

ARTICULO ORIGINAL

Estudio URUguayo de intervención educativa potenciada en pacientes anticoagulados con WARfarina en una unidad de Insuficiencia cardíaca (URUWAI)

- Uruguayan study of enhanced educational intervention in patients anticoagulated with Warfarin in a heart failure unit (URUWAI)
- Estudo uruguaio de intervenção educacional aprimorada em pacientes anticoagulados com WARfarin em uma unidade de insuficiência cardíaca (URUWAI)

Andrea Pereyra¹ **Resumen**

ORCID: 0009-0004-9824-9257

Gabriela Silvera²

ORCID: 0009-0001-7769-2119

Rosa Eiraldi¹

ORCID: 0009-0009-2387-7298

Cristina Chamorro²

ORCID: 0009-0002-3873-1653

Lucía Florio²

ORCID: 0000-0002-9608-2666

Marta Vázquez¹

ORCID: 0000-0002-8459-4859

Gabriela Ormaechea²

ORCID: 0000-0002-2981-7722

Pablo Álvarez²

ORCID: 0000-0002-4550-3483

Introducción: La warfarina es uno de los medicamentos más prescritos en el tratamiento y prevención de enfermedades tromboembólicas. El beneficio en la prevención de eventos trombóticos y en la reducción de la mortalidad está ampliamente documentado. Sin embargo, los aspectos relacionados con la seguridad han limitado su uso. El acompañamiento de pacientes, con especial atención en la información y educación sobre sus patologías, hábitos saludables, cumplimiento de tratamientos y comprensión de riesgos, es fundamental para conseguir buenos resultados, disminuyendo la morbi-mortalidad y las internaciones. La información respecto al perfil de seguridad y la calidad de la anticoagulación bajo un programa de intervención educativa es escasa en Uruguay. El objetivo de este estudio es analizar el efecto de un plan de intervención educativa potenciada con atención farmacéutica (IEPAF), sobre la calidad de anticoagulación con warfarina de pacientes ambulatorios de la unidad multidisciplinaria de insuficiencia cardíaca (UMIC), comparar la efectividad y seguridad del tratamiento, y evaluar la utilidad del score SAMeTT2R2.

Metodología: Ensayo clínico randomizado. Se reclutaron pacientes en seguimiento en la UMIC tratados con warfarina y se randomizaron a control médico habitual vs control médico con ajustes de dosis según un protocolo establecido, más IEPAF.

Resultados: Luego de 24 meses de seguimiento, ambos grupos mantuvieron buen nivel de anticoagulación, con tiempo en rango terapéutico (TTR) de 83,15% y 83,80% para grupo control e intervención respectivamente. La intervención educativa potenciada y el protocolo de ajuste de dosis de warfarina, aportó un resultado equiparable al seguimiento convencional de la anticoagulación.

Conclusiones: La IEPAF promovió un resultado equiparable en seguridad, efectividad y adherencia con respecto al seguimiento convencional. Ambos grupos lograron un excelente nivel de anticoagulación evaluado por TTR. Del análisis post hoc surge una asociación estadísticamente significativa de los valores de SAMeTT2R2 4 y 6, con la aparición de eventos, con un riesgo relativo 5 veces mayor para el sexo femenino.

Palabras claves: Warfarina, educación, TTR, SAMeTT2R2, insuficiencia cardíaca

1-Universidad de la República.
Facultad de Química. Área de
Biofarmacia y Terapéutica del
Departamento de Ciencias
Farmacéuticas (CIENFAR).
2-Universidad de la República.
Facultad de Medicina. Unidad
Multidisciplinaria de Insuficiencia
Cardíaca (UMIC).

Abstract

Introduction: Warfarin is one of the most prescribed drugs for the treatment and prevention of thromboembolic diseases. The benefit of the prevention of thrombotic events and the reduction of mortality is widely documented. However, security issues have limited its use. Monitoring patients, with special attention to information and education about their pathologies, healthy habits, compliance with treatment, and understanding of risks, is essential to achieve good results, reducing morbidity, mortality and hospitalizations. Information regarding anticoagulation's safety profile and quality under an educational intervention program is scarce in Uruguay. The objective of this study is to analyze the effect of an enhanced educational intervention plan with pharmaceutical care (IEPAF), on the quality of anticoagulation with warfarin in outpatients in the multidisciplinary heart failure unit (UMIC), and to compare the effectiveness and safety of treatment, and to evaluate the usefulness of the SAMeTT2R2 score.

Methodology: Randomized clinical trial. Patients under follow-up in UMIC treated with warfarin were recruited and randomized to usual medical control vs medical control with dose adjustments according to an established protocol, plus enhanced educational intervention IEPAF.

Results: After 24 months of follow-up, both groups maintained a good level of anticoagulation, with time in therapeutic range (TTR) of 83,15% and 83,80% for the control and intervention groups, respectively. The enhanced educational intervention and the warfarin dose adjustment protocol provided results comparable to conventional anticoagulation monitoring.

Conclusions: The IEPAF with pharmaceutical care promoted a comparable result in safety, effectiveness, and adherence concerning conventional follow-up. Both groups achieved an excellent level of anticoagulation as assessed by TTR. From the post hoc analysis, a statistically significant association of SAMeTT2R2 values 4 and 6 emerges with events, with a relative risk 5 times greater for the female sex.

