

Evolución del grado de control de una cohorte de pacientes anticoagulados de Atención Primaria

Evolution of the degree of control in a cohort of anticoagulated patients in Primary Care

David Martín Enguix^{1*} <https://orcid.org/0000-0003-2965-3411>

Abraham Hidalgo Rodríguez² <https://orcid.org/0000-0001-8467-2629>

Juan Carlos Aguirre Rodríguez¹ <https://orcid.org/0000-0001-7533-2884>

María Sánchez Cambroneró¹ <https://orcid.org/0000-0001-6962-3191>

Javier Lacorzana³ <https://orcid.org/0000-0002-7625-7078>

¹Centro de Salud “Fortuny-Velutti”. Granada, España.

²Centro de Salud “Realejo”. Granada, España.

³Hospital Universitario “Virgen de las Nieves”. Granada, España.

*Autor para la correspondencia: davidm123m45@hotmail.com

RESUMEN

Introducción: Solo el 60 % de los pacientes en tratamiento con antagonistas de la vitamina K (AVK) están controlados.

Objetivos: Analizar una cohorte de pacientes anticoagulados para valorar su grado de control y su evolución a los 2 años, tras una intervención formativa breve.

Métodos: Estudio longitudinal, observacional, retrospectivo de 157 anticoagulados con AVK. Se recogieron datos sociodemográficos, comorbilidades, motivo de prescripción del AVK y grado de control basal y tras 2 años de seguimiento. Utilizamos 2 métodos de valoración diferentes: Rosendaal y método directo (porcentaje de INR-Razón Normalizada Internacional- en rango). Asimismo, establecimos correlaciones temporales intramétodo.

Resultados: El grado de control pasó del 47,3 % al 53,5 % a los 2 años, según Rosendaal ($p= 0,52$), y del 39,5 % al 53,5 % según el método directo ($p< 0,05$). El tiempo en rango terapéutico fue del $63,1 \pm 19,9$ % al inicio y $65 \pm 19,2$ % al final del seguimiento. La correlación entre los 2 controles fue positiva para ambos métodos (Rosendaal: 0,23; método directo: 0,33). El análisis multivariante fue significativo para el sexo masculino y para un objetivo diferente de 2,5-3,5 (odds ratio: 2,22 y 2,73, respectivamente).

Conclusiones: El control del INR mejoró a los 2 años de seguimiento tras la actividad formativa. La evolución del grado de control de cada paciente es parcialmente predecible. El peor control se asoció al sexo femenino y al objetivo de INR de 2,5-3,5. El control mejora 2,22 veces en los varones y 2,73 veces en quienes no tienen un INR objetivo de 2,5-3,5

Palabras clave: atención primaria de salud; anticoagulantes; grado de control de INR.

ABSTRACT

Introduction: Only 60% of patients on treatment with vitamin K antagonists (AVK) are controlled.

Objectives: We proposed to analyze a cohort of anticoagulated patients to assess their degree of control and their evolution at 2 years, after a brief training intervention.

Methods: Longitudinal, observational, retrospective study of 157 anticoagulated with AVK. Sociodemographic data, comorbidities, reason for VKA prescription and degree of baseline control were collected and after 2 years of follow-up. We use 2 different valuation methods: Rosendaal and direct method (INR percentage -International Normalized Ratio- in range). Likewise, we established intra-method temporal correlations.

Results: The degree of control went from 47.3% to 53.5% at 2 years, according to Rosendaal ($p = 0.52$), and from 39.5% to 53.5% according to the direct method ($p<0.05$). The time in the therapeutic range was 63.1 ± 19.9 % at the start and 65 ± 19.2 % at the end of the follow-up. The correlation between the 2 controls was positive for both methods (Rosendaal: 0.23; direct method:0.33). The multivariate analysis was

significant for males and for a target other than 2.5-3.5(odds ratio: 2.22 and 2.73, respectively).

Conclusions: INR control improved after 2 years of follow-up after training activity. The evolution of the degree of control of each patient is partially predictable. The worst control was associated with female sex and the INR goal of 2.5-3.5. Control improves 2.22 times in males and 2.73 times in those without a target INR of 2.5-3.5.

Keywords: primary health care; anticoagulants; INR control degree.

Recibido: 25/03/2021

Aceptado: 17/08/2021

Introducción

La fibrilación auricular (FA), las valvulopatías y la enfermedad tromboembólica son responsables de una importante morbimortalidad, por tanto, la prevención de sus complicaciones debe de ser un objetivo prioritario.⁽¹⁾

Los anticoagulantes orales (ACO), como los antagonistas de la vitamina K (AVK), se utilizan con notable éxito desde hace más de 60 años para prevenir la enfermedad tromboembólica. Su estrecho margen terapéutico y sus numerosas interacciones tanto farmacológicas como alimentarias hacen que los pacientes en tratamiento deban seguir frecuentes controles para determinar que su INR (Razón Normalizada Internacional) se mantenga en el rango adecuado, lo que nos asegura una correcta anticoagulación, minimizando el riesgo de sangrado.^(2,3)

