



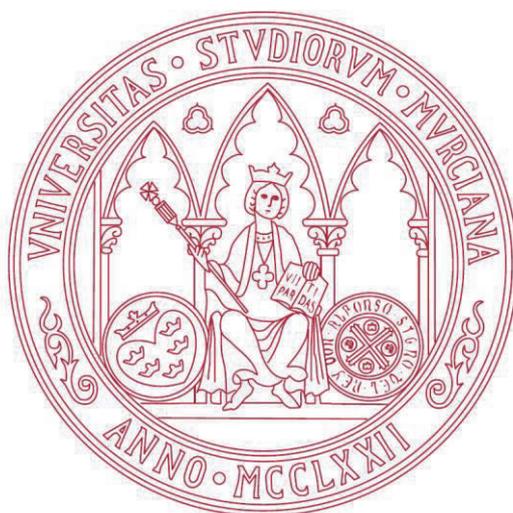
UNIVERSIDAD DE MURCIA

ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO

**Evaluación del Rendimiento de un Modelo
Clínico-Genético en la Estimación del Tiempo
en Rango Terapéutico de Pacientes con
Fibrilación Auricular no Valvular
Tratados con Acenocumarol**

D^a Samantha Natalia Wasniewski

2020



UNIVERSIDAD DE MURCIA

ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO

Evaluación del rendimiento de un modelo clínico-
genético en la estimación del tiempo en rango
terapéutico de pacientes con fibrilación auricular no
valvular tratados con acenocumarol.

Autora:

D^a Samantha Natalia Wasniewski

Directores:

Prof. Luciano Consuegra Sánchez

Prof. Federico Soria Arcos

2020

AGRADECIMIENTOS

Me gustaría mostrar mi más sincero agradecimiento a Luciano Consuegra Sánchez quien me invitó a descubrir el mundo de la investigación. Por contar conmigo, guiarme y por confiar en mí. Por su paciencia y por prestar su ayuda en todo momento.

A Federico Soria Arcos por su supervisión y valiosos consejos. Gracias por siempre sacar tiempo para compartir tu experiencia investigadora y docente.

A todos los Cardiólogos del Servicio de Cardiología del Hospital General Universitario Santa Lucía, de los que he aprendido estos años y en especial nuestro Jefe de Servicio Juan Antonio Castillo Moreno presente desde los inicios de este proyecto y cuyo apoyo nunca ha faltado. Al personal de enfermería y en especial Verónica García Molina y José Cortez Salazar por la ayuda en la recogida de datos y muestras.

A Pablo Conesa Zamora y Begoña Albuquerque González del servicio de Análisis Clínicos, ya que sin su colaboración no hubiese sido posible este trabajo.

A mis amigos residentes, tanto de Cardiología como de otras especialidades con los que he crecido y compartido mis primeros años de esta bonita profesión, que me han visto en los buenos y los malos momentos, y siempre han ayudado de manera desinteresada.

A mi familia, y en especial a mi madre Krystyna, por su apoyo incondicional, por siempre confiar en mí y por convencerme desde pequeña de que soy capaz de lograr lo que me proponga.

ABREVIATURAS

AAS: ácido acetil salicílico
ABC: área bajo la curva
ACO: anticoagulantes orales
ACOD: anticoagulantes orales de acción directa
ACV: accidente cerebrovascular
ADA: American Diabetes Association
ADN: ácido desoxirribonucleico
AINES: antiinflamatorios no esteroideos
AIT: accidente isquémico transitorio
ARN: ácido ribonucleico
AVK: antagonistas de la vitamina K
DLP: dislipemia
DM: diabetes mellitus
EAC: enfermedad arterial coronaria
ECG: electrocardiograma
EHRA: European Heart Rhythm Association
EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica
ERC: enfermedad renal crónica
ESC: European Society of Cardiology
FA: fibrilación auricular
FANV: fibrilación auricular no valvular
FDA: Food and Drug Administration
FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo
FT: factor tisular
HTA: hipertensión arterial
IAM: infarto agudo de miocardio
IC: insuficiencia cardíaca
IMC: índice de masa corporal
LPM: latidos por minuto
INR: cociente normalizado internacional
NYHA: New York Heart Association

PINRR: porcentaje de INR en rango

SAOS: síndrome de apnea obstructiva del sueño

SCACEST: síndrome coronario agudo con elevación del ST

SCASEST: síndrome coronario agudo sin elevación del ST

SNP: single nucleotide polymorphisms. Polimorfismo de nucleótido único.

TP: tiempo de protrombina

TRT: tiempo en rango terapéutico

VI: ventrículo izquierdo

VKORC: vitamina K epóxido reductasa

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	13
1.1- La fibrilación auricular	15
1.1.1- Definición y etiología	15
1.1.2- Epidemiología y morbimortalidad	17
1.1.3- Manifestaciones clínicas	18
1.1.4- Diagnóstico	19
1.1.5- Clasificación	20
1.1.6- Manejo integral del paciente con fibrilación auricular	22
1.2- Tratamiento anticoagulante en la fibrilación auricular	23
1.2.1- Mecanismos de la coagulación	23
1.2.2- Prevención de accidentes cerebrovasculares en los pacientes con fibrilación Auricular	25
1.2.3- Historia de los antagonistas de la vitamina K	29
1.2.4- Definición y mecanismos de acción de antagonistas de la vitamina K	30
1.2.5- Empleo de antagonistas de vitamina K en diferentes países	31
1.2.6- Farmacología del acenocumarol	32
1.2.7- Monitorización de la terapia anticoagulante	33
1.2.8- Posología y consideraciones previas al tratamiento con acenocumarol	33
1.2.9- Consecuencias de una anticoagulación inestable	35
1.3- Calidad de la anticoagulación	37
1.3.1- Calidad de la anticoagulación con antagonistas de la vitamina K en España	39
1.3.2- Factores que afectan la calidad de la anticoagulación	40
1.3.2.1- Factores clínicos y ambientales	40
1.3.2.2- Factores farmacológicos	45
1.3.2.3- Factores genéticos	48
1.4- Modelos predictivos	51
1.4.1 Modelos predictivos de respuesta al tratamiento anticoagulante	52

2. JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	59
2.1- Justificación del estudio	61
2.2- Hipótesis	63
2.3- Objetivos	65
3. MATERIAL Y MÉTODO	67
3.1- Diseño del estudio	69
3.2- Criterios de inclusión y exclusión	69
3.3- Recogida de datos	70
3.4- Definiciones de variables	70
3.4.1- Variables sociodemográficas	70
3.4.2- Variables antropométricas	71
3.4.3- Hábitos	71
3.4.4- Variables clínicas	71
3.4.5- Tipo de fibrilación auricular	73
3.4.6- Tratamiento	73
3.4.7- Escalas	73
3.4.7.1.- Test de Morisky Green	73
3.4.7.2.- SAMeTT ₂ R ₂	74
3.4.7.3.- Índice de comorbilidad de Charlson	74
3.5- Análisis genético	74
3.5.1- Extracción de ADN y genotipado	76
3.5.2- Equilibrio de Hardy-Weinberg	76
3.6- Confidencialidad de los datos	77
3.7- Información al paciente y consentimiento	77
3.8- Interferencia en los hábitos de prescripción médica	78
3.9- Financiación	78
3.10- Análisis estadístico	78
4. RESULTADOS	79
4.1-Muestra	81
4.2- Características basales de la muestra	81
4.2.1- Edad, sexo y raza	81

4.2.2- Variables antropométricas	82
4.2.3- Factores de riesgo cardiovascular y comorbilidades	84
4.2.4- Tipo de fibrilación auricular	85
4.2.5- Ingesta de alimentos ricos en vitamina K	85
4.2.6- Tratamiento	85
4.3- Calidad de anticoagulación	86
4.3.1- Características basales en función del TRT	87
4.3.2- Factores de riesgo cardiovascular y comorbilidades en función del TRT	88
4.3.3- Ingesta de alimentos ricos en vitamina K en función del TRT	89
4.3.4- Otras características de la muestra en función del TRT	89
4.4- Análisis genético	90
4.4.1- Distribución de polimorfismos en función del TRT	91
4.5- Predictores de un mal control de anticoagulación	91
4.6- Rendimiento diagnóstico de la escala SAME-TT ₂ R ₂	95
5. DISCUSIÓN	97
5.1- Perfil clínico de nuestra población con fibrilación auricular	99
5.2- SAME-TT ₂ R ₂ como predictor de calidad de anticoagulación	100
5.3- Predictores de un pobre control de anticoagulación	108
5.4- Farmacogenética aplicada a la anticoagulación	112
5.5- Rendimiento diagnóstico e importancia de un modelo clínico-genético	118
5.6- Puntos fuertes y limitaciones	119
6. CONCLUSIONES	121
7. BIBLIOGRAFÍA	125
8. ANEXOS	141
Anexo I. Escala 4S-AF	143
Anexo II. Escala CHA ₂ DS ₂ -VAS _C	144
Anexo III. Escala HAS-BLED	145
Anexo IV. Tasa de eventos según categoría CHA ₂ DS ₂ -VAS _C y HAS-BLED	146

Anexo V. Tipos de bebidas alcohólicas y su equivalencia en Unidades de bebida estándar	147
Anexo VI. Índice de Comorbilidad de Charlson	148
Anexo VII. Hoja de información al paciente y consentimiento informado	149
Anexo VIII. Información al paciente del Biobanco de la Región de Murcia	152
Anexo IX. Menciones	160

1. INTRODUCCIÓN

1.1 LA FIBRILACIÓN AURICULAR

1.1.1 Definición y etiología

La fibrilación auricular (FA) es una arritmia supraventricular que se caracteriza electrocardiográficamente por oscilaciones basales de baja amplitud (ondas f) con una respuesta ventricular definida como irregularmente irregular. La frecuencia de las ondas f se encuentra entre 300 y 600 latidos/minuto y son variables en cuanto a morfología, duración y amplitud, características diferenciales de las ondas de flutter auricular, que suelen presentar una frecuencia más baja (250-350 latidos/minuto) junto con una actividad regular y uniforme [1].

La fibrilación auricular se desencadena por la aparición de uno o más focos automáticos de microreentrada que aparecen en una aurícula sometida a cierto remodelado por tensión parietal incrementada secundaria a multitud de patologías tanto cardíacas como extracardíacas que a nivel histológico se manifiestan como cambios inflamatorios, infiltrativos y fibrosis intersticial [2]. Además, a nivel auricular se genera un estado protrombótico generalizado derivado por un lado de la estasis sanguínea, y por otro de la expresión de factores protrombóticos en el endotelio auricular junto con activación de plaquetas y otras células inflamatorias [3].

Entre las cardiopatías implicadas en la aparición de esta arritmia, sin duda la más frecuente es la cardiopatía hipertensiva seguida de cardiopatía isquémica, valvulopatías (sobre todo mitral), miocardiopatías hipertrófica o dilatada. Otras menos habituales son las miocardiopatías infiltrativas-restrictivas como amiloidosis, la pericarditis constrictiva o los tumores cardíacos. De las patologías extracardíacas destacan la hipertensión pulmonar grave, obesidad, síndrome de apnea/hipopnea del sueño, hipertiroidismo. La FA puede incluso degenerar a partir de otras taquicardias supraventriculares como el síndrome de Wolff-Parkinson-White o flutter auricular [1]. No podemos olvidar que existe un grupo no despreciable de pacientes, sobre todo los que presentan FA a edad temprana y sin patologías predisponentes, que cuentan con cierta carga genética habiéndose identificado numerosos genes que pueden predisponer a su aparición [4].

Se ha visto que la prevalencia de FA aumenta con la edad, pero es notable su aparición relacionada cada vez más con una combinación de factores de riesgo cardiovascular muy ligados al estilo de vida (obesidad, alcohol, diabetes mellitus, etc.) [figura 1]. En los países desarrollados, donde ambos factores (envejecimiento de la población y modificaciones en el estilo de vida) se solapan, podemos anticipar que la FA alcanzará niveles epidémicos en años sucesivos [5].