Key words: Warfarin, education, TTR, SAMeTT2R2, heart failure

Resumo

Introdução: A warfarina é um dos medicamentos mais prescritos para o tratamento e prevenção de doenças tromboembólicas. O benefício na prevenção de eventos trombóticos e na redução da mortalidade está amplamente documentado. No entanto, problemas de segurança limitaram seu uso. O acompanhamento dos pacientes, com atenção especial à informação e educação sobre suas patologias, hábitos saudáveis, adesão ao tratamento e compreensão dos riscos, é fundamental para o alcance de bons resultados, reduzindo a morbimortalidade e internações. Informações sobre o perfil de segurança e a qualidade da anticoagulação em um programa de intervenção educacional são escassas no Uruguai. O objetivo deste estudo é analisar o efeito de um plano de intervenção educacional aprimorado com assistência farmacêutica (IEPAF), na qualidade da anticoagulação com warfarina em pacientes ambulatoriais na unidade multidisciplinar de insuficiência cardíaca (UMIC), e comparar a eficácia e segurança de tratamento e avaliar a utilidade do escore SAMeTT2R2.

Metodologia: Ensaio clínico randomizado. Pacientes em acompanhamento em UMIC em tratamento com warfarina foram recrutados e randomizados para controle médico usual versus controle médico com ajustes de dose de acordo com protocolo estabelecido, além IEPAF.

Resultados: Após 24 meses de seguimento, ambos os grupos mantiveram um bom nível de anticoagulação, com tempo na faixa terapêutica (TTR) de 83,15% e 83,80% para os grupos controle e intervenção, respectivamente. A intervenção educacional aprimorada e o protocolo de ajuste de dose de warfarina forneceram resultados comparáveis ao monitoramento de anticoagulação convencional.

Conclusões: O IEPAF com assistência farmacêutica promoveu resultado comparável em segurança, eficácia e adesão em relação ao acompanhamento convencional. Ambos os grupos alcançaram um excelente nível de anticoagulação avaliado pela TTR. Da análise post hoc emerge uma associação estatisticamente significativa dos valores 4 e 6 do SAMeTT2R2 com a ocorrência de eventos, com risco relativo 5 vezes maior para o sexo feminino.

Palavras-chave: warfarina, educação, TTR, SAMeTT2R2, insuficiência cardíaca

Recibido: 17/02/2024 - **Aceptado:** 10/06/2024

Hospital de Clínicas. Facultad de Medicina. Área de Biofarmacia y Terapéutica del Departamento de Ciencias Farmacéuticas. Facultad de Química. Universidad de la República. Montevideo, Uruguay.
Correspondencia. E-mail: gabasilvera@gmail.com

Introducción

La warfarina es un antagonista de la vitamina K (AVK) con propiedades anticoagulantes, ampliamente utilizado para la prevención de episodios tromboembólicos en pacientes con condiciones que aumentan el riesgo para los mismos.

Entre estas condiciones se encuentran algunas que requieren anticoagulación en forma indefinida como la fibrilación auricular (FA) y las prótesis valvulares mecánicas; o en forma transitoria, como las prótesis valvulares biológicas, presencia de trombos intracavitarios o antecedentes de tromboembolismo venoso.⁽¹⁾

La FA es la indicación cardiológica de anticoagulación más frecuente. Es una arritmia que genera contracción no coordinada e ineficaz de las aurículas con formación de trombos intraauriculares, por lo general en la zona de la orejuela auricular izquierda. La FA se asocia con un riesgo 5 veces mayor de accidente cerebro-vascular (ACV), siendo más severo que el no relacionado con FA y más frecuente en los ancianos.⁽²⁾ Al respecto, la recomendación actual implica el tratamiento anticoagulante a largo plazo según el score de riesgo CHA2DS2-VASc en la prevención de cardioembolia, junto con la valoración de riesgo de sangrado mediante el score de riesgo HAS-BLED, dada la incidencia general de sangrado mayor asociado a AVK entre 2 y 2,1% por año, según un meta-análisis de estudios observacionales y controlados respectivamente.^(3,4,5)

La prevalencia de la FA va en aumento. Aproximadamente el 1% de los pacientes con FA presentan una edad inferior a 60 años y el 35% son mayores de 80 años de edad. La presentación clínica varía desde ausencia de síntomas hasta insuficiencia cardíaca (IC) clínicamente manifiesta.^(6,7) En Uruguay se informa una prevalencia que llega a 12,3% en mayores de 80 años.⁽⁸⁾

Los AVK presentan estrecho margen terapéutico, interacciones con medicamentos y alimentos, y amplia variabilidad en el ajuste de dosis; por lo que su eficacia y seguridad dependen de un estricto control de la anticoagulación a través del índice internacional normalizado (INR, por sus siglas en inglés). El éxito de este control a mediano y largo plazo se refleja en el porcentaje promedio del tiempo en el rango terapéutico (TTR), estimado para un período dado de tiempo, mediante la suma de la interpolación lineal entre valores de INR consecutivos, propuesto por Rosendaal y cols.^(9,10,11,12)

Al momento de la formulación del ensayo clínico se considera control satisfactorio de anticoagulación un porcentaje del TTR superior a 65% para valores de INR entre 2,5 a 3,5 en prótesis valvular mitral, y entre 2 a 3 en las demás indicaciones de anticoagulación oral. Las guías actuales recomiendan TTR mayor o igual a 70%.^(13,14,15)

Los anticoagulantes directos (ACOD) como los inhibidores directos del factor Xa (apixabán, edoxabán y rivaroxabán), y el inhibidor directo de la trombina (dabigatrán), han surgido como alternativa de los AVK en la FA no valvular por presentar un efecto anticoagulante más estable sin requerir monitorización frecuente, con menos interacción con alimentos o fármacos. La limitante para su uso es la insuficiencia renal, requiriendo ajuste de dosis según el índice de filtrado glomerular. Si bien las Guías Europeas 2020 los recomiendan como terapia inicial, en otras regiones su uso se restringe a casos que no logran un manejo inicial satisfactorio (buen control de INR) con fármacos AVK, entre otras razones por motivos de accesibilidad.