De los pacientes anticoagulados en España, aproximadamente 70 - 75 % de ellos lo están con AVK.⁽⁴⁾ En principio su indicación y seguimiento se asumió exclusivamente por los servicios de hematología, pero hoy en día existen diferentes modelos organizativos: a nivel hospitalario, en Atención Primaria (AP), modelos mixtos

(analítica en AP y decisión de dosificación en el hospital tras comunicación entre ambos) e incluso, en algunos casos permitió el autocontrol del propio paciente.^(4,5,6,7) Actualmente, el modelo de seguimiento en AP en nuestro país llega a más del 72 %.⁽⁸⁾

La efectividad y seguridad del tratamiento con ACO vienen determinados por el tiempo que el paciente se mantiene en rango terapéutico, ya que todo el periodo que se encuentre por debajo de su rango la efectividad anticoagulante es baja o nula y cuando lo sobrepasa aumenta considerablemente el riesgo de hemorragia. El porcentaje de INR en rango terapéutico, o método directo, es sencillo para medir la calidad del control. Sin embargo, tiene el inconveniente de que los pacientes con más revisiones, que habitualmente son los que tienen más determinaciones fuera de rango, están más representados, por lo que este indicador tiende a infravalorar el grado de control. En 1990, la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia, propuso otro método de control: el análisis transversal. Generalmente sólo se considera el último INR de cada paciente, se escoge un punto en el tiempo y se evalúa el INR más próximo; de esta forma no se sobrestiman los pacientes más revisados. Este método tiene la ventaja de su simpleza y facilidad de cálculo, pero tiene el inconveniente de asumir que un solo punto en el tiempo es representativo del resto, sin tener en cuenta el número de días dentro o fuera de rango.⁽⁹⁾

El Comité Británico de Estandarización en Hematología, en 2011, recomendó utilizar el tiempo en rango terapéutico de Rosendaal (TRT) como indicador de calidad del control.⁽¹⁰⁾ El TRT, o método Rosendaal, calcula la proporción de tiempo con INR dentro de rango terapéutico, asumiendo que entre 2 pruebas consecutivas el incremento o el decremento del INR tiene un comportamiento lineal.⁽⁹⁾

Diferentes estudios señalan que el control que se lleva a cabo con los ACO es insuficiente demostrando que un porcentaje nada despreciable de pacientes pueden tener un INR fuera de rango terapéutico en una importante proporción de tiempo, con

el consiguiente riesgo de sufrir eventos embólicos y/o hemorrágicos.^(11,12,14) Según el estudio CALIFA, de los 1056 pacientes analizados solo 59,1 % estaban considerados como controlados.⁽¹⁵⁾ Por tanto, conocer el grado de control de la anticoagulación en nuestro medio nos pareció importante para plantearnos medidas de mejora si fuera necesario, y valorar la posible indicación de los anticoagulantes directos (ACOD), que no requieren controles ni modificación de dosis para lograr su efecto antitrombótico, ya que el mal control es uno de los factores a la hora de indicarlos.⁽¹³⁾

En estudio previo, obtuvimos que no estaban controlados entre el 50,4 y 58,7 % de los pacientes.⁽¹²⁾ Ante estos resultados nos planteamos qué podríamos hacer, y si potenciar la formación de los profesionales en este campo mejoraría la situación de nuestros pacientes.

Los objetivos del trabajo fueron analizar la evolución del grado de control de la anticoagulación con AVK de forma puntual tras una intervención formativa dirigida a los facultativos prescriptores.

Conocer las características clínicas de nuestros pacientes y compararlas con otros estudios similares. Analizar la tendencia individual en cuanto al grado de control y si sigue una evolución predecible. Por último, conocer qué variables se asocian de manera positiva o negativa al control trascurridos los dos años desde el inicio del estudio y qué influencia tienen sobre este.