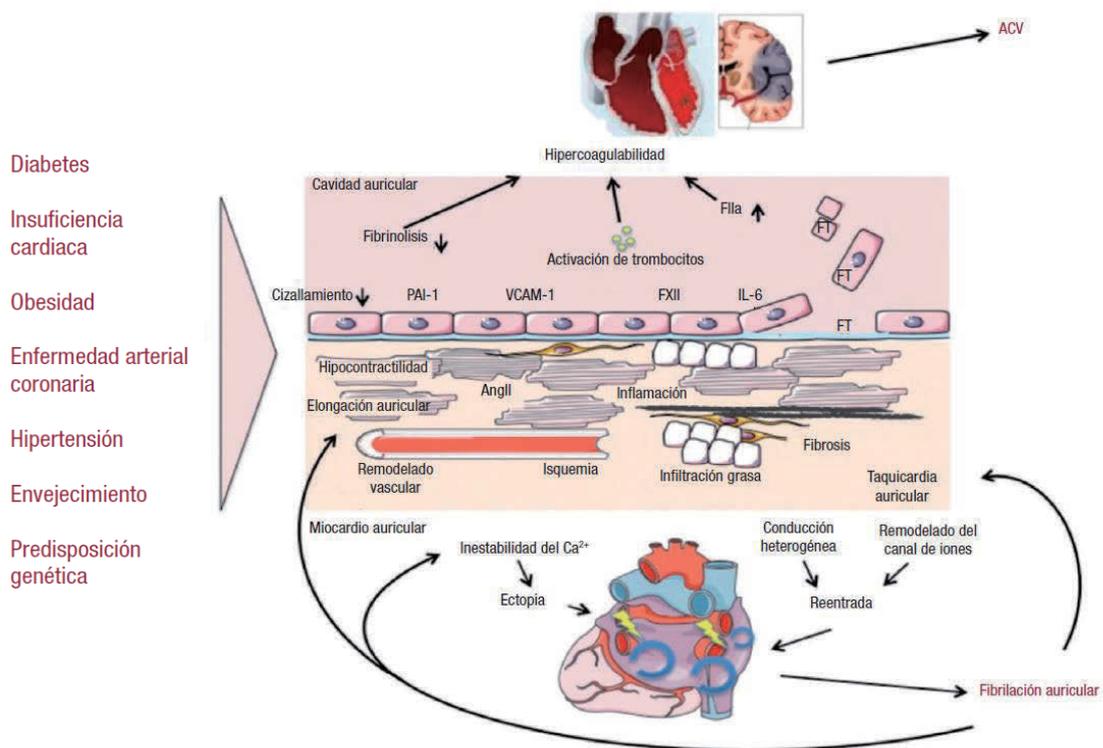


Figura 1. Mecanismos más importantes involucrados en la aparición de fibrilación auricular. Los múltiples factores etiológicos son responsables del remodelado del tejido auricular que por un lado propicia la ectopia y alteraciones en conducción de la actividad eléctrica auricular, y por otro favorecen un entorno trombogénico por aumento de la expresión de moléculas de adhesión o la exposición del factor tisular (FT) al flujo sanguíneo. ACV: accidente cerebrovascular; FIIa: factor IIa; PAI-1: inhibidor del activador del plasminogeno-1; VCAM-1: molécula de adhesión vascular 1; FXII: factor XII; IL-6: interleucina 6; FT: factor tisular; AngII: angiotensina II. *Rev Esp Cardiol.* 2017;70(1):50. e1-e84

1.1.2 Epidemiología y morbimortalidad

La fibrilación auricular es la arritmia más frecuente en la población general. En 2017 la incidencia de casos nuevos a nivel mundial se estimaba en 3.05 millones (403 casos por millón de habitantes) mientras que la prevalencia mundial alcanza 37.6 millones de casos (representando el 0.51% de la población mundial) reflejando un aumento de 33% en los últimos 20 años. La razón hombre/mujer es de 1.11 en 2017 siendo esta relación muy estable en las últimas dos décadas [6].

En Europa, Estados Unidos y Australia se estima que la prevalencia actual de FA se encuentra entre 1- 4%. En Europa la FA afecta a 8 millones de personas con un aumento de 2.3 veces previsto para 2060. En todos los estudios, la prevalencia de FA es mayor entre la población de raza blanca en comparación con la afroamericana, asiática o población hispana. En cuanto a la distribución por edad, esta varía en función de la región. Más del 70% de los pacientes en Europa del este, Australia y América del Norte superaban los 65 años, detectándose en pacientes más jóvenes en la población asiática y africana [7].

En cuanto a la población española disponemos de datos del último estudio poblacional OFRECE según el cual la prevalencia de FA en España alcanza un 4.4% siendo similar en ambos sexos y con aumento progresivo a partir de los 60 años alcanzando hasta el 17,7% en mayores de 80 años. Estiman en más de 1 millón de pacientes con FA de los que más de 90.000 se encuentran sin diagnosticar [8].

La FA se asocia de forma independiente con un incremento de 2 veces del riesgo de mortalidad por todas las causas en mujeres y de 1.5 veces en varones. Multiplica aproximadamente por cinco el riesgo de ACV respecto a los pacientes sin FA. Cada año son hospitalizados en torno a un 10-40% de los pacientes con FA. Los costes directos se derivan fundamentalmente de las complicaciones como los ACV, así como de los costes de hospitalizaciones. Estos gastos aumentarían considerablemente si no se toman medidas adecuadas y efectivas para la prevención y el tratamiento de esta arritmia y sus principales complicaciones [9].

1.1.3 Manifestaciones clínicas

Los síntomas secundarios a la FA más frecuentes son palpitaciones, astenia, disnea, mareo intolerancia al ejercicio y opresión torácica. También se ha descrito la poliuria por aumento de la hormona natriurética auricular y síncope, pero son síntomas menos habituales. Pacientes con FA paroxística presentan más síntomas (80%) que aquellos con FA permanente (51%). Es importante recordar que los síntomas pueden estar relacionados con condiciones concomitantes como hipertensión arterial o insuficiencia cardiaca [10]. De los datos obtenidos del registro ORBIT-AF, cabe destacar que un 61.8% de los pacientes con FA presentan algún síntoma y un 16.5% de ellos resultaban limitantes todo ello ligado a una peor calidad de vida y mayor riesgo de hospitalizaciones [11].

Las guías europeas sobre el manejo de FA recientemente publicadas [9] mantienen la recomendación de caracterizar los síntomas en función de su gravedad según la clasificación de la EHRA (European Heart Rhythm Association) [12] siendo especialmente útil para a la toma de decisiones terapéuticas. Dicha clasificación se divide en cuatro grupos, de manera que la clase 1 engloba FA asintomática; en la clase 2 los pacientes presentan síntomas que se subclasifican en 2a cuando son leves, no limitantes y 2b síntomas moderados, no limitantes pero que generan preocupación al paciente; en la clase 3 el paciente presenta síntomas graves que afectan la actividad diaria y finalmente la clase 4 incluye síntomas discapacitantes que obligan a suspender la actividad diaria.

Una proporción importante de pacientes permanecen asintomáticos y no consultan hasta la aparición de complicaciones tromboembólicas o insuficiencia cardiaca congestiva. Estudios contemporáneos revelan que entre un 20-30% de todos los ACV se deben a FA [9] y el diagnóstico de FA paroxística silente en pacientes con antecedente de ACV es cada vez mayor [13]. Tampoco es despreciable el mayor riesgo de embolismo sistémico en estos pacientes [14]. Entre otros riesgos que acarrea la FA destacan también el deterioro cognitivo/demencia vascular (HR 1.4/1.6) y depresión (16-20%), además de mayor mortalidad (aumento de riesgo de 1.5-3.5 veces) [9].

1.1.4 Diagnóstico

En la exploración física, el signo principal es la presencia de pulso irregularmente irregular pero el diagnóstico definitivo requiere un registro ECG con patrón típico de FA consistente en intervalos R-R irregulares y ausencia de ondas P que por convenio debe durar mínimo 30 segundos. Una vez diagnosticado, conviene la realización de ECG sucesivos con el fin de controlar la respuesta al tratamiento (control de ritmo o frecuencia), valorar efectos secundarios del tratamiento antiarrítmico y en caso de aparición de cualquier síntoma nuevo[1][9].

Todos los pacientes con FA deben ser sometidos a evaluación integral que incluye pruebas de laboratorio para descartar causas potencialmente corregibles incluyendo función tiroidea, hepática y renal, además de una ecocardiografía con el fin de identificar posible cardiopatía estructural (tamaño auricular, tamaño y función ventricular, enfermedad valvular). Por otro lado, en pacientes seleccionados puede ser necesaria una monitorización con holter ambulatorio, especialmente útil en pacientes con palpitaciones referidas, pero sin evidencia de la arritmia en un registro ECG, así como para asegurar un adecuado control de frecuencia. En función de la sospecha clínica se debe completar el estudio con otras pruebas tanto de laboratorio (marcadores de insuficiencia cardiaca o daño miocárdico) como de imagen (ecografía transesofágica para descartar trombo en orejuela, TAC o resonancia cerebral en caso de sospecha de ictus, o prueba provocadora de isquemia en caso de sospechar enfermedad coronaria). En los pacientes con antecedente de ictus criptogénico en los que no se haya detectado FA durante la monitorización aguda, el implante de holter subcutáneo aumenta significativamente las probabilidades de detección de dicha arritmia[9].

Cabe destacar la introducción de móviles con electrodos ECG y relojes inteligentes que se están evaluando desde el punto de vista de coste-efectividad como herramienta adicional de cribado y detección temprana de FA asintomática [15]. Estas herramientas deben ser empleadas con cautela ya que existen muchos dispositivos en el mercado que no están clínicamente validados y los hallazgos siempre han de ser confirmados con un registro ECG. Finalmente, estudios iniciales sugieren que los avances tecnológicos actuales en inteligencia artificial y “machine learning” en un futuro podrían llegar a detectar episodios de FA previos en registros ECG que están en ritmo sinusal [16].

1.1.5 Clasificación

Según el patrón de presentación, la duración y la terminación de los episodios, se puede clasificar la FA en cinco tipos [tabla 1]. En efecto, no se trata de una clasificación estática ya que los pacientes pueden presentar eventos tanto paroxísticos como persistentes. En el momento de la clasificación se emplea el tipo de presentación más frecuente.

Patrón de FA	Definición
FA diagnosticada por primera vez	La FA no ha sido diagnosticada antes, independientemente de la duración de la arritmia o la presencia y la gravedad de los síntomas relacionados con ella.
FA paroxística	FA que termina de forma espontánea o mediante intervención en los 7 días desde su inicio.
FA persistente	La FA se mantiene durante más de 7 días, incluidos los episodios que se terminan por cardioversión farmacológica o eléctrica después de 7 o más días.
FA persistente de larga duración	FA continua de duración \geq 12 meses tras adoptar la estrategia de control del ritmo cardiaco.
FA permanente	El paciente y el medico asumen la FA y por tanto no se adoptan intervenciones para restablecer o mantener el ritmo sinusal. En caso de aplicarse medidas para el control del ritmo, la arritmia se reclasificaría como "FA persistente de larga duración".

Tabla 1. Clasificación de la FA según su patrón de presentación. Adaptado de *Hindricks. G et al. ESC guidelines 2020. European Heart Journal. (2020)00,1-125.*

Existe otra clasificación de FA que atiende al mecanismo desencadenante de la misma [tabla 2]. Aunque podría ser de utilidad de cara al manejo del paciente, se trata de una clasificación más bien teórica y no existe evidencia suficiente que respalde su uso rutinario en la práctica clínica [9]. Cabe señalar que, en la actualización reciente de las guías americanas de manejo de pacientes con fibrilación auricular, se acota más la definición de FA valvular incluyendo únicamente pacientes con estenosis mitral moderada-severa o portadores de prótesis valvular mecánica. Mientras que, FA no valvular no implica la falta de enfermedad valvular sino la ausencia de enfermedad mitral moderada severa o presencia de válvula mecánica [17]. En cambio, en la última actualización de las guías europeas [9], sugieren el abandono progresivo de dicha terminología.

Tipo de FA	Presentación clínica
FA secundaria a enfermedad cardiaca estructural	Pacientes con disfunción del VI sistólica o diastólica, hipertensión de larga duración y/u otra enfermedad cardiaca estructural. La aparición de FA en estos pacientes es causa frecuente de hospitalización y predictor de evolución desfavorable
FA focal	Pacientes con rachas auriculares y episodios frecuentes y cortos de FA paroxística. A menudo en pacientes jóvenes muy sintomáticos con ondas auriculares diferenciadas (FA gruesa), ectopia auricular y/o taquicardia auricular que progresa a FA.
FA poligénica	Portadores de variantes genéticas comunes que se asocian a la aparición precoz de la FA.
FA postoperatoria	FA de nueva aparición (generalmente autolimitada) tras cirugía mayor (típicamente cardiaca) en pacientes que estaban en ritmo sinusal antes de la cirugía y no tenían antecedentes de FA.
FA en pacientes con estenosis mitral y válvulas cardiacas protésicas	FA en pacientes con estenosis mitral, tras cirugía de válvula mitral y, en algunos casos, otra valvulopatía.
FA en atletas	Normalmente FA paroxística, relacionada con la duración y la intensidad del ejercicio.
FA monogénica	FA en pacientes con miocardiopatías hereditarias, incluidas las canalopatías.

Tabla 2. Clasificación de la FA según el mecanismo subyacente. Adaptado de *Hindricks. G et al. ESC guidelines 2020. Supplementary data. European Heart Journal. (2020)00,1-38.*

La identificación de un número creciente de factores implicados en el manejo de la FA ha llevado a la propuesta reciente del modelo de caracterización estructurada 4S-AF (“modelo de las 4S”) [18] que incluye valoración de riesgo de ACV (Stroke), gravedad de los síntomas (Symptom), carga de FA (Severity of AF burden), gravedad del sustrato (Substrate severity) [Anexo I] . Este modelo, que aún deberá ser validado en diferentes cohortes de pacientes con FA, ya ha sido incluido en la última actualización de las guías europeas de manejo de FA [9].