En la actualidad no existe evidencia que avale el uso de los ACOD para la anticoagulación de pacientes portadores de prótesis valvulares mecánicas o FA valvular (con estenosis mitral reumática moderada a severa) o en pacientes con insuficiencia renal severa (con filtrado glomerular estimado inferior a 15 mL/min). En estos casos los AVK siguen siendo los recomendados.^(5,15,16,17)

En varios registros la prevalencia de mal control de la anticoagulación con AVK es alta, invocándose múltiples factores. Un estudio en pacientes anticoagulados con patología cardiovascular en Uruguay mostró que no se alcanzaba el nivel adecuado de anticoagulación por TTR (media 56,6%).⁽¹³⁾

Han sido propuestos diferentes scores con el fin de pronosticar la calidad de anticoagulación con AVK. El score SAME-TT2R2 derivado del estudio AFFIRM considera sexo, edad, comorbilidades, tratamiento, tabaquismo y raza. Los autores probaron la utilidad del score para predecir la adecuada calidad de anticoagulación según TTR, un mayor valor de dicho score se asoció con mayor incidencia de sangrados, eventos cardiovasculares adversos y mortalidad en pacientes con FA no valvular.⁽¹⁸⁾

La IC es un síndrome clínico complejo dado por síntomas y signos de congestión venosa y bajo gasto cardíaco y es consecuencia y vía final común de muchas patologías cardíacas. En este grupo de pacientes existe una alta prevalencia de patologías que requieren anticoagulación. IC y FA muchas veces coexisten, sobre todo a mayor edad y/o severidad de la IC. La FA puede ser causante de IC (taquimiocardiopatía) pero otras veces es consecuencia de ésta, y se asocia con peor pronóstico, riesgo de accidente cerebrovascular y mayor mortalidad. Se trate de FA paroxística, persistente o permanente, se recomienda que los pacientes con IC y FA reciban anticoagulación oral a largo plazo.⁽¹⁹⁾

Según la evidencia actual, los ACOD presentan eficacia comparable en la prevención de eventos tromboembólicos con menor tasa de hemorragia intracraneal que los AVK. En muchos casos no se pueden administrar los ACOD, por contraindicación (falla renal, prótesis mecánicas) o los pacientes no pueden recibirlos por cuestiones de accesibilidad económica.^(20,21,22)

La Unidad Multidisciplinaria de Insuficiencia Cardíaca (UMIC) del Hospital de Clínicas atiende pacientes portadores de IC con fracción de eyección reducida (ICFEr) no mayor a 40%, en régimen de policlínica especializada.⁽²³⁾

El objetivo principal de este ensayo clínico es analizar el efecto de un plan de intervención educativa potenciada con atención farmacéutica (IEPAF) sobre la calidad de anticoagulación con warfarina de pacientes ambulatorios en la UMIC.

Son objetivos secundarios, analizar el efecto de la IEPAF sobre la adherencia al tratamiento; comparar efectividad y seguridad del tratamiento en grupo intervención y grupo control y evaluar la utilidad del score SAMeTT2R2.

Metodología

Ensayo clínico randomizado, con aprobación del Comité de Ética del Hospital de Clínicas, con un período de reclutamiento de 18 meses (26/09/2016 a 26/02/2018). Se incluyeron sujetos ambulatorios de la cohorte de seguimiento de la UMIC con ICFEr, mayores de 18 años, con indicación de anticoagulación recibiendo warfarina por un período mayor de 15 días con INR en rango en dos controles continuos en un lapso de 30 días. El período total de seguimiento abarcó desde setiembre de 2016 a febrero de 2020.

Se excluyeron los sujetos que requerían antiagregación plaquetaria o si existió imposibilidad de seguimiento, discapacidad intelectual limitante o negativa a participar del estudio.

Una vez firmado el consentimiento, los sujetos incluidos se randomizaron, utilizando el programa Sealed Envelope con intervención de un colaborador externo, a uno de dos grupos: grupo intervención con seguimiento y ajustes de dosis según un protocolo preestablecido⁽²⁴⁾ reforzado con una atención farmacéutica y folleto informativo impreso (grupo 1 - intervención); y grupo control con seguimiento habitual del médico tratante de UMIC (grupo 2 - control).

Los sujetos incluidos recibieron los comprimidos de warfarina de la misma marca comercial, presentación de 2, de 5 y de 10 mg de liberación convencional, y en las cantidades necesarias, asegurando su disponibilidad al momento de la inclusión y en los sucesivos controles.

El seguimiento de cada sujeto se realizó por un período de 24 meses en la medida que su condición clínica lo permitiese. Las determinaciones de INR estuvieron a cargo del laboratorio institucional a partir de toma de muestra por punción venosa. Figura 1.