Métodos

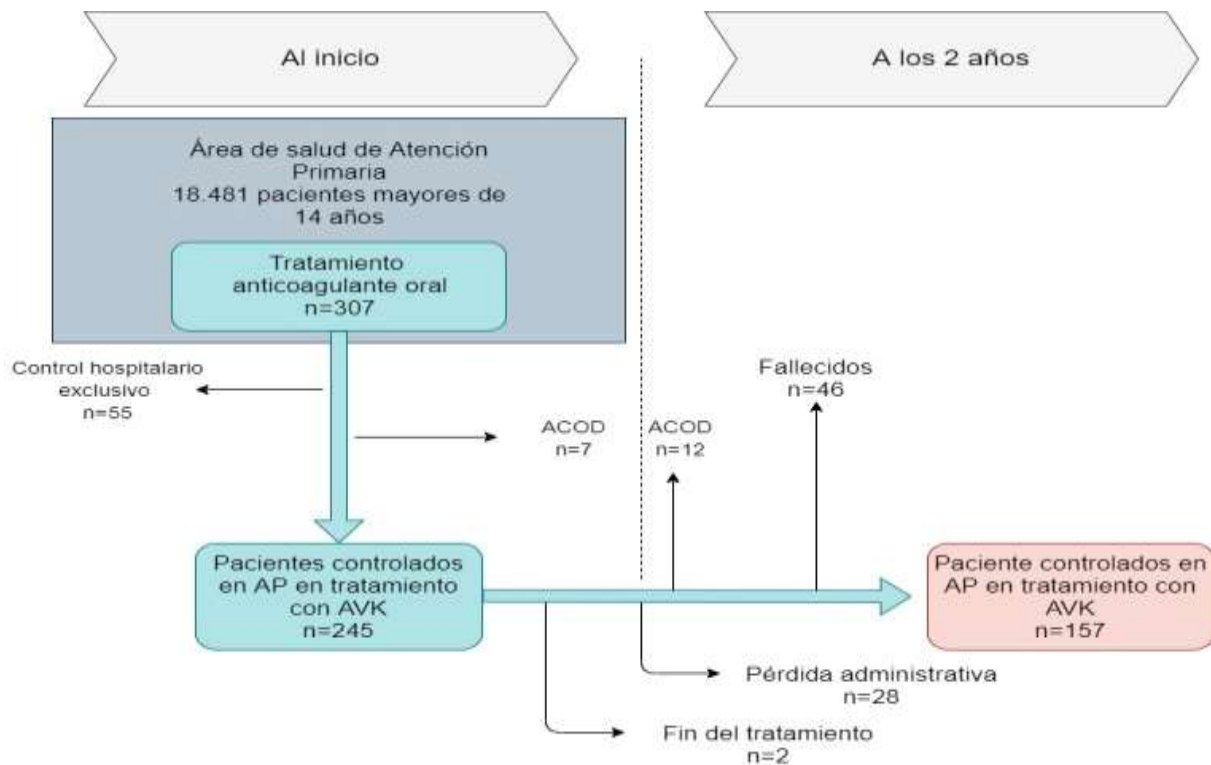
Se realizó un estudio de cohortes fijas, longitudinal, retrospectivo, basado en un estudio descriptivo previo, cuyo objetivo fue valorar el grado de control del INR de los pacientes anticoagulados de nuestra área de salud que atiende a una población de 18,481 personas mayores de 14 años.⁽¹¹⁾ El presente trabajo fue aprobado por el

comité de ética local, se cumplieron los requisitos éticos de la declaración de Helsinki, y, asimismo, se cumplió la ley de protección de datos.⁽¹⁶⁾

Se incluyeron todos los pacientes que tomaban ACO que residían en zona estudiada (n= 307), independientemente de la enfermedad que motivara el tratamiento. Se eligió como premisa fundamental el correcto seguimiento y, por tanto, se establecieron como criterios de exclusión del estudio: pacientes que tuvieran menos de 3 determinaciones de INR al inicio del estudio, pacientes con un periodo superior a 90 días entre determinaciones, pacientes controlados exclusivamente a nivel hospitalario (n= 55) y aquellos tratados con anticoagulantes orales directos (n= 7) (Fig. 1).

Una vez finalizada la selección, se cerró el proceso de inclusión. Tras obtener los primeros resultados se realizó una breve intervención formativa dirigida a profesionales sanitarios del área de salud, consistente en comentar los datos y plantear posibles proyectos de mejora. Pasados dos años se realizó un segundo análisis con los mismos pacientes que se incluyeron en el primer corte, y superaron los criterios de exclusión (n= 157).

Además de todas las variables estudiadas en la primera parte del trabajo, se recogieron las causas de las pérdidas durante el seguimiento: fallecidos (n= 46), pérdidas administrativas (n= 28), cambio del AVK por un ACOD (n= 12) y la supresión de la anticoagulación (n= 2)(Fig. 1).



Legenda: AP: Atención Primaria, AVK: Agonistas de la Vitamina K. ACOD: Anticoagulante Oral Directo

Fig. 1 - Esquema general del estudio. Diagrama explicativo. Incluye los criterios de inclusión y de exclusión de pacientes y el análisis de las pérdidas durante el seguimiento.

Para la recogida de datos se elaboró un protocolo y se entrenaron a médicos de atención primaria. La información del primer corte se basó en el estudio descriptivo inicial en la que se hizo una recogida de datos retrospectivamente.⁽¹¹⁾ Después se volvió a analizar a los dos años la historia clínica de los pacientes incluidos en el estudio.

De cada paciente seleccionado se obtuvieron los valores de INR, con sus respectivas fechas, en sangre capilar por medio de monitores portátiles del tiempo de protrombinas la activación de la coagulación por medio de tromboplastina recombinante humana (CoaguChek®XS, Roche Diagnostics. Sensibilidad 65,5 %, especificidad 67,6 %) en las condiciones clínicas habituales.

Se registró el número de determinaciones realizadas y las determinaciones en rango terapéutico. Con estos datos se obtuvieron las dos herramientas de control evaluadas:

1. Método Rosendaal: asume una relación lineal entre mediciones consecutivas de INR y asigna un valor de INR a cada día del periodo estudiado, obteniendo así el TRT.⁽⁹⁾ Se consideran controlados a aquellos que tenían un TRT > 65 %.