1.1.6 Manejo integral del paciente con fibrilación auricular

Dado que la FA es una patología que requiere manejo a varios niveles, en 2017 G. Lip propuso la estrategia ABC (Atrial fibrillation Better Care) [19] que ha sido incorporada en las últimas guías europeas de FA [9]. En comparación con el manejo tradicional, se ha visto que la estrategia ABC se asoció a un riesgo reducido de mortalidad por todas las causas, el resultado compuesto de ictus/sangrado mayor/muerte cardiovascular y primera hospitalización, así como una reducción de gastos sanitarios[9].

La estrategia ABC engloba los tres grandes pilares del manejo de la FA:

- A. Anticoagulación (prevención de ictus): incluye las escalas de valoración de riesgo de ictus y sangrado, los tipos de tratamiento anticoagulante disponibles con sus indicaciones, así como sugerencias en caso de contraindicación de anticoagulación (indicaciones de oclusión de orejuela).
- B. Control de síntomas (better symptom control): decisión entre estrategia de control de ritmo (mantenimiento del ritmo sinusal) frente a control de frecuencia, centrado en el paciente y guiado por sus síntomas. Para el control de ritmo incluye desde los fármacos antiarrítmicos y la cardioversión (eléctrica o farmacológica) hasta procedimientos invasivos como ablación para intentar lograr el mantenimiento del ritmo sinusal. El control de frecuencia incluye los diferentes tipos de medicación frenadora para mantener la frecuencia cardíaca por debajo de 110 lpm así como estrategias invasivas como ablación del nodo auriculo-ventricular e implante de marcapasos si fuese necesario.
- C. Detección y manejo de factores de riesgo cardiovascular y patologías concomitantes: abarca el manejo de las comorbilidades como hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca, diabetes mellitus, cardiopatía isquémica, apnea del sueño, cambios en el estilo de vida (pérdida de peso, ejercicio regular, reducción del alcohol y bebidas estimulantes), además de morbilidad psicológica.

1.2 TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE EN LA FIBRILACIÓN AURICULAR

1.2.1 Mecanismos de la coagulación

El equilibrio hemostático del organismo se obtiene como resultado de la estrecha regulación de la función plaquetaria, coagulación y fibrinólisis lo cual asegura por un lado la fluidez de la sangre dentro de la circulación y por otro la capacidad de frenar el sangrado en caso de daño vascular.

El elemento responsable del inicio de la coagulación es el factor tisular (FT) que en individuos sanos se encuentra en el torrente sanguíneo en muy pequeñas concentraciones localizado sobre todo en los monocitos, así como en otras micropartículas portadoras de FT derivadas de monocitos y plaquetas [20]. Se ha descrito un aumento de estas micropartículas portadoras de FT en pacientes con factores de riesgo cardiovascular como diabetes mellitus, hipertensión y dislipemia, así como en pacientes con FA [21].

Clásicamente se ha entendido la coagulación como el resultado de la activación de una cascada en la que intervendrían dos vías: la extrínseca en la que participan el FT y factor VII, y la intrínseca que incluye los factores XII, XI, IX, VIII y V. Las dos vías se unen para la activación del factor X y dan lugar a la transformación de protrombina a trombina y finalmente fibrinógeno a fibrina. La función plaquetaria se considera como independiente de las dos vías [22]. En la actualidad el modelo de cascada aceptado y publicado por el grupo de trabajo de trombosis de la ESC [20] consta de tres fases que se solapan: iniciación, amplificación y propagación [figura 2].

Fase de iniciación: el complejo FT-factor VII activa a pequeña escala los factores IX y X. El factor X activado se une al factor V para formar el complejo protrombinasa. El complejo protrombinasa se une a la protrombina para dar lugar a pequeñas cantidades de trombina (insuficientes para completar la formación de fibrina). Por otro lado, el factor IX activado se une a la superficie de las plaquetas activadas en el lugar del daño endotelial.

1.2.2 Prevención de accidentes cerebrovasculares en los pacientes con fibrilación auricular

El tratamiento con anticoagulantes orales (ACO) puede prevenir una proporción significativa de ACV isquémicos y aumentar la esperanza de vida en los pacientes con FA. Los antagonistas de la vitamina K como los dicumarínicos y la warfarina, fueron los primeros anticoagulantes empleados en estos pacientes. Se ha visto que este tratamiento es superior a la ausencia de tratamiento o el tratamiento con ácido acetilsalicílico (AAS) siendo el perfil de riesgo hemorrágico de AVK y AAS similar. En el metaanálisis de Hart et al. el tratamiento anticoagulante con antagonistas de la vitamina K (AVK) demostró reducción de incidencia de ICTUS en aproximadamente 64% frente al 22% con AAS o placebo. Asimismo los AVK demostraron reducción de mortalidad por todas las causas en un 26% [23].

La superioridad del tratamiento anticoagulante se podría justificar por la naturaleza del trombo. A diferencia de la aterotrombosis donde tanto las plaquetas como la cascada de la coagulación tienen un papel destacado, en el escenario de la FA, la trombosis intraauricular parece deberse fundamentalmente a la estasis sanguínea e hipercoagulabilidad [24]. Estos trombos tienen mayor componente de fibrina que de plaquetas y por consiguiente, mejor respuesta a tratamiento anticoagulante que antiagregante tanto simple con AAS como combinado de AAS y clopidogrel [25].

Dado que esta arritmia puede afectar a un amplio espectro de pacientes, es necesario estratificar el riesgo de ACV de cada uno de ellos. Se han propuesto varias escalas de riesgo como la americana ATRIA [26] o la recomendada en las guías canadienses CHADS₂ [27], ambas formadas por variables clínicas; y otras como la ABC-stroke risk score [28] que además incorpora biomarcadores. Sin embargo, la escala más conocida y universalmente empleada es la escala CHA₂DS₂-VASc [anexo II] [insuficiencia cardiaca/disfunción ventricular/miocardiopatía hipertrófica, HTA, Edad \geq 75 años, Diabetes mellitus, ICTUS/AIT/tromboembolismo, enfermedad vascular (IAM, enfermedad arterial periférica o placa aortica), edad entre 65-74, sexo femenino] [29] siendo recomendada en primer lugar tanto por las guías europeas como las americanas de manejo de FA[9][17]. Según esta escala sabemos que los pacientes con una puntuación \geq 2 en varones y \geq 3 en mujeres tienen indicación de anticoagulación

mientras que aquellos con puntuación de 0 en hombres y 1 en mujeres son de bajo riesgo y carecen de dicha indicación. Pero existe la puntuación intermedia de 1 en varones y 2 en mujeres en la que aún no hay acuerdo. Mientras que las guías europeas[9] sostienen que la terapia anticoagulante se debe considerar (indicación IIa B) la indicación de las guías americanas [17] es ligeramente más laxa (indicación IIb B) sosteniendo que la evidencia disponible es menos convincente. Por tanto, un $CHA_2DS_2-VAS_c$ de 1 punto (sin considerar la categoría sexo femenino) representa un reto en la práctica clínica diaria dejando lugar a la individualización y a la necesidad de sopesar el beneficio de prevención del ACV frente al posible riesgo hemorrágico teniendo presente en todo momento la opinión y preferencias del paciente.

Por otro lado, para estimar el riesgo de sangrado las guías ESC recomiendan el empleo de escalas de riesgo tales como HAS-BLED [30] [anexo III] , ORBIT [31] o ABC- bleeding risk score [32]. Una puntuación alta en las escalas de riesgo hemorrágico no constituye una contraindicación absoluta de ACO, sino que ayuda a identificar a aquellos pacientes más vulnerables a sangrados y obligan a la identificación de factores de riesgo corregibles (cifras de tensión arterial no controladas, otra medicación predisponente a sangrados, consumo excesivo de alcohol, etc.) y la necesidad de una monitorización más estrecha.

Se han realizado varios estudios con el fin de determinar la actitud a tomar con los pacientes de riesgo intermedio ($CHA_2DS_2-VAS_c=1$) y los resultados han sido dispares como por ejemplo el metaanálisis publicado por Joundi et al. en el que una tasa media anual de ictus de 1.61% el beneficio clínico neto de anticoagular a estos pacientes fue positivo [33]. Mientras que el estudio sueco publicado por Friberg et al. donde incluyeron a los pacientes del registro nacional sueco, los autores sugieren que una tasa anual de eventos entre 0.5-0.9% en su cohorte no es suficiente para recomendar anticoagulación en este tipo de pacientes [34].

Con el fin de ayudar en la toma de la decisión de anticoagulación oral en pacientes con FA no valvular y $CHA_2DS_2-VAS_c=1$, la Sociedad Europea de Cardiología publicó un documento elaborado por el grupo de trabajo de farmacoterapia cardiovascular de la ESC y *ESC Council on Stroke* [35]. Por un lado, especifican el escenario en el que prevalece el riesgo de sangrado y es en aquellos pacientes con riesgo

intermedio de ictus ($CHA_2DS_2-VASc=1$) y $HAS-BLED \geq 2$ considerando una tasa anual de sangrado de 1.88 - 3.20% frente a riesgo tromboembólico tan solo de 0.6 - 1.3% [anexo IV]. Por otro lado, clarifican el diferente peso que cobra cada punto de la escala CHA_2DS_2-VASc destacando la edad y diabetes mellitus tipo 2 como los factores de riesgo más importantes en ambos sexos. Como factores de riesgo adicionales a tener en cuenta señalan el tipo de FA (persistente/permanente) el crecimiento auricular (volumen ≥ 73 mL) o diámetro (≥ 4.7 cm) así como los marcadores séricos elevados en sangre, como la troponina y el Nt-proBNP. Como factores modificadores del riesgo adicionales incluyen obesidad, insuficiencia renal y proteinuria.

Aquellos pacientes que se dejan sin tratamiento anticoagulante merecen seguimiento estrecho ya que la puntuación de la escala CHA_2DS_2-VASc no es estática. Con el paso de los años, el riesgo de ictus se modifica tanto por el aumento de edad como por aparición de comorbilidades. En esta línea, Chao et al. describió el concepto de “delta CHA_2DS_2-VASc ” al estudiar una cohorte de 31.039 pacientes cuyo CHA_2DS_2-VASc pasaba de 1.29 basal a 2.31 en el seguimiento. Vieron que este incremento fue predictor de evento tromboembólico en su cohorte [36].

La infrautilización de los anticoagulantes orales en pacientes con FA ha sido motivo de preocupación que ha estado presente desde su indicación formal en las guías de práctica clínica [37]. En los últimos 20 años se ha observado un aumento de su empleo y a pesar de la aparición de los anticoagulantes orales de acción directa (ACOD), los estudios continúan mostrando un uso mayoritario de AVK. Según el registro europeo EORP-AF sobre el manejo de FA en países miembros de la Sociedad Europea de Cardiología publicado en el 2014 (n=3049), los anticoagulantes orales se empleaban en un 80% siendo los más frecuentes los AVK (71.6%), mientras que los ACOD se usaban solo en un 8.4% de los casos. Se empleaba tratamiento antiagregante (predominantemente AAS) en un tercio de los pacientes y permanecían sin tratamiento un 4.8% de los incluidos [38]. En el seguimiento a los dos años, se mantuvo estable la proporción de pacientes anticoagulados y hubo un cambio favorable de antiagregantes a anticoagulantes (en el 27.2% a AVK y en 17.7% a ACOD) [39]. En la valoración de la misma cohorte a los tres años la proporción de pacientes anticoagulados continúa manteniéndose en 80.1% y de ellos, el 75.9% recibía AVK mientras que la prescripción

de ACOD ascendió a 24.5%. Se realizó además un análisis detallado de las modificaciones en el tratamiento anticoagulante observado el cambio de AVK a ACOD en 5.4% mientras que el cambio inverso de ACOD a AVK ocurrió en 8.6% de los casos. Se analizaron los factores asociados de forma significativa con las modificaciones del tratamiento anticoagulante identificándose la aparición de enfermedad coronaria en el en el cambio de AVK a ACOD, mientras que el aumento de edad, y el diagnóstico concomitante de insuficiencia cardíaca se asociaron a la modificación inversa (de ACOD a AVK) [40]. Muy recientemente se ha publicado el proyecto del nuevo registro EORP-AF III que recoge 8306 pacientes y cuyo objetivo será evaluar el manejo actual de pacientes con FA y comprobar en qué medida se ajusta a las recomendaciones de las guías de práctica clínica (entre ellas el manejo de la terapia anticoagulante) [41].