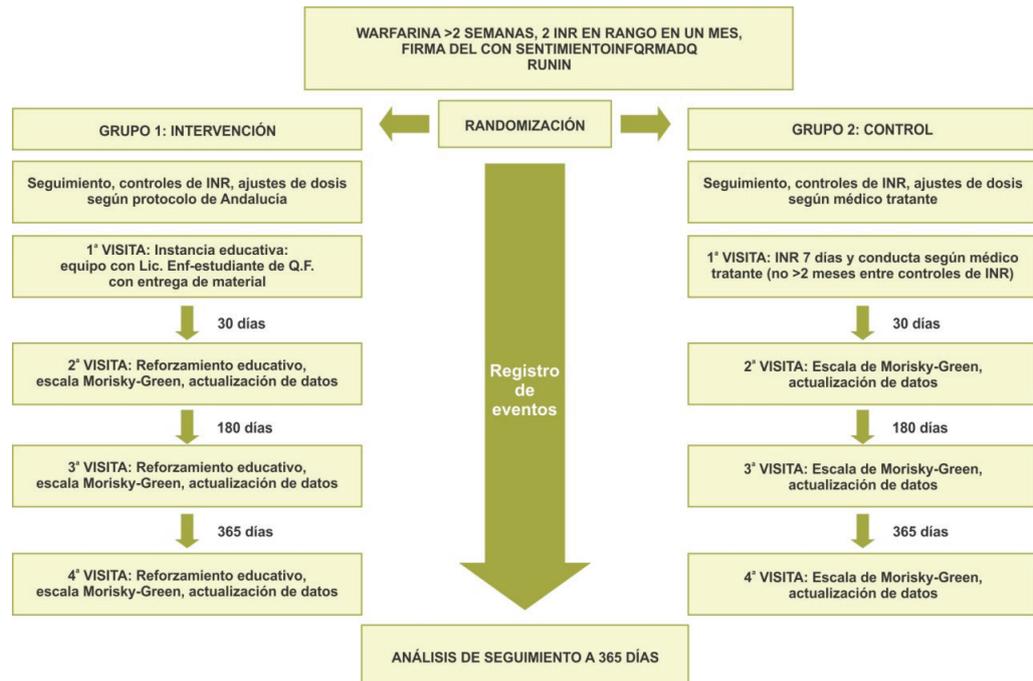


Figura 1: Diseño del estudio uruguayo de intervención educativa potenciada en pacientes anticoagulados con warfarina en una unidad de Insuficiencia cardíaca.

Se calculó el score SAMeTT2R2 y se evaluó la calidad de anticoagulación por TTR mediante interpolación lineal en lo individual, y según la media en la evaluación grupal, estableciendo como nivel adecuado de anticoagulación el TTR superior a 65%.^(14, 15)

La adherencia se evaluó mediante test de Morisky-Green⁽²⁵⁾, y las comorbilidades por la escala de Charlson.⁽²⁶⁾

Para la evaluación de la efectividad se consideró, la presencia de trombosis venosa profunda o tromboembolismo pulmonar confirmados por ecografía doppler de miembros inferiores, angio-tomografía o centellograma de ventilación-perfusión; trombosis valvular diagnosticada por ecocardiograma transtorácico; la tromboembolia arterial diagnosticada por ecodoppler arterial y/o arteriografía del vaso afectado y el ataque cerebrovascular isquémico diagnosticado por tomografía de cráneo.

Para la evaluación de la seguridad se utilizó el criterio TIMI para la clasificación de los sangrados.⁽²⁷⁾ Para el análisis, se consideró sujetos con eventos y si habían tenido más de uno se consideraba sólo el mayor.

Las variables continuas se resumen en mediana e intervalo intercuartilo y las cualitativas en frecuencia absoluta y relativa. Las medidas de asociación se calcularon por tests no paramétricos Chi2 o Fisher exact test para las variables cualitativas y Mann Whitney para las variables cuantitativas. Se realizó curva de supervivencia al primer evento trombótico y /o hemorrágico y regresión de Cox. Se consideró como significativo una $p \leq 0,05$.

Resultados

De un total de 105 pacientes elegibles, fueron incluidos y aleatorizados 52 pacientes, iniciando el seguimiento un total de 47 – 24 del grupo intervención (grupo 1) y 23 del grupo control (grupo 2), resultando en el análisis de 870 resultados de INR (entre el 26/09/2016 al 26/02/2020).

En la figura 2 se muestra el flujograma CONSORT.

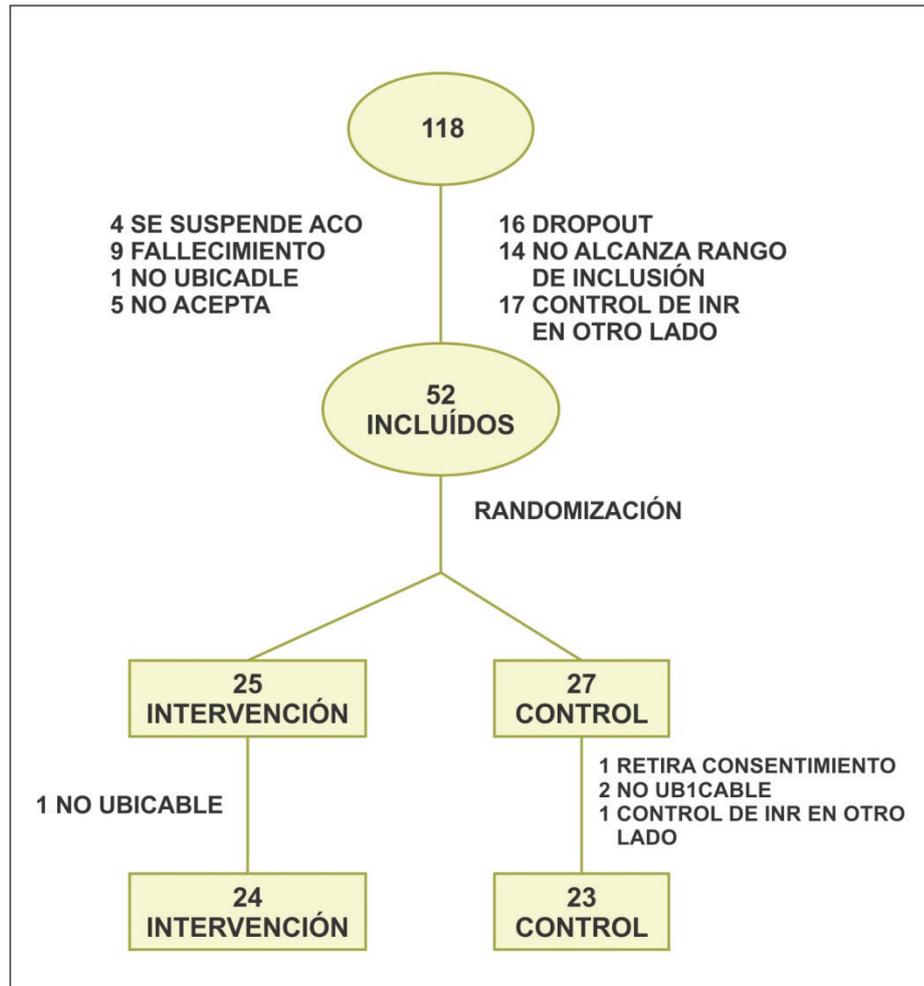


Figura 2: Flujograma del estudio uruguayo de intervención educativa potenciada en pacientes anticoagulados con warfarina en una unidad de insuficiencia cardíaca.

