*. 2002;55:943–952.
30. Cea-Calvo L, Redón J, Lozano JV, et al. Prevalencia de fibrilación auricular en la población española de 60 o más años de edad. Estudio PREV-ICTUS. *Rev Esp Cardiol*. 2007;60:616–624.
31. Clua-Espuny JL, Lechuga-Duran I, Bosch-Princep R, et al. Prevalencia de la fibrilación auricular desconocida y la no tratada con anticoagulantes. *Estudio AFABE Rev Esp Cardiol*. 2013;66:545–552.
32. Informe de posicionamiento terapéutico UT_ACOD/V5/21112016. Criterios y recomendaciones generales para el uso de los anticoagulantes orales de acción directa (ACOD) en la prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios; 2016. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/criterios-anticoagulantes-orales.pdf>. Consultado 10 Abr 2019.
33. Polo J, Barrios V, Escobar C, et al. Control de la anticoagulación en pacientes con fibrilación auricular no valvular en práctica clínica de atención primaria en las diferentes comunidades autónomas. *Estudio PAULA Semergen*. 2017;43:207–215.
34. Barrios V, Escobar C, Prieto L, et al. Control de la anticoagulación con warfarina o acenocumarol en España. ¿Hay diferencias? *Rev Esp Cardiol*. 2015;68:1181–1182.
35. García-Sempere A, Hurtado I, Bejarano-Quisoboni D, et al. Quality of INR control and switching to non-vitamin K oral anticoagulants between women and men with atrial fibrillation treated with Vitamin K Antagonists in Spain. A population-based, real-world study. *PLoS One*. 2019;14:e0211681.
36. de Andrés-Nogales F, Vivancos Mora J, Barriga Hernández FJ, et al. Utilización de recursos sanitarios y costes asociados al manejo de los pacientes con infarto cerebral cardioembólico agudo en la Comunidad de Madrid: Estudio CODICE. *Neurología*. 2015;30:536–544.