Se han llevado a cabo varios metaanálisis para comparar la eficacia y seguridad de los ACOD frente a los AVK que proporcionan resultados variados y generalmente discordantes que dificultan su generalización. Uno de los primeros fue publicado por el grupo de Ruff et al. y se centró en comparar los resultados de los ensayos clínicos aleatorizados de los cuatro ACOD disponibles frente a AVK. Vieron que los ACOD se asociaron a una reducción del 19% de ictus (determinado principalmente por la reducción de ictus hemorrágico) mientras que la reducción de ictus isquémico fue similar a la lograda por los AVK. Los ACOD presentaron también una reducción significativa de hemorragias intracraneales y de mortalidad por todas las causas. La reducción relativa de sangrados mayores con ACOD frente a AVK fue significativa solo cuando se comparó con pacientes que presentaban mal control de anticoagulación con AVK (tiempo en rango terapéutico: TRT < 66%). Por otro lado, en lo que respecta sangrados gastrointestinales, hubo un aumento del 25% en los ACOD frente a AVK. Finalmente, las dosis reducidas de ACOD presentaron un perfil hemorrágico más favorable, a expensas de mayor número de ictus isquémicos[42].

No obstante, las características de los pacientes incluidos en los ensayos clínicos se alejan bastante de los pacientes atendidos en la práctica clínica habitual. Por ello se han llevado a cabo también metaanálisis orientados a comparar los ACOD frente a AVK en el mundo real.

Algunos se limitan a concluir que los ACOD son al menos igual de efectivos y seguros que los AVK en la prevención de ictus en pacientes con FA [43]. Otros se asemejan a los resultados de los ensayos clínicos como el publicado por el grupo de Ntaios et al. que incluyó 28 estudios observacionales de dabigatrán, rivaroxabán y apixabán. En este análisis, los tres ACOD se asociaron a una reducción significativa de hemorragia intracraneal, pero mantuvieron una proporción similar de ictus isquémico y embolismo sistémico en comparación con los AVK. Apixabán y dabigatrán se asociaron a menor mortalidad, apixabán presentó menos sangrados de origen gastrointestinal y sangrados mayores mientras que dabigatrán y rivaroxabán se asociaron a mayor proporción de sangrados gastrointestinales[44].

Finalmente, cabe mencionar el metaanálisis del grupo nacional de Escobar et al. que comparó la eficacia y seguridad de los ACOD (apixabán, dabigatrán y rivaroxabán) frente a los AVK en 27 estudios basados en la práctica clínica real [45]. Observaron que el único ACOD que reducía el riesgo de ictus frente a warfarina fue rivaroxabán. En cuanto a hemorragias mayores, apixabán y dabigatrán redujeron el riesgo significativamente frente a warfarina, pero no el rivaroxabán; y todos los ACOD reducían el riesgo de hemorragia intracraneal respecto a warfarina. Por último, las dosis reducidas de ACOD presentaban menos complicaciones, pero no reducían el riesgo de ictus y aunque en este metaanálisis no pudieron analizar la idoneidad de la dosis de ACOD según las características de los pacientes, existen otros estudios que han demostrado que la infradosificación es una realidad presente y preocupante [46].

1.2.3 Historia de los antagonistas de la vitamina K

Al igual que muchos descubrimientos en medicina, los antagonistas de la vitamina K también se identificaron de forma casual mucho antes de entender su funcionamiento. En 1939 los investigadores de la universidad de Wisconsin identificaron el dicumarol (precursor de la Warfarina) a partir del meliloto aportado por un ganadero desesperado por la muerte de su ganado por hemorragias internas tras alimentarse de dicho pasto. En 1945 conociendo las propiedades de la Warfarina (derivado cumarínico de acción rápida) se decide comercializarlo como un potente rodenticida. En 1951 ante el intento suicida de un soldado del ejército americano que

ingirió grandes cantidades de Warfarina y su recuperación total gracias a la administración de vitamina K motivó el estudio de las posibles propiedades terapéuticas de la Warfarina siendo finalmente aprobado para uso en humanos en 1954 bajo otro nombre (cumadina) por el evidente rechazo tanto por médicos como pacientes. El fármaco ganó en popularidad cuando el mismo presidente americano Eisenhower recibió dicho tratamiento tras un infarto agudo de miocardio. Pero no fue hasta 1978 cuando se describió la acción de la Warfarina sobre el metabolismo de la vitamina K mediante la inhibición de la enzima epóxido reductasa [47]. A pesar de los avances actuales en el tratamiento anticoagulante con aparición de los anticoagulantes orales directos, los clásicos antagonistas de la vitamina K continúan siendo la terapia más empleada a nivel mundial [48] permaneciendo en la lista de medicamentos esenciales de la OMS [49].

1.2.4 Definición y mecanismos de acción de antagonistas de la vitamina K

Los AVK son fármacos derivados de la cumarina que interfieren en la síntesis de proteínas de la coagulación dependientes de la vitamina K. Los más empleados son warfarina, acenocumarol y fenocumarina (4-hidroxycumarinas). Existen otros derivados de las 1,3-indandionas son mucho menos habituales (fenindiona y fluindiona) [50].

Los factores de la coagulación (II -protrombina-, VII, IX, X) así como los factores anticoagulantes naturales (proteína C y su cofactor la proteína S) poseen ácido glutámico en su extremo N terminal que debe pasar por γ -carboxilación para lograr la expresión de su actividad. Una carboxilasa dependiente de la vitamina K cataliza este proceso. De este modo, la vitamina K epóxido reductasa subunidad 1 (VKORC1) permite la conversión de vitamina K oxidada a la forma reducida la cual, en presencia de dióxido de carbono, actúa como cofactor de la γ -glutamil carboxilasa sustituye el hidrógeno localizado en el carbono γ del ácido glutámico por un grupo carboxilo dando lugar a factores de coagulación funcionales [figura 3].

La Warfarina y acenocumarol inhiben VKORC1 bloqueando la γ -carboxilación dando lugar a factores de la coagulación con γ -carboxilación incompleta y consecuentemente poca o nula actividad coagulante [51].

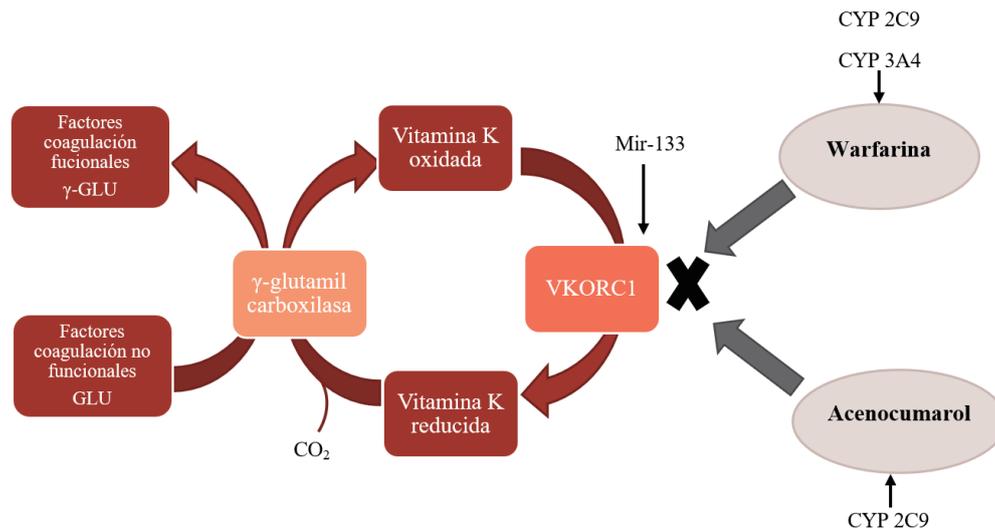


Figura 3. Mecanismo de acción y biotransformación de los AVK. La Warfarina y Acenocumarol bloquean la vitamina K epóxido reductasa (VKORC 1) lo cual imposibilita la conversión de vitamina K de su forma oxidada a la forma reducida. Esto inhibe la γ -carboxilación de los factores II, VII, IX y X. Polimorfismos de la subunidad 1 de VKORC o de las enzimas que metabolizan la Warfarina y acenocumarol (CYP2C9, CYP 3A4) influyen en las variabilidades de respuesta a los AVK.

1.2.5 Empleo de antagonistas de vitamina K en diferentes países

El registro “PREFER in AF” incluyó 7243 paciente con FA de varios países europeos entre 2012 y 2013 [52]. Mientras que las características de los pacientes fueron en general homogéneas entre distintos países (edad media 71.5 ± 10.7 años, 60% varones y resultado CHA₂DS₂-VAS_C medio de 3.4), el manejo del tratamiento anticoagulante mostró diferencias considerables. La proporción de pacientes en tratamiento con AVK fue de 86% en Francia, 80% en España, 79.1% en Alemania, 75.1% en Reino Unido y 71.4% en Italia. El tipo de AVK también fue variado: la warfarina se empleaba predominantemente en Reino Unido (74.9%) e Italia (62%), la fenocumarina en Alemania (74.1%), el acenocumarol en España (67.3%) y la fluindiona en Francia (61.8%).

1.2.6 Farmacología del acenocumarol

El acenocumarol es el AVK más usado en España. Se presenta como una mezcla racémica de los enantiómeros ópticos R (+) y S (-) [figura 4]. Se absorbe de forma rápida por el aparato digestivo con una biodisponibilidad sistémica de al menos 60%. La concentración de acenocumarol alcanza valores máximos en sangre al cabo de 1 a 3 horas. Sin embargo, su efecto anticoagulante aparece entre 72-96 horas después al agotarse los factores de coagulación funcionales. Las concentraciones plasmáticas máximas y las áreas bajo la curva de concentraciones sanguíneas (ABC) son proporcionales a la dosis administrada. Sin embargo, como consecuencia de las variaciones interindividuales no puede establecerse una correlación exacta entre la dosis, las concentraciones plasmáticas y el nivel de protrombina.

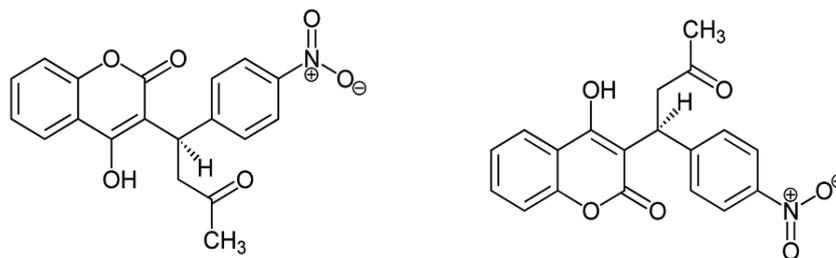


Figura 4. Estructura del acenocumarol en forma de sus dos enantiómeros ópticos R (+) y S (-).

La mayor parte del acenocumarol circula en plasma unido a proteínas (98,7%), sobre todo a la albúmina. El volumen aparente de distribución es 0,16-0,18 l/kg para el enantiómero R (+) y 0,22-0,34 l/kg para el enantiómero S (-). El acenocumarol pasa a la leche materna y también atraviesa la barrera placentaria, pero en cantidades muy pequeñas no detectables por métodos analíticos de rutina. Se acumula en el hígado donde se convierte en metabolitos inactivos mediante la 6- y 7- hidroxilación siendo el catalizador más importante el citocromo P-450 (isoforma CYP2C9). Otras enzimas involucradas en el metabolismo de (R) acenocumarol son el CYP1A2 y CYP2C19. El acenocumarol tiene una semivida plasmática de 8-11 horas. El aclaramiento aparente es de 3,65 l/h. La dosis excretada de forma inalterada en orina es muy pequeña (0,12-0,18%) [53].

1.2.7 Monitorización de la terapia anticoagulante

La actividad anticoagulante del acenocumarol se mide habitualmente utilizando el Tiempo de Protrombina (TP) y Cociente Normalizado Internacional (INR). El TP se obtiene añadiendo calcio y tromboplastina a plasma citratado y midiendo el tiempo hasta formación de coágulo de fibrina. Sin embargo, dependiendo del tipo de tromboplastina y de su sensibilidad a la reducción de los factores de coagulación dependientes de vitamina K, el TP es más o menos prolongado y por consiguiente la dosis de AVK cambia. Este hecho justifica la variabilidad de dosis de AVK entre países. Con el fin de corregir la variabilidad en los métodos de medida del TP, la OMS introdujo dos conceptos: el índice de sensibilidad internacional (ISI), valor que representa la sensibilidad de los reactivos de tromboplastina respecto a una cifra estándar y el INR definido como cociente entre el TP del paciente y el valor de TP normal [54].

El INR refleja el número de veces que el TP está elevado con respecto al valor normal. Dependiendo de la dosis inicial, el acenocumarol prolonga el valor TP/INR en aproximadamente 36-72 horas. Tras retirar el medicamento, el TP/INR revierte al valor normal en pocos días. Un INR entre 2.0 y 3.0 es el recomendado para la prevención de ACV en pacientes con FA.