En la tabla 1 se presentan las características de la población.

VARIABLES	PACIENTES		P
	Grupo 1 Intervención (n=24)	Grupo 2 Control (n=23)	
Edad (mediana, años)	67,5 (64-73)	72,0 (61-74)	0,90
Hombres	17	20	0,177
Raza blanca	24	22	0,368
Educación primaria incompleta	8	7	0,648
Indicaciones: Fibrilación auricular	19	18	
Prótesis valvular	4	3	0,538
Ventrículo no compactado	0	1	
Etiología: Isquémica/ No Isquémica	5/23	8/23	0,08
Charlson (mediana e IQ)	4(3-6)	5 (3-8)	0,15 Mann Whitney

Tabla 1: Características de la población

En la tabla 2 los resultados de TTR.

VARIABLES	Grupo 1 Intervención	Grupo 2 Control
Número de sujetos	24	23
Número de determinaciones de INR	441	429
Calidad de anticoagulación medida por TTR (Mediana, Mann Whitney $p=0,81$)	83,80 % (71,2-92,5)	83,15 % (72,9-87,5)

Tabla 2: Resultados del tiempo en rango terapéutico

Ambos grupos resultaron comparables en cuanto a edad media, sexo, raza, nivel de instrucción, motivo de indicación de la warfarina, etiología de la IC y la presencia de comorbilidades (Charlson).

La mediana de valores calculados de TTR fue de 83,80% y 83,15% para los grupos 1 y 2 respectivamente (Mann Whitney $p=0,81$).

La adherencia evaluada según la escala de Morisky no mostró diferencia significativa entre ambos grupos ($p=0,153$). Para el análisis de eventos, se consideró sujetos con eventos (compuesta entre efectividad y seguridad). Se clasificaron los eventos hemorrágicos según fuesen sangrado mayor o menor (incluyendo los sangrados menores y mínimos). Los eventos trombóticos fueron clasificados todos como eventos mayores. Para el análisis se tomó como sujetos con eventos – si era uno mayor y uno menor se contó como evento mayor. Se excluyeron las muertes como eventos, dado que las mismas fueron no relacionadas con la anticoagulación. El grupo 1 (intervención) tuvo 3 sujetos con eventos menores y 2 sujetos con eventos mayores, total 5 sujetos con eventos. El grupo 2 (control) tuvo 5 sujetos con eventos menores y 4 sujetos con eventos mayores (total 9 sujetos con eventos). Fisher's exact = 0,426.

Estadísticamente no se encontraron diferencias entre los grupos en cuanto a la presencia de eventos, tanto si se clasificaban en mayores o menores o como eventos globales. Fisher's exact = 0,337.

No fue posible calcular la mediana de sobrevida al primer evento, por la baja incidencia de eventos; de todas maneras, el Logrank test $p=0,2$ en el tiempo de seguimiento realizado no mostró diferencias estadísticamente significativas.

Tomando como punto de corte el valor 1 de $SAME_{TT_2R_2}$, no se encontró correlación entre el valor de $SAME_{TT_2R_2}$ y el TTR. El análisis univariado con el nivel de TTR no mostró asociación con sexo, edad, o nivel de instrucción. El análisis univariado de regresión de Cox con respecto a la ocurrencia de eventos adversos no mostró asociación con las variables testeadas: grupo, edad, sexo, TTR, índice de Charlson, o adherencia. Sin embargo, se verificó en este análisis, un hazzard ratio (HR) de 149,3 ($p=0,003$) para valores de $SAME_{TT_2R_2}$ 4, y HR de 73,1 para valores de $SAME_{TT_2R_2}$ de 6 ($p=0,005$), comparado con aquellos con $SAME_{TT_2R_2}$ menor o igual a 1.

En el análisis multivariado la única variable con riesgo significativo resulta $SAME_{TT_2R_2}=6$ con HR 87,8 $p=0,005$

Discusión

URUWAI es el primer ensayo clínico randomizado sobre control de anticoagulación con warfarina en pacientes con ICFer en Uruguay, con el aspecto interesante de evaluar una intervención educativa potenciada con atención farmacéutica y ajuste de posología protocolizado.

Luego de 24 meses de seguimiento, se destaca el alto nivel de calidad de anticoagulación con TTR superior al 83% en ambos grupos, a diferencia de datos previos de Gómez y col del 2014, que, analizando la calidad de anticoagulación de una policlínica cardiológica de nuestro medio, encontraron que el TTR no alcanzaba un valor satisfactorio (media 56,6%).⁽¹³⁾

En 2006 Van Walraven y col mediante revisión sistemática y meta-regresión de 67 estudios involucrando 50.208 pacientes con indicaciones diversas de anticoagulación con warfarina, encontraron globalmente un TTR de 63,6% y, adicionalmente constataron un TTR cercano a 66% en los pacientes incluidos en estudios randomizados controlados y en clínicas de anticoagulación comparado con TTR de 57% en la atención comunitaria.⁽²⁸⁾

En un meta-análisis de 22.237 pacientes anticoagulados por FA se verificó un TTR global de 55%, los pacientes atendidos en clínicas de anticoagulación presentaron TTR de 63%, y de

51% en la atención comunitaria. ⁽²⁹⁾ URUWAI es un ensayo clínico prospectivo, que logró una calidad de anticoagulación superior a los niveles hallados en análisis internacionales previos.