2. Método directo: se tomaron todos los valores de INR del periodo y se calculó el porcentaje de controles que se encontraban en rango (VRT). Se consideran controlados a aquellos que tenían el VRT > 60 %.

Para considerar a un paciente como controlado, establecimos el límite recomendado por el Ministerio de Sanidad Español.⁽¹³⁾

Para comparar variables cuantitativas se realizó la t de Student. En la comparación de variables cualitativas independientes se aplicaron el test de Chi-cuadrado (χ^2) y el test de Fisher. Para variables cualitativas dependientes se empleó el test de McNemar. Por último, con las variables significativas se realizó un modelo de regresión logística multivariante estableciendo como criterio de salida $p < 0,10$. En el análisis de la correlación se utilizó el test de correlación paramétrico de Pearson. El análisis integro de los datos se ha realizado mediante el paquete estadístico R commander 3.6.2.

Resultados

Los pacientes estudiados representan 0,9 % del total de los del área de salud. Existía predominio de mujeres (57,9 %). La edad osciló entre los 19-91 años, con una media de $71 \pm 6,5$ años, y más del 76,7 % eran mayores de 65 años.

En cuanto a la enfermedad causante de la anticoagulación, 64,8 % era por FA, el 10,6 % por prótesis aórtica, el 9,4 % por prótesis mitral, el 8,8 % por trombosis venosa profunda (TVP), el 5 % por tromboembolismo pulmonar y el 0,6 % por ictus. Considerando otras enfermedades

al inicio del estudio, el 63,5 % presentaba hipertensión arterial, el 29,4 % enfermedad renal crónica, el 23,9 % dislipemia, el 23,3 % diabetes mellitus, el 11,2 % enfermedad pulmonar obstructiva crónica, el 7,6 % insuficiencia cardiaca, el 6,9 % hipertrofia benigna de próstata, el 5,1 % depresión, el 3,8 % cardiopatía isquémica y el 3,1 % demencia y el mismo porcentaje hipotiroidismo. Los AVK prescritos fueron el acenocumarol en el 91,2 % y warfarina sódica en el 8,8 %.

Para medir el impacto de la intervención formativa a facultativos prescriptores, se comparó el porcentaje de pacientes controlados previamente y a los dos años de la intervención, objetivando aumento según los dos métodos analizados. Según el método directo se pasó del 39,5 % al 53,5 % ($p < 0,05$) y según el método de Rosendaal del 47,3 % al 53,5 % ($p = 0,52$) de pacientes controlados.

El porcentaje de VRT medio (método directo) fue de $55,9 \pm 19,9$ % al inicio y $59,5 \pm 18,5$ % a los dos años y el porcentaje de TRT medio (método Rosendaal) fue de $63,1 \pm 19,4$ % al inicio y del $65 \pm 19,2$ a los dos años.

Se elaboró un diagrama de dispersión para comparar el grado de control individual de cada paciente, tanto al inicio como a los 2 años de la intervención formativa (Fig. 2) y así estudiar la fuerza de asociación entre ambos: correlación del método Rosendaal: 0,23 ($p < 0,01$) y del método directo: 0,33 ($p < 0,001$).