1.2.8 Posología y consideraciones previas al tratamiento con acenocumarol

Los antagonistas de la vitamina K presentan una estrecha ventana terapéutica y el exceso o defecto de dosis puede conllevar graves complicaciones tromboembólicas o hemorrágicas. Sin embargo, el efecto anticoagulante de este grupo farmacológico presenta gran variabilidad intra e interindividual.

Según la última ficha técnica publicada por la Agencia Española del Medicamento [53] las presentaciones de acenocumarol disponibles en España son comprimidos de 1 y 4 mg. Antes de iniciar tratamiento con acenocumarol es de obligado cumplimiento comprobar el estado basal de coagulación del paciente (tiempo de protrombina e INR). Según las características del paciente, se inicia una dosis de 1-3 mg por día evitando la dosis de carga para prevenir un descenso rápido de las proteínas anticoagulantes dependientes de vitamina K (proteínas C y S) previo al descenso de los

factores de coagulación. La dosificación progresiva es más segura consiguiendo una reducción uniforme tanto de factores de coagulación como de proteínas anticoagulantes naturales [55]. Dado que el efecto anticoagulante completo tarda 72-96 horas en alcanzarse, se debe administrar de forma simultánea heparina (heparina de bajo peso molecular o fondaparinux) a dosis anticoagulante hasta alcanzar INR dentro de rango terapéutico. Pueden ser necesarias dosis de inicio más bajas en pacientes de características especiales como edad avanzada, enfermedad renal o hepática, desnutrición o incluso insuficiencia cardiaca con congestión hepática secundaria. Se recomienda un control diario del estado de coagulación hasta alcanzar estabilización de la misma en rango objetivo.

Alcanzada la respuesta estable al tratamiento anticoagulante, los ajustes de dosis subsiguientes se realizan en base a la dosis total semanal definida como la cantidad total de acenocumarol que toma el paciente en una semana, procurando una distribución lo más homogénea posible a lo largo de los días de la semana. La dosis de mantenimiento es variable entre pacientes y se ajusta al menos una vez al mes en función de los resultados de INR.

En caso de sobredosis de acenocumarol que se manifiesta con INR elevado o incluso sangrados, el efecto anticoagulante se puede frenar mediante la administración de vitamina K1 (fitomenadiona) que contrarresta el efecto inhibitor del acenocumarol en la gamma-carboxilación hepática de los factores de coagulación (figura 3). La intervención sobre el tratamiento con acenocumarol puede variar desde la omisión de una dosis en caso de hemorragia no significativa (p.ej. sangrado nasal) e $INR < 4.5$ hasta administración de vitamina K vía oral o intravenosa si $INR > 10$ o en caso de sangrado significativo. En caso de hemorragia amenazante para la vida, aparte de medidas de soporte y vitamina K intravenosa, el empleo de plasma fresco congelado y concentrados de complejos de protrombina deben ser considerados para restaurar la coagulación [56].

En cuanto a las contraindicaciones para el tratamiento con acenocumarol, se incluyen todas aquellas situaciones en las que el riesgo de hemorragia supere el beneficio de la anticoagulación. Es necesario considerar la situación socio sanitaria del paciente, por ejemplo aquellos que no cooperan o que no tengan supervisión (pacientes

seniles, alcohólicos o con enfermedades psiquiátricas) no son buenos candidatos para dicho tratamiento. Existen situaciones pasajeras que pueden constituir una contraindicación temporal y deben ser reevaluadas una vez resueltas como por ejemplo el embarazo, intervenciones quirúrgicas recientes (en caso de aumento de la actividad fibrinolítica como las cirugías de pulmón, próstata, útero, etc.), hemorragias activas en el tracto gastrointestinal, urogenital o del sistema respiratorio, así como cerebrovasculares, pericarditis aguda, derrames pericárdicos y endocarditis infecciosa. Finalmente hay situaciones que constituyen contraindicación absoluta para el tratamiento con acenocumarol como puede ser la alergia a derivados cumarínicos, presencia de discrasia sanguínea hemorrágica, coagulopatías hereditarias y plaquetopenias con recuentos inferiores a $50 \times 10^9/L$ así como insuficiencia hepática o renal grave [53] .

1.2.9 Consecuencias de una anticoagulación inestable.

Un INR fuera de rango no solo se ha visto asociado a mayor proporción de complicaciones tanto embólicas como hemorrágicas sino también a un mayor gasto que conlleva el consumo de recursos sanitarios para el tratamiento de dichas complicaciones. Desde los primeros estudios llevados a cabo en pacientes anticoagulados con AVK ya se pudo observar la relación inversa entre grado de control de anticoagulación y aparición de eventos adversos.

En un metaanálisis realizado por Wan et al. [57] calcularon que se podía evitar una hemorragia mayor por 100 pacientes-año con un aumento del TRT de solo 7% así como un evento tromboembólico por 100 pacientes-año con un incremento del TRT en un 12 %.

Por otro lado, el grupo de Nelson et al. analizó los datos de 34.346 pacientes con FA pertenecientes al Servicio de Salud de excombatientes de guerra estadounidenses para detectar la relación entre valores de INR fuera de rango y eventos clínicos en pacientes con inicio reciente de tratamiento con warfarina. Observaron mayor riesgo de eventos tromboembólicos en los pacientes con INR infraterapéutico (< 2) mientras que los eventos hemorrágicos se asociaron a INR en valores tanto supra (RR 1.55, IC 95%: 1.21-1.97) como infraterapéuticos (RR = 2.58 IC 95%: 2.19 - 3.03). El motivo de la

aparición de eventos hemorrágicos con INR < 2 permanece desconocida, pero se especula que se debe al lapso de tiempo que existe entre el evento y el INR real [58].

En cuanto a las repercusiones económicas, los investigadores del mismo grupo de Nelson et al. realizaron un análisis de costes seleccionando de forma aleatoria los valores de INR de su cohorte de pacientes y clasificándolos como < 2 , 2-3 y >3 y evaluando los costes directos (ingresos, consultas externas y farmacia) a los 30 días de la inclusión. Los gastos directos medios fueron 5126 \$, 2355 \$ y 3419 \$ en los pacientes con INR <2 , entre 2 y 3 y aquel superior a 3 respectivamente [59].

1.3 CALIDAD DE LA ANTICOAGULACIÓN

Mientras que el estado de anticoagulación se puede determinar con el INR, esta medida puntual no aporta información del grado de control de anticoagulación del paciente a largo plazo. Para ello se emplea el tiempo en rango terapéutico (TRT) como indicador de la calidad de anticoagulación de cada individuo [60]. Cabe señalar que evaluar la calidad de anticoagulación no es tarea fácil ya que se trata de un proceso dinámico.

Se ha demostrado que, a mayor TRT mayor eficacia y seguridad de anticoagulación con AVK; por tanto, menor riesgo tromboembólico y hemorrágico [61]. Inicialmente las guías NICE [62] recomendaban mantener un TRT $\geq 65\%$ en pacientes tratados con AVK, sin embargo, tanto las guías europeas de manejo de FA [9] como las guías CHEST [56] más recientes, recomiendan un objetivo de TRT $\geq 70\%$ para asegurar eficacia y seguridad del tratamiento con AVK.

Existen tres métodos para estimar el tiempo en rango terapéutico [60]:

- El porcentaje de valores INR en rango (PINRR): es una estimación sencilla que consiste en tomar todos los valores de INR en rango de un paciente en un determinado periodo de tiempo y dividirlos por los resultados de todos los INR de dicho periodo.
- Método trasversal: proporciona información sobre el porcentaje de atendidos con INR en rango en un día concreto. Consiste en revisar el último resultado de INR de todos los pacientes atendidos el mismo día en una clínica de anticoagulación (un INR por paciente) y determinar el porcentaje de INR en rango. Este método se emplea para analizar poblaciones grandes por ejemplo en los registros.
- Método de Rosendaal[63]: es la medida de elección para las clínicas de anticoagulación y los grandes ensayos clínicos. Consiste en calcular el porcentaje de tiempo que el paciente se encuentra dentro del rango recomendado entre 2 y 3 asumiendo una progresión lineal entre los valores de INR consecutivos y estimando el INR específico para cada día [figura 5].

El porcentaje de TRT se puede expresar como:

$$\frac{\sum \text{Días en rango}}{\sum \text{Intervalo}} \times 100$$

Donde \sum es el sumatorio de días.

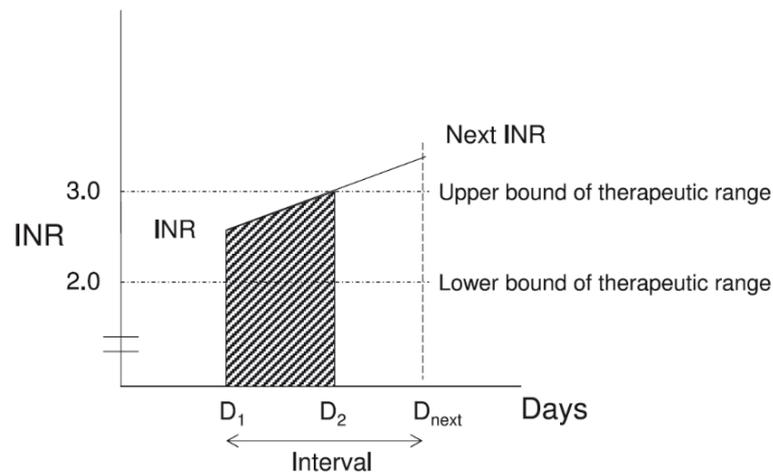


Figura 5. Cálculo del TRT por método de Rosendaal. Se registra el INR del paciente en dos consultas sucesivas (D_1 y D_{next}) y se dibuja una línea que une los dos puntos. Es posible estimar el tiempo (en días) en el que el paciente se encuentra en rango terapéutico de acuerdo al tiempo que la recta se encuentra en el rango terapéutico recomendado mediante interpolación lineal. Este cálculo se puede realizar con los resultados de INR de todos los controles a los que se somete el paciente. D_1 : INR de la primera visita, D_{next} INR del siguiente control, $D_2 - D_1$ = días en rango donde D_1 es un valor interpolado que estima el último día después de D_1 en el que el paciente se encontraba en rango terapéutico. *Thromb Haemost.* 2013;110(6):1087–107.

Como ejemplo de buen control de anticoagulación está el registro multicéntrico sueco que en un periodo de 5 años incluyó 40.449 pacientes con FA no valvular anticoagulados con warfarina [64]. En sus resultados muestran un TRT global medio de 68.6% y una diferencia significativa en la incidencia anual de complicación tromboembólica (2.37% vs 4.41%), sangrado mayor (1.61% vs 3.81%) e incluso mortalidad por todas las causas (1.29% vs 4.35%) en pacientes con TRT > 70% frente aquellos con TRT < 70% respectivamente.

Sin embargo, los resultados a nivel mundial no son tan favorables. En el registro global GARFIELD-AF (n=9934) se analizó la relación entre el TRT y la aparición de complicaciones al año de seguimiento [65]. Vieron que la calidad de anticoagulación presentó variabilidad significativa en función de la región presentando TRT \geq 65% solo el 16.7% en Asia, 45.9% en Norte América y 49.9% en Europa. El TRT medio fue de 55% y tan solo el 41.1% tenía TRT \geq 65%. Tras ajuste por factores de confusión, el riesgo de tromboembolismo (HR, 2.55; IC 95%, 1.61-4.03), sangrado mayor (HR, 1.54; IC 95%, 1.04-2.26) y mortalidad por todas las causas (HR, 2.39; IC 95% 1.87-3.06), fue significativamente mayor en pacientes con TRT $<$ 65% frente a aquellos con TRT \geq 65%.

1.3.1 Calidad de la anticoagulación con antagonistas de la vitamina K en España

Existen varios estudios españoles dirigidos por diferentes especialidades médicas, cuyo objetivo común fue evaluar la calidad de anticoagulación de los pacientes anticoagulados con AVK [figura 6]. En todos ellos el TRT se calculó, entre otros, mediante el método de Rosendaal, y los pacientes estaban en tratamiento con AVK entre 6 meses y un año previo a inclusión.

Los trabajos iniciales se realizaron en el ámbito de Atención Primaria, el estudio ANFAGAL [66] en Galicia (n= 511) y el PAULA [67] a nivel nacional (n= 1524). Los pacientes incluidos presentaron TRT $<$ 65% en el 42.7% y 40.4% respectivamente.

Los estudios nacionales dirigidos por Cardiología fueron CALIFA [68] que incluyó pacientes consecutivos de consultas externas (n= 1056) y FANTASIA [69] que contó con colaboración de Medicina Interna y Atención Primaria (n=948). En estos dos estudios la proporción de anticoagulación subóptima fue aún mayor con 47.3% y 54% de pacientes con TRT $<$ 65% respectivamente.

El estudio más reciente nombrado ALADIN [70] incluyó 1337 pacientes de consultas externas de Medicina Interna y Neurología mostrando un control inadecuado de la anticoagulación en el 53% de los casos.