La intervención educativa potenciada y el protocolo de ajuste de dosis de warfarina no resultaron en una diferencia significativa en la calidad de anticoagulación con respecto al control en un seguimiento de dos años. ⁽²⁴⁾ Nuestros hallazgos difieren del estudio prospectivo de Rodrigues Marcatto, que mostró en doce semanas, un cambio significativo sobre el TTR como efecto de una intervención de cuidado farmacéutico sobre una selección de pacientes con FA y baja calidad de anticoagulación (TTR inferior a 50%).⁽³⁰⁾

Nuestro ensayo, requirió como criterio de inclusión la condición de presentar dos INR en rangos consecutivos en lapso de un mes. Dicha condición no se alcanzó en el 55% de la cohorte inicial en todo el período de reclutamiento. De una cohorte inicial de 105 pacientes anticoagulados 47 sujetos fueron reclutados, resultando esto en un sesgo de selección con un punto de partida de mayor exigencia, lo cual quizá explique la ausencia de diferencia entre grupos en la muestra analizada, así como el excelente control de anticoagulación logrado.

En el mismo sentido, la disponibilidad de los comprimidos de warfarina de una misma marca comercial y entregado en cada consulta, y el acceso a los controles, resultaron en mejor TTR en ambos grupos.

Nuestros resultados concuerdan con las conclusiones de Van Walraven sobre el control de la anticoagulación según el diseño de los ensayos. En dicha revisión se concluye que en clínicas de seguimiento especializado y en ensayos controlados es de esperar TTR superiores que en seguimientos comunitarios. La selección de los sujetos, el acceso garantizado al fármaco de calidad, y a los controles protocolizados y uniformes que permitan comparar los resultados de la intervención, son aspectos que no suelen estar presentes en estudios observacionales. ⁽²⁸⁾ Esto destaca la especial importancia del control por parte del equipo de salud respecto a la anticoagulación con fármacos AVK, sobre todo en una población añosa como la de este ensayo, con alto índice de comorbilidades, lo que establece un desafío extra para alcanzar niveles satisfactorios de anticoagulación.

Durante el seguimiento la incidencia de eventos fue baja. Las complicaciones registradas fueron predominantemente hemorrágicas y leves. Se encontró una incidencia acumulada de eventos hemorrágicos graves de 3% al año, menor a lo referenciado por Kimachi y col. ⁽²⁰¹⁷⁾, comparable con los hallazgos de Granger y col. ⁽²⁰¹¹⁾.^(31, 32) Probablemente este hallazgo esté vinculado al buen nivel de control de la anticoagulación en ambos grupos.

Se registró un buen nivel de adherencia declarada (mediante cuestionario de Morisky-Green) en la muestra analizada, y la intervención educativa con atención farmacéutica, no resultó en un cambio significativo en la misma. Tal como en estudios previos, la adherencia no se correlacionó con mejor nivel de anticoagulación medido por TTR. ^(25,28,29)

No se verificó correlación entre $SAMeTT_2R_2$ y el TTR, en concordancia con resultados de estudio retrospectivo de Gómez y col. en nuestro medio.⁽³³⁾ Sin embargo, del análisis post hoc surge una asociación estadísticamente significativa de los valores de $SAMeTT_2R_2$ 4 y 6, con la aparición de eventos, con un riesgo relativo 5 veces mayor para el sexo femenino. Este score podría ser de utilidad, a la hora de la selección del fármaco anticoagulante apropiado según las características de los pacientes. ⁽¹⁸⁾

Sigue siendo vigente la necesidad de promover la mejora del control, eficacia y seguridad de la anticoagulación con warfarina, ya que es aún el anticoagulante de elección en casos de prótesis valvulares, en pacientes con insuficiencia renal, o por motivos de accesibilidad en regiones con recursos limitados.

Existe un grupo de sujetos que no lograron la inclusión al presente ensayo clínico por no lograr dos INR consecutivos en rango durante todo el período de reclutamiento de 18 meses. Tal vez sea en esta población donde intervenciones educativas y de atención farmacéutica resulten en la reducción de eventos vinculados a la anticoagulación con AVK en pacientes con FA.

Limitaciones

- Escaso número de sujetos.
- Tiempo de seguimiento acotado a 2 años.
- Sesgo de selección para la inclusión de los sujetos, dos INR consecutivos en rango como requisito para la inclusión que resulta en inclusión de casos con TTR elevados al momento de su inclusión.

- Efecto Hawthorne: Por tratarse de un ensayo no ciego, puede sesgar las conductas de ajuste y seguimiento de los profesionales que atienden al grupo control.
- El acceso irrestricto al fármaco sin cambio de marca y con presentaciones adecuadas acordes a la posología, mejora la posibilidad de adherencia al tratamiento, a diferencia de lo que ocurre en estudios retrospectivos-observacionales.

Conclusiones

Se registra un nivel muy satisfactorio de anticoagulación evaluado por TTR en la población estudiada. La IEPAF fue comparable en la seguridad, efectividad y en la adherencia con respecto al seguimiento convencional.

El SAMeTT₂R₂ no fue predictor de buen nivel de anticoagulación según TTR.

El riesgo de eventos vinculados a la anticoagulación con AVK más bien parece estar relacionado con las características clínicas propias de los sujetos (SAMeTT₂R₂) y no con el equipo de salud.

Se plantea si ensayos como el URUWAI podrían demostrar beneficio en sujetos en tratamiento con warfarina en quienes se verifica inadecuada calidad de anticoagulación.