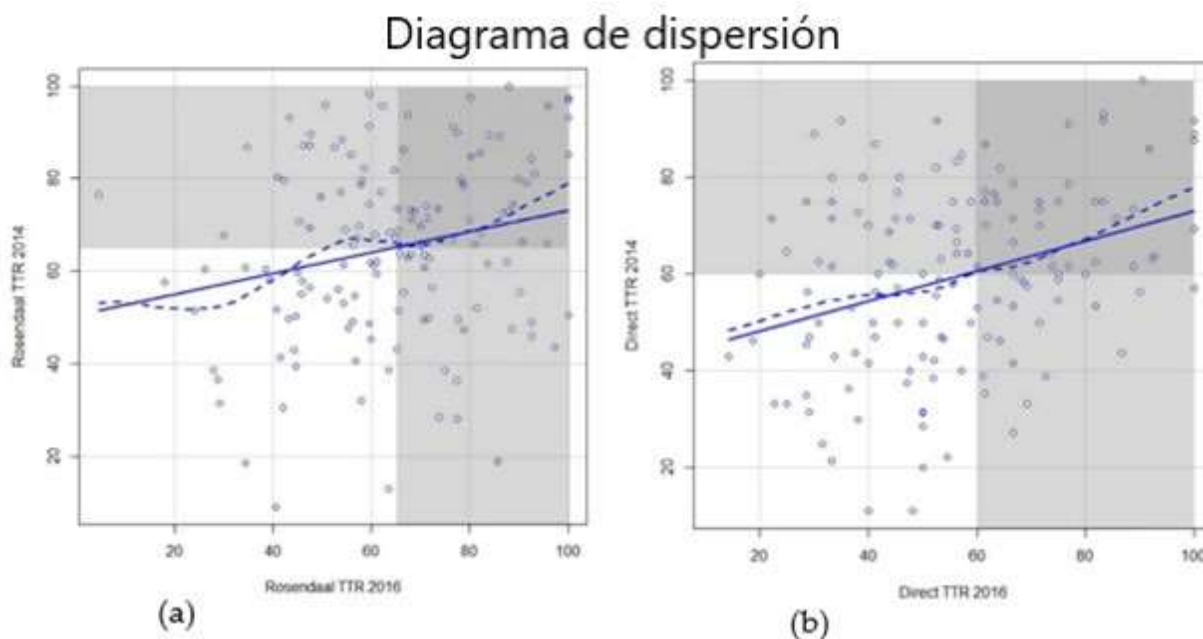


Fig. 2 - Grado de control:(a) Método Rosendaal; (b) Método directo. En el eje de ordenadas (y) el grado de control al inicio, eje abscisas (x) el grado de control tras dos años. El área sombreada en gris representa el umbral que considera controlado a los pacientes.

El porcentaje de pacientes controlados mediante el método de Rosendaal a los 2 años fue del 53,5 % (n=77). Se encontraron diferencias en cuanto al grado de control entre sexos, entre los no controlados hubo un predominio de mujeres con respecto a hombres (67,2 % vs. 32,8 %; $p < 0,05$). El grado de control fue inferior en aquellos pacientes que tenía un objetivo de control de INR entre 2,5-3,5 (28,4 % no controlados vs. 13 % controlados; $p < 0,01$). No se encontraron diferencias significativas para el resto de variables ($p < 0,05$) (Tabla 1).

Tabla 1 - Variables asociadas con el control de INR según el método de Rosendaal a los dos años (análisis bivariable)

| Factor | Control mediante índice de Rosendaal a los 2 años | | P |
|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|----------------------|-------|
| | n(n%) | | |
| | No n= 67(46,6) | Si n= 77(53,5) | |
| Datos sociodemográficos | | | |
| Edad en años, media±DE [mínimo-máximo] | 71±11,6 [29-90] | 71,5±11,7 [19-70] | 0,81 |
| Rangos de edad | | | |
| Menores o igual a 65 años | 16(23,9) | 19(24,7) | 0,97 |
| Mayor de 65-menor o igual a 80 años | 37(55,2) | 41(51,1) | |
| Mayores de 80 años | 14(20,9) | 17(53,2) | |
| Sexo | | | |
| Hombre | 22(32,8) | 41(53,3) | <0,05 |
| Mujer | 45(67,2) | 36(46,8) | |
| Condiciones clínicas | | | |
| Hipertensión | 40(59,7) | 49(63,6) | 0,73 |
| Diabetes | 16(23,9) | 17(22,2) | 0,79 |
| Dislipemia | 19(28,4) | 18(23,4) | 0,49 |
| Enfermedad renal crónica | 7(25) | 9(26,5) | 0,89 |
| Enfermedad pulmonar obstructiva crónica | 7(10,4) | 8(10,4) | 0,99 |
| Insuficiencia cardiaca | 6(9) | 5(6,5) | 0,57 |
| Hipertrofia Benigna de Próstata | 5(7,5) | 5(7,6) | 1 |
| Demencia | 3(4,5) | 2(2,6) | 0,66 |
| Hipotiroidismo | 3(4,5) | 3(3,9) | 1 |
| Depresión | 4(6) | 3(3,9) | 0,7 |
| Cardiopatía isquémica | 0(0) | 4(5,2) | 0,12 |
| Enfermedad por la cual se indica el antagonista de la vitamina K⁴ | | | |
| Fibrilación auricular | 37(55,2) | 53(68,8) | 0,09 |
| Prótesis aórtica | 10(14,9) | 5(6,5) | 0,09 |
| Prótesis mitral | 8(11,9) | 7(9,1) | 0,58 |
| Trombosis venosa profunda | 9(13,4) | 4(5,2) | 0,08 |
| Tromboembolismo pulmonar | 2(3) | 6(7,8) | 0,28 |
| Características de la anticoagulación | | | |
| Media ±DE[mínimo-máximo], en años | 5,3±4,1[1-24] | 5,97± 3,5[1-20] | 0,93 |
| Objetivo INR ⁸ 2,5-3,5 | 19(28,4) | 10(13) | <0,01 |

DE: Desviación estándar. INR: Razón Internacional Normalizada. P: valor p significativo<0,05

Con las variables que resultaron significativas se realizó un modelo de regresión logística multivariante y resultaron significativas las variables sexo varón (OR: 2,22; p <0,05) y no presentar un objetivo de INR de 2,5-3,5 (OR:2,73;p<0,5). No se obtuvo significación para la variable indicación de AVK por TVP (Tabla 2).