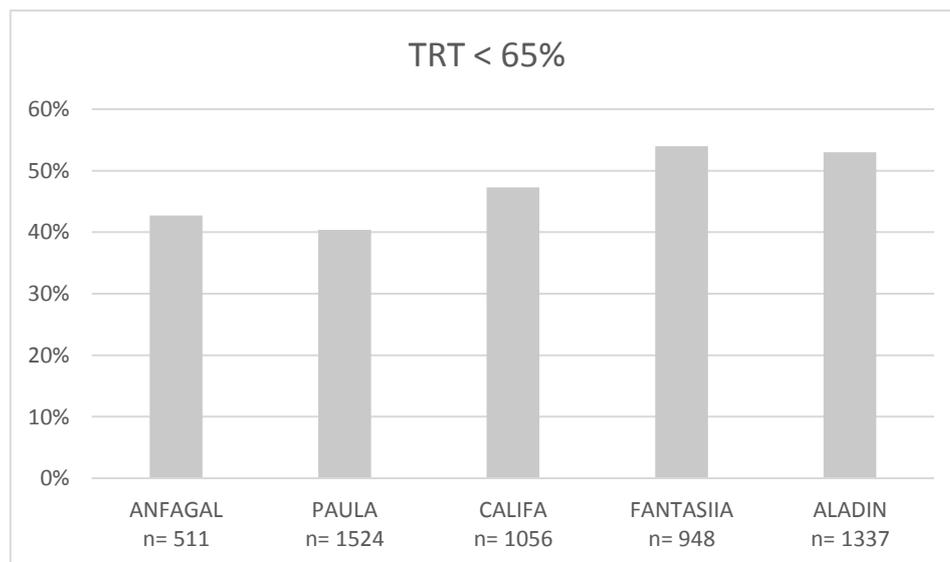


Figura 6. Resumen de los resultados de estudios españoles sobre calidad de anticoagulación con AVK. El porcentaje de pacientes con TRT < 65% calculado por método de Rosendaal se encuentra entre 40% - 54%.

1.3.2 Factores que afectan la calidad de la anticoagulación.

Los AVK tienen una estrecha ventana terapéutica y su estabilidad puede verse alterada fácilmente. Se han identificado múltiples factores responsables de la variabilidad de respuesta a la anticoagulación con AVK. Sólo la edad, altura y peso pueden justificar un 10-20%, las interacciones farmacológicas un 5-10%, variaciones en los genes que codifican las enzimas citocromo P450 (*CYP 2C9*) y la vitamina K epóxido reductasa (*VKORC1*) explican otro 15% y 25% respectivamente. Existen otros factores, aún no identificados que influyen en hasta un 40% [71].

1.3.2.1 Factores clínicos y ambientales

Edad: se encuentra entre los primeros factores descritos como responsables de la variabilidad de respuesta a AVK. Los pacientes de edad avanzada frecuentemente presentan otras comorbilidades, más medicación y menor peso. Pero incluso tras ajuste por factores de confusión, persiste la respuesta anticoagulante aumentada en pacientes mayores tratados con warfarina. Además, queda patente un filtrado glomerular disminuido en estos pacientes, que junto con la mayor sensibilidad al tratamiento

anticoagulante, da lugar a una reducción de las dosis de AVK requeridas entre 8-10% por cada década de vida [72]. Todo esto pone de manifiesto la importancia de incluir la edad los múltiples algoritmos de dosificación de AVK.

Sexo: las mujeres con FA bajo tratamiento con warfarina presentan un riesgo significativamente mayor de ACV o evento embólico en comparación con los hombres [73]. El motivo de estas diferencias permanece desconocido. Una hipótesis propuesta es el menor peso corporal así como menor contenido de grasa hepática en mujeres, que podría predisponer a diferencias en el metabolismo de AVK por las enzimas del citocromo P450 dando lugar a la respuesta farmacológica diferenciada entre hombres y mujeres [74].

Raza: desde los primeros estudios observacionales ya se vio la influencia de la etnicidad en la respuesta a los AVK. En comparación con la población caucásica, se han registrado mayores requerimientos de dosis en afroamericanos y menores en la población asiática [75]. Sin embargo, con la introducción de análisis genéticos, y tras ajustar por determinados polimorfismos, se ha visto que la contribución de la raza en el control de la anticoagulación es menor de lo que se pensaba y más justificada por predisposición genética que por origen de los pacientes [76].

Índice de masa corporal: tiene relación directa con la dosis total semanal requerida de AVK, es decir, los pacientes con obesidad requieren dosis más alta de terapia anticoagulante para alcanzar INR en rango debido a un mayor volumen de distribución relacionado con la liposolubilidad y el aclaramiento aumentado que presentan. Esto tiene importancia por dos motivos: el incremento progresivo de la obesidad en la población general y porque pacientes de estas características frecuentemente quedan excluidos de los grandes ensayos clínicos dejando a los clínicos con incertidumbre sobre la dosis apropiada a prescribir [77].

Dieta: los AVK encabezan la lista de fármacos que presentan interacciones con determinados componentes de la dieta, así como suplementos dietéticos. Estos últimos tienen relevancia ya que gran proporción de pacientes toman hierbas medicinales y suplementos de los que no informan al clínico [78]. La dieta puede influir a distintos niveles del mecanismo de biotransformación de los AVK.

Por un lado, está el papel protagonista de la vitamina K, cofactor en la generación de factores de coagulación activos, que puede ser encontrada de forma abundante en los alimentos de hoja verde [tabla 3] y en algunos aceites vegetales como aceite de soja, de oliva o de colza [79]. Un exceso de su consumo puede resultar en la reducción del efecto anticoagulante del AVK con una caída del valor de INR, en cambio una disminución de su consumo o absorción (secundarios a cambios en la flora intestinal) o incremento de su eliminación (en caso de procesos diarreicos) dan lugar a un aumento del INR resultando en anticoagulación excesiva [80]. Siguiendo este principio, clásicamente los pacientes atendidos en las clínicas de anticoagulación recibían una lista de alimentos a evitar por completo. Sin embargo, existen autores que empiezan a cuestionar dichas indicaciones. En el estudio poblacional de Pignatelli et al. (n=553), que evaluó la influencia de la dieta mediterránea (rica en fruta y verdura de hoja verde) en el TTR, concluyeron que dicha dieta carecía de efecto sobre la calidad de anticoagulación [81].

Por otro lado, existe una serie de alimentos y suplementos dietéticos con capacidad de inhibir las enzimas CYP 2C9 y CYP 3A4, aunque con un consumo racional de los mismos, muy rara vez alcanzan concentraciones suficientes a nivel hepático como para tener efecto clínico. En este grupo destaca el pomelo, té verde, manzanilla, leche de soja, mango, hierba de San Juan, ginkgo biloba, arándanos y ginseng[80].

Sin duda el factor dieta se caracteriza por su complejidad de evaluación ya que presenta gran variabilidad interindividual y requiere estandarización de las unidades de medida, además de colaboración del paciente para la identificación correcta de los alimentos.

Alimento	Medida común	Contenido de vitamina K (µg)
Espárragos	1 taza	144
Judías verdes	1 taza	20
Remolacha verde	1 taza	697
Brócoli	1 taza	220
Coles de Bruselas	1 taza	219
Repollo	1 taza	73
Berza	1 taza	1060
Pepino sin pelar, crudo	grande	49
Endibia, cruda.	1 taza	116
Col rizada (kale)	1 taza	1147
Lechuga (iceberg)	1 taza	13.3
Cebolleta	1 taza	207
Perejil, crudo	10 ramitas	164
Guisantes	1 taza	38
Ruibarbo	1 taza	71
Semillas de soja	1 taza	33
Espinacas crudas	1 taza	145
Espinacas enlatadas	1 taza	988
Nabo	1 taza	529

Tabla 3. Contenido de vitamina K en determinadas verduras. En la mayoría de los casos las medidas de vitamina K corresponden a los alimentos cocinados. Adaptado de *Nutescu EA et al. Expert Opin Drug Saf. 2006;5(3):433–51.*

Alcohol y tabaco: en el subestudio del registro sueco auricula, en una población de pacientes con un TRT > 70%, la ingesta excesiva de alcohol ha demostrado ser el factor predictor más potente de un mal control de INR [82]. Aparte de la evidente influencia en el cumplimiento terapéutico, el consumo agudo del alcohol puede reducir el efecto del tratamiento anticoagulante amentando el riesgo de ictus, mientras que, en un consumo crónico, aumenta el riesgo de sangrado tanto por la predisposición a traumatismos como por la inevitable aparición de hepatopatía y varices esofágicas [56].

En una revisión sistemática de la evidencia disponible sobre el efecto del tabaco en la terapia anticoagulante, el grupo de Nathisuwan et al. concluye que el tabaco

potencia el aclaramiento de AVK mediante la inducción de enzimas microsomales hepáticas reduciendo así el efecto de la warfarina, y que el abandono de este hábito se asoció a un incremento en los valores de INR [83].

Adherencia al tratamiento: la discontinuación del tratamiento con AVK da lugar a fluctuaciones en el INR que se asocian inevitablemente a un mayor riesgo de ictus [84]. La falta de cumplimiento terapéutico por parte del paciente puede darse por retraso del inicio del tratamiento tras el diagnóstico de FA, por falta de tomas aleatorias durante el tratamiento o por interrupción total del tratamiento. Estos patrones de adherencia se han visto asociados no solo a las características clínicas y demográficas del paciente sino también al nivel socioeconómico y región de residencia (rural o urbana) [85]. Como principales factores responsables destaca la falta de percepción por parte del paciente del riesgo de ictus asociado a FA, falsa confianza de la efectividad de AAS para proteger del ictus, temor a los sangrados, la necesidad de desplazamiento para realizar los controles y pobre función cognitiva o demencia [86].

Uno de los estudios más frecuentemente citados en lo que respecta adherencia a AVK es el IN-RANGE [87] donde incluyeron de forma prospectiva 136 pacientes pertenecientes a tres clínicas de anticoagulación de Estados Unidos con el fin de evaluar la adherencia a warfarina mediante un sistema de monitorización electrónico. Tras un seguimiento medio de 32 semanas encontraron que hasta un 92% de pacientes omitieron al menos una dosis y un 36% falló en más del 20 % de las tomas. Calcularon además que por cada incremento del 10% en dosis omitidas, hubo un 14% de incremento de probabilidad de infraanticoagulación (INR <2) y en pacientes que se fallaban en más del 20% de las tomas (1-2 días por semana) tenían más del doble de probabilidad de estar por debajo del rango terapéutico.

Comorbilidades: todas aquellas situaciones patológicas en las que se vea afectado el metabolismo de los AVK como la hepatopatía, insuficiencia cardíaca descompensada, estados hipermetabólicos (p.ej. fiebre o hipertiroidismo) o desnutrición, también pueden alterar la respuesta al tratamiento anticoagulante y obligar a ajuste adicional de dosis [76].

Uno de los estudios de mayor tamaño y alcance hasta la fecha es el VARIA publicado por Rose et al. Estudiaron 124.619 pacientes con FA pertenecientes al servicio de salud de excombatientes de guerra con el fin de identificar los predictores de

calidad de anticoagulación. Señalaron el número de hospitalizaciones, número de fármacos, sexo femenino, alcohol y otras drogas de abuso, enfermedad oncológica, trastorno bipolar, depresión, demencia, epilepsia, hepatopatía como factores relacionados con la calidad de anticoagulación [88]. El considerable tamaño muestral permitió la identificación de predictores relativamente infrecuentes en otros estudios.

Controles: según la organización del sistema de salud de cada país, la monitorización del tratamiento con AVK puede variar y por consiguiente la calidad de anticoagulación también. En el estudio ISAM se recogió de forma retrospectiva la información sobre el manejo de terapia anticoagulante de cinco países distintos. Vieron que el TRT fue significativamente mejor en aquellos países donde los controles se realizaban en una clínica de anticoagulación específica (España e Italia) frente a aquellos países donde la terapia anticoagulante se ajustaba en las revisiones médicas de rutina (Estados Unidos, Canadá y Francia) [89].

Por otro lado, existe la automonitorización y autoajuste de AVK por el propio paciente, método muy extendido en Alemania y que en un metaanálisis publicado por Heneghan et al. ha demostrado un mayor tiempo en rango terapéutico con menos eventos tromboembólicos y menor mortalidad, pero sin cambios respecto a la incidencia de hemorragias mayores [90]. Si bien, este método de monitorización tiene muchos efectos beneficiosos a nivel psicológico y de calidad de vida, requiere una selección cuidadosa y formación adecuada del paciente, no siendo todos aptos para el mismo.

1.3.2.2 Factores farmacológicos

Dado que los pacientes con FA frecuentemente presentan muchos factores de riesgo cardiovascular, así como otras patologías, se ven obligados a tomar numerosos fármacos aparte del anticoagulante. Se ha visto que la polifarmacia, es decir, la ingesta de un número superior a cuatro fármacos diarios se asocia significativamente a un peor control de la anticoagulación [91] y esto se debe a una serie de interacciones tanto farmacodinámicas como farmacocinéticas.