Agradecimientos

Se agradece al laboratorio Roemmers-Megalabs por el suministro de los comprimidos de warfarina para los tratamientos de los pacientes incluidos.

Bibliografía

- 1- Wigle P, Hein B, Bernheisel CR. Anticoagulation: Updated Guidelines for Outpatient Management. *Am Fam Physician*. 2019 Oct 1;100(7):426-434.
- 2- Alshehri AM. Stroke in atrial fibrillation: Review of risk stratification and preventive therapy. *J Family Community Med*. 2019 May-Aug;26(2):92-97. doi: 10.4103/jfcm.JFCM_99_18
- 3- Roskell NS, Samuel M, Noack H, Monz BU. Major bleeding in patients with atrial fibrillation receiving vitamin K antagonists: a systematic review of randomized and observational studies. *Europace*. 2013 Jun;15(6):787-97. doi: 10.1093/europace/eut001.
- 4- Borre ED, Goode A, Raitz G, Shah B, Lowenstern A, Chatterjee R, et al. Predicting Thromboembolic and Bleeding Event Risk in Patients with Non-Valvular Atrial Fibrillation: A Systematic Review. *Thromb Haemost*. 2018 Dec;118(12):2171-2187. doi: 10.1055/s-0038-1675400.
- 5- Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2021 Feb 1;42(5):373-498. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa612
- 6- Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault LE, Selby JV, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA*. 2001 May 9;285(18):2370-5. doi: 10.1001/jama.285.
- 7- Schnabel RB, Yin X, Gona P, Larson MG, Beiser AS, McManus DD, et al. 50 year trends in atrial fibrillation prevalence, incidence, risk factors, and mortality in the Framingham Heart Study: a cohort study. *Lancet*. 2015 Jul 11;386(9989):154-62. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61774-8.
- 8- Sandoya E, Aguilar MDP, Vázquez H. Prevalencia de la fibrilación auricular en la población adulta de Montevideo. *Rev Urug Cardiol*. 2014; 29(2): 187-191. Disponible en: http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-04202014000200006&lng=es&tlng=es.
- 9- White HD, Gruber M, Feyzi J, Kaatz S, Tse HF, Husted S, 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(3): 239-245. <https://doi.org/10.1001/archinte.167.3.239>
- 10- Reynolds MW, Fahrback K, Hauch O, Wygant G, Estok R, Cella C, et al. Warfarin anticoagulation and outcomes in patients with atrial fibrillation: a systematic review and metaanalysis. *Chest*. 2004 Dec;126(6):1938-45. doi: 10.1378/chest.126.6.1938.

- 11- Wan Y, Heneghan C, Perera R, Roberts N, Hollowell J, Glasziou P, et al. Anticoagulation control and prediction of adverse events in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2008 Nov;1(2):84-91. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.108.796185
- 12- Rosendaal FR, Cannegieter SC, van der Meer FJ, Briët E. A method to determine the optimal intensity of oral anticoagulant therapy. *Thromb Haemost*. 1993 Mar 1;69(3):236-9.
- 13- Gómez A, Peixoto S, Azcúnaga M, Gama A, Lluberás N, Álvarez P. Calidad de la anticoagulación oral con warfarina en una policlínica de cardiología: porcentaje de tiempo en rango terapéutico. *Revi Urug Cardiol*. 2014; 29(3): 311-316. Disponible en: <http://www.scielo.edu.uy/pdf/ruc/v29n3/v29n3a06.pdf>
- 14- Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, 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 Nov;33(21):2719-47. doi: 10.1093/eurheartj/ehs253.
- 15- January CT, Wann LS, Calkins H, Chen LY, Cigarroa JE, Cleveland JC Jr, et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2014 Dec 2;130(23):2071-104. doi: 10.1161/CIR.0000000000000040.
- 16- January CT, Wann LS, Calkins H, Chen LY, Cigarroa JE, Cleveland JC Jr, et al. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol*. 2019 Jul 9;74(1):104-132. doi: 10.1016/j.jacc.2019.01.011.
- 17- Kotalczyk A, Lip GY, Calkins H. The 2020 ESC Guidelines on the Diagnosis and Management of Atrial Fibrillation. *Arrhythm Electrophysiol Rev*. 2021 Jul;10(2):65-67. doi: 10.15420/aer.2021.07
- 18- Gallego P, Roldán V, Marin F, Gálvez J, Valdés M, Vicente V, et al. SAME-TT2R2 score, time in therapeutic range, and outcomes in anticoagulated patients with atrial fibrillation. *Am J Med*. 2014 Nov;127(11):1083-1088. doi: 10.1016/j.amjmed.2014.05.023.
- 19- Sartipy U, Dahlström U, Fu M, Lund LH. Atrial Fibrillation in Heart Failure With Preserved, Mid-Range, and Reduced Ejection Fraction. *JACC Heart Fail*. 2017 Aug;5(8):565-574. doi: 10.1016/j.jchf.2017.05.001.
- 20- Carlisle MA, Fudim M, DeVore AD, Piccini JP. Heart Failure and Atrial Fibrillation, Like Fire and Fury. *JACC Heart Fail*. 2019;7(6): 447-456. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2019.03.005>
- 21- McMurray JJV, Stewart S. The burden of heart failure. *European Heart Journal Supplements*. 2002; 4(suppl D): D50-D58. doi: 10.1016/S1520-765X(02)90160-4
- 22- Gopinathannair R, Chen LY, Chung MK, Cornwell WK, Furie KL, Lakkireddy DR, et al. Managing Atrial Fibrillation in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2021 Jun;14(6):HAE000000000000078. doi: 10.1161/HAE.0000000000000078.
- 23- Álvarez Rocha P, Ormaechea G, Pouso J, et al. Diez años de experiencia en la prescripción de betabloqueantes en la Unidad Multidisciplinaria de Insuficiencia Cardíaca (UMIC) del Hospital de Clínicas de Montevideo. *Rev Urug Cardiol*. 2015; 30(1): 19-31. Disponible en: <http://www.scielo.edu.uy/pdf/ruc/v30n1/v30n1a06.pdf>
- 24- Junta de Andalucía. Guía para el Seguimiento Farmacológico Individualizado en Personas con Tratamiento de Anticoagulación Oral (v.2) [Internet]. 2ª ed. Consejería de Igualdad, Salud y Políticas Sociales: Andalucía, 2014 [acceso:10/01/2024]. Disponible en: <https://www.enfermeriacomunitaria.org/web/attachments/article/1114/GuiaSeguimientoFarmacologico%20ACO.pdf>.
- 25- Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care*. 1986 Jan;24(1):67-74. doi: 10.1097/00005650-198601000-00007.
- 26- Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40(5):373-83. doi: 10.1016/0021-9681(87)90171-8.
- 27- Chesebro JH, Knatterud G, Roberts R, Borer J, Cohen LS, Dalen J, et al. Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Trial, Phase I: A comparison between intravenous tissue plasminogen activator and intravenous streptokinase. Clinical findings through hospital discharge. *Circulation*. 1987 Jul;76(1):142-54. doi: 10.1161/01.cir.76.1.142.