Tabla 2 - Variables asociadas con el control INR según el método de Rosendaal a los dos años (análisis multivariable)

| Factor | p | OR | I.C.95 % para OR | |
|-----------------------------------------|-------|-------|------------------|----------|
| | | | Inferior | Superior |
| Sexo (hombre) | <0,05 | 2,219 | 1,106 | 4,455 |
| Pacientes sin trombosis venosa profunda | 0,103 | 2,880 | 0,808 | 10,266 |
| Sin objetivo INR:2,5-3,5 | <0,05 | 2,729 | 1,135 | 6,558 |

OR: Odds Ratio. I.C: intervalo de confianza. INR: razón normalizada internacional. P: valor p significativo <0,05

Discusión

El porcentaje de pacientes anticoagulados con AVK de nuestra población se asemeja al de otros estudios publicados previamente en España.^(5,16,17,18,22) Asimismo, tienen una edad avanzada y presentan alta prevalencia de comorbilidades; resultados que están en consonancia con otros estudios similares donde la edad media de los pacientes oscila entre 70 - 76,8 años.^(19, 20,21,22) El anticoagulante más prescrito fue acenocumarol y en menor medida warfarina sódica, aunque la prescripción de este último fue muy superior al de otros estudios nacionales y semejante al del estudio CALIFA (9,5 %).^(15,18,19,22)

Aunque el cálculo de Rosendaal es más laborioso, es el más preciso para el control de calidad.⁽⁹⁾ El TRT medio de los pacientes según este método pasó en 2 años del 63,1 % al inicio 65 %. Excepto otro estudio en nuestra misma provincia que obtuvo un resultado algo inferior (54,3 %); el resto de los resultados publicados son muy similares a los nuestros, ya que señalan un TRT medio del 63,8 % al 69 %.^(17,18,19,22,24,25,26,27,28)

Hay que destacar como una diferencia importante, que los pacientes incluidos en este trabajo no han sido sometidos a criterios de inclusión y exclusión restrictivos y, por tanto, los resultados son extrapolables a la vida real.

El grado de control mejoró durante el seguimiento en sólo 6 puntos según el método Rosendaal y en 14 puntos según el método directo; mejoría que solo fue significativa para el método directo. No podemos considerar la actividad formativa realizada como la única causa de esta mejora, ya que influyen otros factores como, por ejemplo, la exclusión de los pacientes mal controlados que iniciaron tratamiento con ACOD entre otros.

La correlación entre los 2 puntos de control es estadísticamente significativa y positiva moderada en los dos métodos: Rosendaal (0,23; $p < 0,01$) y método directo (0,33; $p < 0,001$). Lo que indica que el grado de control es parcialmente predecible; es decir, que el paciente controlado generalmente se mantiene controlado a los 2 años de seguimiento y el no controlado sigue sin estarlo pasado este tiempo.

El tener un INR fuera de control se asocia con ser mujer o tener un objetivo de INR de 2,5-3,5. Mantener en tratamiento con AVK a los pacientes con un objetivo de INR de 2,5-3,5 sin estar controlados nos hace plantearnos, en base a nuestros resultados de correlación, que siempre van a seguir mal controlados, ya que su única opción terapéutica, a día de hoy, sería continuar con AVK, ya que no tienen indicación para sustituirlos por ACOD; apreciación compartida por *Boned-Ombuena* y otros.⁽¹⁷⁾

El peor control observado en el sexo femenino está en consonancia con datos obtenidos en otros estudios.^(23,29) Según Nilsson y otros.⁽²⁹⁾ estas diferencias en cuanto a sexo podrían deberse a las discrepancias epidemiológicas de las enfermedades que indican la anticoagulación: mientras que en los recambios valvulares (objetivo de INR 2,5-3,5) hay un predominio de hombres, en el tromboembolismo venoso (objetivo de INR 2-3) predominan las mujeres.

Los hombres y quienes tienen un objetivo de control de INR diferente a 2.5-3.5 tienen una mayor ventaja sobre su control (2.22 y 2.73 veces respectivamente). Por tanto, es importante el seguimiento de aquellos pacientes más propensos a tener un peor control para establecer una vigilancia más estricta sobre ellos y plantear soluciones de manera precoz cuando sea posible. Además, sería conveniente seguir investigando en esta dirección para identificar qué determinantes potencialmente modificables son los responsables de estas diferencias para evitar complicaciones a largo plazo.

En resumen, los pacientes tenían una edad media elevada y una alta prevalencia de comorbilidades. El grado de control de INR en el área de salud situado en torno al 50 % es comparable al descrito en la literatura. Sin embargo, debe de mejorarse, ya que los pacientes estudiados se encontraban fuera de rango de INR más de una tercera parte del tiempo, con el consiguiente riesgo de hemorragia y embolia que ello podría acarrear. La actividad formativa destinada a los facultativos prescriptores mejoró el grado de control 6 puntos según el método de Rosendaal y casi 14 puntos según el método directo. La evolución de los pacientes es parcialmente predecible ya que existe una correlación significativa y positiva para ambos métodos con el paso del tiempo. Un peor control a los dos años se asoció con tener un objetivo de 2,5-3,5 y con el sexo femenino: los hombres tienen más del doble de ventaja de control del INR, y los que no tienen como objetivo INR 2,5-3,5 casi el triple.