Interacciones farmacodinámicas

Potencian su actividad anticoagulante por alteración de la hemostasia dando lugar a un mayor riesgo hemorrágico sin afectar necesariamente el INR. Esta interacción se basa fundamentalmente en dos mecanismos: interferencia con la función plaquetaria y daño directo de la mucosa intestinal [92]. En general se desaconseja su uso concomitante salvo indicación estricta por determinada patología como por ejemplo anticoagulación y antiagregación en el contexto de un síndrome coronario agudo y siempre con una vigilancia más estrecha mientras dure dicho tratamiento.

Los siguientes fármacos pueden dar lugar a interacciones farmacodinámicas con acenocumarol [53]:

- Heparina (salvo al inicio del tratamiento hasta alcanzar INR terapéutico).
- Antiagregantes plaquetarios: clopidogrel, ticlopidina o ácido acetil salicílico y derivados (p.ej. para-aminosalicílico, diflunisal), ticagrelor, prasugrel.
- AINES: Inhibidores de la ciclo-oxigenasa 2 (familia de los COXIB), fenilbutazona u otros derivados pirazolónicos (p.ej. sulfpirazona).
- Metilprednisolona en dosis elevadas por vía intravenosa.
- Activadores del plasminógeno (p.ej. uroquinasa, estreptoquinasa y alteplasa).
- Inhibidores de la trombina (p.ej. argatroban).
- Vitamina E.

Interacciones farmacocinéticas

Tienen lugar a nivel metabólico y se han descrito tres posibles mecanismos responsables:

1. Reducción de síntesis de vitamina K. Aparte de la vitamina K que se obtiene de la dieta, esta también es sintetizada por la flora intestinal. Los antibióticos que alteran el equilibrio de esta flora pueden alterar el efecto de los AVK.
2. Alteración del metabolismo de AVK por inducción o inhibición o del sistema enzimático metabolizador citocromo P450 (principalmente CYP2C9).

3. Interrupción del ciclo de la vitamina K cuyo principal representante es el paracetamol que inhibe la carboxilasa dependiente de vitamina K. Es una reacción muy infrecuente pero cuando tiene lugar produce una elevación muy rápida y peligrosa del INR.

Fármacos que pueden potenciar el efecto anticoagulante del acenocumarol [53]:

- Antiarrítmicos: amiodarona, quinidina.
- Antibióticos: amoxicilina, cefalosporinas de segunda y tercera generación, cloramfenicol, eritromicina, fluoroquinolonas, neomicina, tetraciclinas, clindamicina, sulfonamidas, co-trimoxazol (trimetoprim y sulfametoxazol).
- Antifúngicos y antiparasitarios: derivados imidazólicos (metronidazol e incluso miconazol tópico).
- Analgésicos: paracetamol, tramadol.
- Agentes procinéticos (cisaprida), protectores gástricos (inhibidores de la bomba de protones como omeprazol), antiácidos (hidróxido de magnesio), cimetidina.
- Antidepresivos: inhibidores de la recaptación de serotonina (citalopram, fluoxetina, sertralina).
- Hipolipemiantes: estatinas (fluvastatina, atorvastatina, simvastatina) y fibratos (ácido clofibrico).
- Hipoglucemiantes: sulfonilureas (tolbutamida y clorpropamida).
- Glucagón.
- Hormonas tiroideas.
- Corticosteroides (metilprednisolona, prednisona), esteroides anabolizantes, andrógenos.
- Quimioterápicos: tamoxifeno.
- Acido etacrínico (diurético de asa).
- Disulfiram (antabus).
- Noscipina (antitusígeno).
- Alopurinol.

Fármacos que pueden atenuar el efecto anticoagulante del acenocumarol [53].

- Antineoplásicos (azatioprina, 6-mercaptopurina).

- Aminoglutetimida (tratamiento de la caquexia-anorexia en enfermedades oncológicas).
- Inhibidores de la proteasa para el virus de inmunodeficiencia humana (p.ej. ritonavir, nelfinavir).
- Barbituricos: fenobarbital.
- Carbamazepina.
- Colestiramina.
- Rifampicina.
- Griseofulvina.
- Contraceptivos orales.
- Diuréticos tiazídicos.

1.3.2.3- Factores genéticos

La medicina actual se caracteriza por buscar respuestas a nivel molecular. En este contexto surge la farmacogenética que estudia la relación entre una variante genética y la variabilidad interindividual de respuesta a un fármaco en lo que respecta eficacia y seguridad. Gracias a su progresiva disponibilidad, la farmacogenética se está empleando cada vez más en las distintas ramas de la medicina (p.ej. en tratamientos oncológicos dirigidos). Un fármaco ampliamente usado a nivel mundial y el mejor ejemplo de las primeras aplicaciones de la farmacogenética son los AVK, gracias a la identificación de los polimorfismos de nucleótido único (SNP) que condicionan la respuesta a dicho tratamiento. Los primeros polimorfismos identificados fueron variantes alélicas descritas en los genes del *CYP2C9* y *VKORC1* con un papel fundamental ya que entre los dos pueden justificar hasta el 40% de la variabilidad en dosis de AVK requeridas [76].

CYP2C9

El citocromo P450 (CYP) constituye un grupo de enzimas microsomales hepáticas que actúan como monooxigenasas transformando la mayoría de fármacos lipofílicos en metabolitos hidrofílicos y de este modo facilitando su excreción renal. El gen *CYP2C9* localizado en el cromosoma 10, codifica la enzima CYP2C9 que pertenece al grupo de monooxigenasas. Se han descrito hasta 30 variantes alélicas de esta enzima

siendo las dos más frecuente en caucásicos *CYP2C9*2* y *CYP2C9*3* [93]. Los pacientes con estas variantes poseen enzimas con función reducida y por tanto requieren dosis más bajas de AVK [94]. Estas variantes alélicas se han asociado también a un mayor tiempo hasta estabilización de INR y a un riesgo de dos a tres veces mayor de eventos hemorrágicos [76].

VKORC1

La vitamina K epóxido reductasa (*VKORC1*) es una enzima que participa en el ciclo de la vitamina K, esencial para la activación de los factores de coagulación y está codificada por un gen que posee el mismo nombre, localizado en el cromosoma 16. Los pacientes con variantes alélicas en este gen también requieren dosis más bajas de AVK. Al parecer, las diferencias étnicas en la respuesta a AVK en gran medida se basan en las variantes de *VKORC1* siendo estas más frecuentes en la población asiática que requieren dosis más bajas frente a los afroamericanos en los que esta variante es mucho menos frecuente, y por ende las dosis requeridas de AVK mayores [95].

La importancia del efecto que ejercen las variantes genéticas en el tratamiento anticoagulante difiere según el tipo concreto de cumarina (acenocumarol, warfarina y fenocumarina). *VKORC1* posee un efecto relativamente similar en las tres cumarinas. Del grupo de CYP 450, el efecto de *CYP2C9*2* y *CYP2C9*3* es más pronunciado para la warfarina, pero también influyen en la respuesta a acenocumarol (en mayor grado *CYP2C9*3*). La repercusión de estas variantes alélicas en la fenocumarina es marginal[93].

La presencia de los polimorfismos *CYP2C9* y *VKORC1* se asocia a mayor riesgo de administración de dosis supra o infraterapéuticas sobre todo durante el primer mes de tratamiento, disminuyendo su influencia en las dosis de mantenimiento [96]. Por tanto, como se ha visto que la mayor parte de eventos adversos asociados a AVK se concentra en los primeros tres meses de tratamiento [76], la terapia guiada por genotipo tendría mayor valor en ese periodo inicial.

Se han investigado asociaciones de AVK con otros polimorfismos como por ejemplo *CYP4F2* cuya relación se encontró solo con warfarina [76]; o bien *CYP2C9*3*,

ABCBI y *APOE* cuyos polimorfismos se han visto asociados a valores fuera del rango terapéutico del acenocumarol [97]. No obstante, el impacto de estos polimorfismos en la variabilidad de dosis requeridas de AVK es tan modesto que no se suelen incluir en los algoritmos de dosificación.

Un área de investigación nueva y aun escasamente explorada es el estudio de los micro-ARN que son pequeños oligonucleótidos no codificantes que regulan la expresión de los genes. En el ámbito de la anticoagulación se ha identificado el *MIR-133* cuya participación se ha visto en la regulación de la expresión del gen *VKORC*. En el estudio dirigido por Ciccacci et al., la contribución de *MIR-133* en la variabilidad de dosis de warfarina permanecía patente incluso tras ajuste por variables clínicas [98]. Hasta la fecha, solo se han encontrado otros dos estudios que analizan la implicación de los micro-ARN en la respuesta al tratamiento anticoagulante con resultados alentadores [99][100].

Se han llevado a cabo varios ensayos clínicos controlados aleatorizados y con tamaños muestrales considerables para determinar la utilidad de incluir el genotipo en los algoritmos de dosificación de AVK. Aun así, continúa siendo un tema controvertido por la existencia de resultados dispares tanto a favor (estudio EU-PACT [101] y CoumaGen-II [102]) como en contra (estudio COAG) [103] de la dosificación guiada por farmacogenética. Con todo esto, la información actual disponible es insuficiente para recomendar el uso de información genética en los algoritmos de dosificación de AVK.

En definitiva, el tratamiento farmacológico personalizado mediante pruebas genéticas podría mejorar su eficacia y seguridad, pero queda un largo trecho por recorrer en cuando a su disponibilidad y coste-efectividad.

1.4 MODELOS PREDICTIVOS

Según el padre de la medicina moderna, William Osler: *“la medicina es la ciencia de la incertidumbre y el arte de la probabilidad”*. En esta idea de principios del siglo XX se basa la continua elaboración de escalas y modelos de predicción para estandarizar la toma de decisiones e intentar proporcionar una medicina personalizada.

Un modelo de predicción es cualquier algoritmo que combina variables para estimar la probabilidad de un resultado [104]. En el campo de la medicina, se emplean estas herramientas con el fin de aumentar la precisión de un método diagnóstico, pronóstico o respuesta a un tratamiento. Por lo general, son el resultado de modelos de regresión que incluyen coeficientes estimados según el peso de cada variable.

Los modelos de predicción deben cumplir una serie de premisas[104]:

- Los datos empleados para elaborar el modelo de predicción deben ser representativos de la población sobre la que se va a aplicar.
- La validación del modelo idealmente debería realizarse en una cohorte externa totalmente independiente de la población sobre la que se construyó el modelo con el fin de evitar sesgos.
- Se debe evitar en lo posible valores perdidos. Esto no suele ser un problema en los ensayos clínicos, pero puede producirse en los registros, obligando a descartar esos pacientes del análisis.
- Cuando se manejan variables continuas es necesario asegurar que su relación con la variable resultado sea lineal. En caso de no serlo se debe aplicar algún método de transformación (p.ej. logarítmica). En última instancia se puede categorizar la variable, pero con un riesgo inevitable de pérdida de datos.
- La revisión de publicaciones previas es imprescindible para fundamentar bien la inclusión de variables a analizar.
- Para la construcción del modelo, se debe realizar el análisis multivariable apropiado para poder seleccionar las variables independientes predictoras del resultado (variable dependiente).
- Para la selección de variables a incluir, la decisión no debe basarse únicamente en el valor de significación p, sino también en el intervalo de confianza y los

resultados de estudios previos ya que una variable puede no tener una p significativa por ser infrecuente en la cohorte estudiada y no por su falta de efecto sobre la variable dependiente.

1.4.1 Modelos predictivos de respuesta al tratamiento anticoagulante.

La elaboración de modelos predictivos en el campo de la anticoagulación persigue mejorar la eficacia y seguridad del tratamiento con AVK. Identificar a los pacientes que vayan a tener un buen control de la anticoagulación con AVK podría alcanzar un beneficio pronóstico equiparable a los ACOD suponiendo menores costes para el sistema sanitario.

La primera herramienta de predicción de respuesta a anticoagulación con AVK elaborada en 2010, incluso antes de la aprobación de los ACOD, fue propuesta por Rose et al en el anteriormente mencionado estudio VARIA [88]. El tamaño y alcance de su base de datos permitió identificar predictores muy poco comunes como por ejemplo epilepsia o trastorno bipolar. No obstante, los pacientes pertenecientes al servicio de salud de excombatientes de guerra estadounidenses eran en su mayoría varones con alta carga de patologías tanto físicas como psiquiátricas lo que hace más cuestionable la generalización de su modelo de predicción a otro tipo de población. Elaboraron una calculadora que pretendían aportar una estimación del TRT para los primeros 6 meses de tratamiento (anticoagulación de inicio) y otra para los 18 meses posteriores (paciente con experiencia) [tabla 4]. No obstante, los autores especifican que en pacientes que han recibido warfarina durante varios meses, sin duda el mejor predictor del control futuro es la respuesta al tratamiento anticoagulante de los meses previos. Cabe señalar que la variable raza fue retirada de esta calculadora por temor a la generación de disparidad racial en la atención sanitaria.