- 28- van Walraven C, Jennings A, Oake N, Fergusson D, Forster AJ. Effect of study setting on anticoagulation control: a systematic review and metaregression. *Chest*. 2006 May;129(5):1155-66. doi: 10.1378/chest.129.5.1155.
- 29- 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 Apr;15(3):244-52. doi: 10.18553/jmcp.2009.15.3.244.
- 30- Marcatto LR, Sacilotto L, Tavares LC, Facin M, Olivetti N, Strunz CMC, et al. Pharmaceutical Care Increases Time in Therapeutic Range of Patients With Poor Quality of Anticoagulation With Warfarin. *Front Pharmacol*. 2018 Sep 21;9:1052. doi: 10.3389/fphar.2018.01052.
- 31- Kimachi M, Furukawa TA, Kimachi K, Goto Y, Fukuma S, Fukuhara S. Direct oral anticoagulants versus warfarin for preventing stroke and systemic embolic events among atrial fibrillation patients with chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Nov 6;11(11):CD011373. doi: 10.1002/14651858.CD011373.pub2.
- 32- Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011 Sep 15;365(11):981-92. doi: 10.1056/NEJMoa1107039.
- 33- Gómez A, Peixoto S, Azcúnaga M, Lluberas N, Silvera G, Álvarez P, et al. Utilidad del score SAME-TT2R2 en el control de la anticoagulación oral con warfarina en pacientes con fibrilación auricular no valvular. *Rev.Urug.Cardiol*. [Internet]. 2016 Dic [citado 2024 Ago 15]; 31(3): 381-389. Disponible en: http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-04202016000300004&lng=es.

Conflicto de interés

Los autores declaran que no existen conflictos de interés.

Nota de contribución autoral

Andrea Pereyra: conceptualización, curación de datos, análisis formal, redacción borrador original, redacción - revisión y edición.

Gabriela Silvera: conceptualización, curación de datos, análisis formal, redacción borrador original, redacción - revisión y edición.

Rosa Eiraldi: conceptualización, curación de datos, análisis formal, redacción borrador original, redacción - revisión y edición.

Cristina Chamorro: conceptualización, curación de datos.

Lucía Florio: análisis formal, redacción borrador original, redacción - revisión y edición.

Pablo Álvarez: conceptualización, análisis formal, redacción borrador original, redacción - revisión y edición.

Gabriela Ormaechea: conceptualización, análisis formal, redacción borrador original, redacción - revisión y edición.

Marta Vázquez: redacción borrador original, redacción - revisión y edición.

Nota de referencia autoral

Andrea Pereyra: Ex-estudiante de practicantado de Química Farmacéutica en el Área de Biofarmacia y Terapéutica del CIENFAR. Química Farmacéutica del Servicio de Farmacia del Hospital de Clínicas “Dr Manuel Quintela”. Universidad de la República.

Gabriela Silvera: Médica. Asistente Unidad Académica Médica A, Hospital de Clínicas “Dr. Manuel Quintela”. Grupo UMIC. Facultad de Medicina, Universidad de la República.

Rosa Eiraldi: Química Farmacéutica. Prof. Adjunta (Libre). Supervisora de practicantado. Área de Biofarmacia y Terapéutica del Departamento de Ciencias Farmacéuticas de Facultad de Química. Universidad de la República.

Cristina Chamorro: Ex-Licenciada en enfermería UMIC, Hospital de Clínicas “Dr. Manuel Quintela”. Grupo UMIC. Facultad de Medicina. Universidad de la República.

Lucía Florio: Médica cardióloga. Profesora titular Unidad Académica Cardiología. Grupo UMIC. Facultad de Medicina. Universidad de la República.

Gabriela Ormaechea: Médica Internista. Profesora titular Unidad Académica Médica A. Grupo UMIC. Facultad de Medicina. Universidad de la República.

Pablo Álvarez: Médico internista. Cardiólogo. Ex- Profesor Agregado Unidad Académica Médica A. Grupo UMIC. Supervisor de practicantado. Facultad de Medicina. Universidad de la República.

Marta Vázquez: Ex-Directora de Departameto CIENFAR. Profesor titular Libre del CIENFAR. Docente tutora de practicantado.

Nota de disponibilidad de datos

Para disponibilidad de datos, contactar con el autor de referencia

Nota del editor

El editor responsable por la publicación del presente artículo es la Dra. Mercedes Perendones.