Referencias bibliográficas

1. Martín Enguix D, Aguirre Rodríguez J, Hidalgo Rodríguez A. Mortalidad en una cohorte de pacientes de Atención Primaria tratados con anticoagulantes antagonistas

- de la vitamina K. Medicina Clínica. 2021;157(9):427-33. DOI: <https://10.1016/j.medcli.2020.07.0377>
2. Altiok E, Marx N. Oral Anticoagulation. DtschArztebl Int. 2018;115(46):776-83. DOI: <https://10.3238/arztebl.2018.07766>
 3. Fawzy AM, Lip GYH. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral anticoagulants used in atrial fibrillation. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2019;15(5):381-98. DOI: <https://10.1080/17425255.2019.16046866>
 4. Llisterri Caro JL, et al. Utilización de los anticoagulantes orales de acción directa en Atención Primaria de España. Posicionamiento de SEMERGEN ante la situación actual. Semergen. 2019;45(6):413-49. DOI: <https://10.1016/j.semerg.2019.06.0022>
 5. Nuin Villanueva MA, Arroyo Aniés M, Yurss Arruga I, Granado Hualde A, Calvo Herrado C, Elía Pitillas F 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(9):326-31. DOI: <https://10.1157/130724199>
 6. Alonso Roca R, Barroso Muñoz C, Álvarez Solanes I, Alcaraz Bethancourt A, Puche López N, Gordillo López FJ. Situación actual del control de la anticoagulación oral en atención primaria. Aten Primaria. 1999;24(3):127-33.
 7. Van Zyl M, Wysokinski WE, Jaeger TM, Casanegra AI, Gersh BJ, McBane RD et al. In-home Compared with In-Clinic Warfarin Therapy Monitoring in Mechanical Heart Valves: A Population-Based Study. Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes. 2020;4(5):511-20. DOI: <https://10.1016/j.mayocpiqo.2020.05.003>
 8. Altirriba J, Aparicio P. Oral anticoagulation in primary care. Rev Esp Sanid Penit. 2017;9(1):19-34. DOI: <https://10.4321/S1575-06202017000100004>
 9. Siddiqui S, DeRemer CE, Waller JL, Gujral JS. Variability in the Calculation of Time in Therapeutic Range for the Quality Control Measurement of Warfarin. J Innov Card Rhythm Manag. 2018;9(12):3428-34. DOI: <https://10.19102/icrm.2018.091203>
 10. Keeling D, Baglin T, Tait C, Watson H, Perry D, Baglin C et al. Guidelines on oral anticoagulation with warfarin - Fourth edition. Br J Haematol. 2011;154(3):311-24. DOI: <https://10.1111/j.1365-2141.2011.08753.x>
 11. Aguirre Rodríguez JC, Jiménez de la Cruz M, Hidalgo Rodríguez A. Grado de control de la Anticoagulación con antagonistas de la vitamina K en Atención

- Primaria. Estudio GRANADA. Med Clin (Barc). 2017;148(12):571-72. DOI: <https://10.1016/j.medcli.2017.02.007>
12. Aguirre Rodríguez JC, Hidalgo Rodríguez A, Jiménez de la Cruz M, Alonso Ródenas M, Mené Llorente M, Alfonso Zamora I. Anticoagulation Quality Control in Primary Care with Vitamin K Antagonist. J Health Sci Educ. 2017;1(1):1-6. DOI: <https://10.0000/JHSE.1000106>
13. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios. Criterios y recomendaciones generales para el uso de los anticoagulantes orales directos (ACOD) en la prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular. Informe de posicionamiento terapéutico. 2016. UT_ACOD/V5/21112016. [acceso 25/01/2021] Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/criterios-anticoagulantes-orales.pdf>
14. Cerdá M, Cerezo-Manchado J, Johansson E, Martínez F, Fernández M, Varela A et al. Facing real-life with direct oral anticoagulants in patients with nonvalvular atrial fibrillation: outcomes from the first observational and prospective study in a Spanish population. J Comp Eff Res. 2019;8(3):165-78. DOI: <https://10.2217/ce-2018-0134>
15. Anguita Sánchez M, Bertomeu Martínez V, CequierFillat A et al. Calidad de la anticoagulación con antagonistas de la vitamina K en España: prevalencia de mal control y factores asociados. Rev Esp Cardiol. 2015;68(9):761-8. DOI: <https://10.1016/j.recesp.2014.11.022>
16. Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. Fortaleza, Brasil; 2013. En línea [acceso: 09/01/2021]. Disponible en: <https://www.ma.net/es30/publications/10/policies/b3/index.html>
17. Boned-Ombuena A, Pérez-Panadés J, López-Maside A, Miralles-Espí M, Guardiola Vilarroig S, Adam Ruiz D 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(9):534-48. DOI: <https://10.1016/j.aprim.2016.11.015>

18. 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(9):753-60. DOI: <https://10.1016/j.recesp.2014.04.020>
19. Fernández López P, López Ramiro M, Merino de Haro I, Cedeño Manzano G, Díaz Siles F, Hermoso Sabio A. Estado de control de pacientes en tratamiento con anticoagulantes orales antagonistas de la vitamina K en atención primaria. Estudio ECOPAVIK. Semergen. 2016;42(8):530-37. DOI: <https://10.1016/j.semerg.2015.12.006>
20. Regueiro Martínez A, Seoane Suárez C, Allegue Cortez C. Evaluación del grado de control del tratamiento anticoagulante oral en atención primaria. Estudio TAOVI. Cad Aten Primaria (revista en Internet). 2016 [acceso: 25/01/2021];22(ext):19-23. Disponible en: <https://revista.agamfec.com/wp-content/uploads/2017/02/CADERNOSVolume22Extraordinario.pdf>
21. Molina Casado M, Sánchez-Garrido Escudero R, Rodríguez Idígoras M, Martínez González J, Escolar Castellón J. Control del tratamiento anticoagulante oral en atención primaria de la provincia de Málaga. Rev Calid Asist. 2006;21(6):293-98. DOI: [https://10.1016/S1134-282X\(06\)70798-9](https://10.1016/S1134-282X(06)70798-9)
22. Alonso Roca R, Figueroa Guerrero CA, Mainar de Paz V, Arribas García MP, Sánchez Perruca L, Rodríguez Barrientos R et al. Grado de control del tratamiento anticoagulante oral en los centros de Atención Primaria de la Comunidad de Madrid: estudio CHRONOS-TAO. Med Clin (Barc). 2015;145(5):192-7. DOI: <https://10.1016/j.medcli.2014.09.023>
23. Barrios V, Escobar C, Prieto L, Osorio G, Polo J, Lobos JM et al. Control de la anticoagulación en pacientes con fibrilación auricular no valvular asistidos en atención primaria en España. Estudio PAULA. Rev Esp Cardiol. 2015;68(9):769-76. DOI: <https://10.1016/j.recesp.2015.04.017>
24. Ansell J, Hollowell J, Pengo V, Martinez-Brotons F, Caro J, Drouet L. Descriptive analysis of the process and quality of oral anticoagulation management in real-life practice in patients with chronic non-valvular atrial fibrillation: The international

- study of anticoagulation management (ISAM). *J Thromb Thrombolysis*. 2007;23(2):83-91. DOI: <https://10.1007/s11239-006-9022-7>
25. Fitzmaurice DA. Oral anticoagulation control: The European perspective. *J Thromb Thrombolysis*. 2006;21(1):95-100. DOI: <https://10.1007/s11239-006-5584-7>
26. Bertomeu-González V, Anguita M, Moreno-Arribas J, Cequier A, Muñoz J, Castillo-Castillo J et al. Quality of anticoagulation with vitamin K antagonists. *Clin Cardiol*. 2015;38(6):357-64. DOI: <https://10.1002/clc.22397>
27. Van Spall HG, Wallentin L, Yusuf S, Eikelboom JW, Nieuwlaat R, Yang S et al. Variation in warfarin dose adjustment practice is responsible for differences in the quality of anticoagulation control between centers and countries: An analysis of patients receiving warfarin in the randomized evaluation of long-term anticoagulation therapy (RE-LY) Trial. *Circulation*. 2012;126(19):2309-16. DOI: <https://10.1161/CIRCULATIONAHA.112.101808>
28. Connolly SJ, Pogue J, Eikelboom J, Flaker G, Commerford P, Franzosi MG 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):2029-37. DOI: <https://10.1161/CIRCULATIONAHA.107.750000>
29. Nilsson H, Grove EL, Larsen TB, Nielsen PB, Skjøth F, Maegaard M et al. Sex differences in treatment quality of self-managed oral anticoagulant therapy: 6,900 patient-years of follow-up. *PLoS One*. 2014;9(11):e113627. DOI: <https://10.1371/journal.pone.0113627>

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

Contribución de los autores

Conceptualización: Juan Carlos Aguirre Rodríguez

Curación de datos: *David Martín Enguix*

Análisis formal: *David Martín Enguix*

Investigación: *Juan Carlos Aguirre Rodríguez, Abraham Hidalgo Rodríguez, David Martín Enguix*

Metodología: *David Martín Enguix, Javier Lacorzana*

Administración del proyecto: *Juan Carlos Aguirre Rodríguez*

Recursos: *David Martín Enguix*

Software: *David Martín Enguix*

Supervisión: *María Sánchez Cambronero, Javier Lacorzana, Juan Carlos Aguirre Rodríguez, Abraham Hidalgo Rodríguez, David Martín Enguix*

Validación: *María Sánchez Cambronero, Juan Carlos Aguirre Rodríguez, Abraham Hidalgo Rodríguez, David Martín Enguix, Javier Lacorzana*

Visualización: *María Sánchez Cambronero, Juan Carlos Aguirre Rodríguez, Abraham Hidalgo Rodríguez, David Martín Enguix, Javier Lacorzana*

Redacción-borrador original: *María Sánchez Cambronero, Juan Carlos Aguirre Rodríguez, Abraham Hidalgo Rodríguez, David Martín Enguix*

Redacción-revisión y edición: *María Sánchez Cambronero, Juan Carlos Aguirre Rodríguez, Abraham Hidalgo Rodríguez, David Martín Enguix, Javier Lacorzana*