Calculadora de TRT

		Respuesta	0-6 Meses	7-18 Meses
¿Sexo femenino?				
Edad	< 55			
<i>Selecione uno</i>	55-59			
	60-69			
	≥ 70			
Indicación de Warfarina	Fibrilación auricular			
<i>Selecione uno</i>	Tromboembolismo venoso			
	Otros			
Comorbilidades	Cáncer (diagnosticado < 1 año)			
<i>Selecione todas las que corresponda</i>	Enfermedad renal crónica			
	Enfermedad pulmonar crónica			
	Cirrosis			
	Enfermedad arterial coronaria			
	Diabetes			
	Epilepsia			
	Insuficiencia cardiaca			
	Enfermedad arterial periférica			
	Hábito enólico			
	Trastorno bipolar			
	Demencia			
	Depresión mayor			
	Drogas de abuso			
Número de fármacos en el último año	0-7			
<i>Selecione uno</i>	8-11			
	12-15			
	≥ 16			
Número de ingresos en el último año	0			
<i>Selecione uno</i>	1			
	≥ 2			
TRT medio para su población (0.XX)				

Tabla 4. Calculadora de TRT propuesta por Rose et al. (estudio VARIA). Cada variable tiene puntuación de 1. Esta calculadora únicamente se debe emplear en pacientes con INR objetivo entre 2 y 3. Hoja de cálculo Excel adaptada de *A. J. Rose et al J Thromb Haemost. 2010;8(10):2182–91. Online Appendix S3*

Poco después el grupo de Apostolakis et al. elaboró la escala considerablemente más sencilla nombrada SAMeTT₂R₂ [tabla 5] que combina una serie de variables clínicas con diferente puntuación cuyo resultado pretende predecir la respuesta al tratamiento anticoagulante [105].

	Factor de riesgo	Puntos
S	Sexo (femenino)	1
A	Edad (< 60 años)	1
Me	Historia médica*	1
T	Tratamiento (fármacos interactúan como amiodarona)	1
T₂	Tabaquismo activo	2
R₂	Raza (no caucásica)	2

Tabla 5. Escala SAMeTT₂R₂. * hipertensión arterial, diabetes mellitus, cardiopatía isquémica, enfermedad arterial periférica, insuficiencia cardiaca congestiva, ictus previo, neumopatía, hepatopatía o nefropatía. *Apostolakis et al. CHEST 2013; 144(5):1555–1563*

Según esta escala, los pacientes con una puntuación de 0-1 serían buenos respondedores a AVK, en cambio aquellos con ≥ 2 puntos tendrían peor control de la anticoagulación requiriendo la toma de medidas adicionales tales como controles más estrictos, búsqueda de factores modificables o sustitución por alternativas terapéuticas disponibles como los ACOD. En el estudio inicial, este modelo presentó un adecuado nivel de discriminación con un estadístico C de 0.72 [105]. Sin embargo, fue elaborada a partir de una población de pacientes con FA no valvular incluidos en el ensayo clínico AFFIRM (Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management) [106] realizado en Estados Unidos y Canadá, y cuyo objetivo fue la comparación de estrategias de control de frecuencia respecto al control de ritmo. Por tanto, el sesgo de selección (menor edad, elevada proporción de fumadores y no caucásicos), el método de cálculo de TRT, y la falta de inclusión de variables que influyen en la calidad de anticoagulación, suscita dudas sobre su aplicabilidad en nuestro entorno.

En efecto, la escala SAMeTT₂R₂ fue sometido a validación en España en una cohorte de pacientes con FA mostrando un rendimiento más bajo de lo esperado con un estadístico C de 0.57 (IC 95% 0.53-0.60). La obtención de un resultado de 0-1 puntos asociado a buen control de anticoagulación presentó una sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo de 64%, 48%, 58% and 54% respectivamente[107]. Resulta evidente la necesidad de mejorar el rendimiento de este modelo con el fin de poder aplicarlo a pacientes del “mundo-real”.

Durante varios años la escala SAMeTT₂R₂ era el único modelo de predicción de calidad de anticoagulación sencillo que estaba disponible, pero recientemente han surgido otras dos escalas con características diferenciales.

El crecimiento de la población geriátrica y las dificultades asociadas a su tratamiento ha motivado el desarrollo de la escala PROSPER [108] generada a partir historias clínicas electrónicas pertenecientes a Medicare (seguridad social estadounidense) compuesta por pacientes mayores de 65 años. La escala simplificada contiene 7 ítems [tabla 6]. Una puntuación ≥ 2 es predictora de un TRT < 70%. Los dos predictores con mayor peso fueron la falta de un servicio dedicado al manejo del tratamiento anticoagulante (p.ej. clínica de anticoagulación) al que se asignó 4 puntos y la enfermedad renal (definida como antecedente de insuficiencia renal aguda, crónica en enfermedad renal terminal en los 180 días previos) con 2 puntos. La comparación del rendimiento de la escala PROSPER frente al SAMeTT₂R₂ en la misma población evidencia una capacidad de predicción de un TRT $\geq 70\%$ significativamente mayor con la primera (ABC 0.67 y 0.55 respectivamente).

		Factor predictor	Puntos
P	(Pneumonia)	Neumonía	1
R	(Renal dysfunction)	Enfermedad renal	2
O	(Oozing blood)	Antecedentes de sangrados	1
S	(Stay in hospital)	Hospitalización ≥ 7 días	1
P	(Pain medication)	Tratamiento analgésico	1
E	(no Enhanced anticoagulation care)	Ausencia de servicio de anticoagulación estructurado	4
R	(Rx for antibiotics)	Antibioterapia	1

Tabla 6. Escala simplificada PROSPER. La valoración de las variables debe ser aplicada a los últimos 6 meses. Adaptado de *Lin KJ et al. J Am Heart Assoc. 2017;6(10):1-15.*

Otra escala elaborada para identificar a los pacientes con mal control de anticoagulación surgió a raíz de la dificultad de acceso universal a los resultados de INR o TRT y la necesidad de una escala sencilla y de fácil aplicabilidad. Se trata de un estudio español, multicéntrico, observacional y transversal que incluyó 813 pacientes y del que surgió el cuestionario ICUSI formado por cuatro preguntas referentes a los últimos 6 meses de tratamiento con AVK [tabla 7]: frecuencia de controles de INR, urgencias por sangrado con INR elevado, urgencias por ictus o embolia, necesidad de inyecciones de heparina [109]. Una puntuación ≥ 2 en el cuestionario realizado en una revisión de rutina identifica correctamente aquellos pacientes con pobre control de anticoagulación. El estadístico C para predecir un TRT $< 65\%$ fue de 0.70 (IC 95% 0.67-0.74).

En los últimos 6 meses...		Puntos
IC	¿Cuántos controles de INR se le han realizado?	
	- Una vez al mes	0
	- Más de una vez al mes, pero solo en una ocasión	1
	- Más de una vez al mes, en varias ocasiones	2
U	¿Ha necesitado administración urgente de vitamina K por INR elevado?	
	- No	0
	- Si	1
S	¿Ha presentado ictus o embolia sistémica? (stroke)	
	- No	0
	- Si	1
I	¿Ha necesitado inyecciones de heparina?	
	No	0
	Si, una vez	1
	Si, más de una vez	2

Tabla 7. Cuestionario ICUSI. Adaptado de *Benezet-Mazuecos et al. REC Cardio Clinics.2019;54(3):165–172*

Queda patente el desafío que representa la anticoagulación oral con AVK como parte del tratamiento integral de pacientes con FA. Asimismo, la evaluación de la calidad de anticoagulación constituye un proceso cambiante en el que existe significativo margen de mejora. Los avances de la medicina actual junto con el progreso en la genómica y bioinformática constituyen un arma para seguir optimizando los modelos predictivos de respuesta al tratamiento anticoagulante y lograr mejores resultados en estos pacientes.

2. JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

2.1 JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

A pesar de la introducción de los anticoagulantes orales directos, los antagonistas de la vitamina K continúan siendo el tratamiento más empleado en pacientes con FA a nivel mundial [39][110]. La efectividad y seguridad del tratamiento con acenocumarol en pacientes con FA depende en gran medida de su capacidad para mantener un adecuado nivel de anticoagulación de forma estable. Aunque en los ensayos clínicos se obtiene un TRT relativamente elevado, se sabe que en el mundo real el control de la anticoagulación no es tan bueno [65]. El score SAMeTT₂R₂ fue extraído de una muestra reclutada con una finalidad distinta y ha mostrado deficiencias en su capacidad predictiva del TRT.

Asimismo, debido a la importancia del TRT y el rendimiento moderado de las escalas mencionadas más arriba, existe la necesidad de predecir la calidad de anticoagulación con AVK de una forma lo más precisa posible mediante incorporación de nuevas variables clínicas y genéticas relacionadas con el metabolismo hepático del acenocoumarol (*CYP2C9*2*, *CYP 2C9*3*) o su mecanismo de acción (*VKORC1*, *MIR-133*). La correcta identificación de pacientes con predisposición a anticoagulación subóptima podría ser una estrategia potencialmente coste-efectiva para la elección a priori de candidatos a ACOD. Por ello, se plantean las siguientes hipótesis en este estudio.

2.2 HIPÓTESIS

1. En nuestro medio, la proporción de pacientes con FA no valvular en tratamiento con acenocumarol durante al menos 6 meses que alcanzan un TRT adecuado ($TRT \geq 70\%$), es inferior a la de los ensayos clínicos.
2. El score SAMeTT₂R₂ presenta una capacidad de discriminación inferior a la demostrada en el estudio original.
3. En nuestro medio los predictores de un TRT subóptimo pueden ser distintos a los incluidos en el score SAMeTT₂R₂.
4. Es posible mejorar el SAMeTT₂R₂ con otras variables clínicas y con el análisis de polimorfismos genéticos implicados en el metabolismo hepático del acenocumarol (*CYP2C9*1*, *CYP 2C9*2*) o su mecanismo de acción (*VKORC1*, *MIR-133*).

2.1 OBJETIVOS

1. Estudiar la calidad de la anticoagulación de pacientes con fibrilación auricular no valvular bajo tratamiento con acenocumarol en nuestro medio calculando el TRT mediante el método de Rosendaal.
2. Estimar el rendimiento del score SAMeTT₂R₂ en la predicción del TRT.
3. Identificar aquellos factores clínicos implicados en la anticoagulación con antagonistas de la vitamina K que potencialmente podrían mejorar la capacidad discriminativa de la escala SAMeTT₂R₂.
4. Explorar el valor de polimorfismos genéticos relacionados con el metabolismo hepático del acenocumarol en la mejoría potencial de la capacidad discriminativa de la escala SAMeTT₂R₂ en la identificación del paciente con anticoagulación subóptima.
5. Explorar el valor de polimorfismos genéticos relacionados con el mecanismo de acción del acenocumarol en la mejoría potencial de la capacidad discriminativa de la escala SAMeTT₂R₂ en la identificación del paciente con anticoagulación subóptima.

3. MATERIAL Y MÉTODO

3.1 Diseño del estudio

Se trata de un estudio observacional, transversal, retrospectivo y unicéntrico llevado a cabo entre diciembre 2014 y junio 2016. Se incluyeron los pacientes que fueron atendidos de forma consecutiva en las consultas externas del Servicio de Cardiología del Hospital General Universitario Santa Lucía de Cartagena con el diagnóstico de fibrilación auricular no valvular, en cualquiera de sus formas clínicas, y en tratamiento ininterrumpido con acenocumarol desde al menos 6 meses previos a la inclusión en el estudio. El estudio se desarrolló de acuerdo con los principios recogidos en la Declaración de Helsinki y fue aprobado por el Comité Ético del hospital.

3.2 Criterios de inclusión y exclusión

Criterios de inclusión

Los pacientes debían cumplir todos los criterios descritos a continuación para ser elegibles en el estudio:

1. Diagnóstico de fibrilación auricular no valvular, en cualquiera de sus formas clínicas.
2. Tratamiento con acenocumarol desde al menos 6 meses antes de la inclusión en el estudio.
3. Cumplimiento terapéutico correcto del tratamiento con acenocumarol valorado mediante el test de Morisky-Green.
4. Valores de INR disponibles en el periodo de tratamiento que permitan calcular el TRT.
5. Evidencia de un documento de consentimiento informado firmado y fechado personalmente que indique que el paciente (o su representante legal) ha sido informado de todos los aspectos pertinentes del estudio.

Criterios de exclusión

Los pacientes que cumplieren alguno de los siguientes criterios no serían incluidos en el estudio:

- Estenosis mitral reumática moderada o grave.
- Prótesis valvular mitral mecánica o biológica.
- No disponer de datos de INR durante el periodo de tratamiento que permitan calcular TRT.
- Interrupciones recientes de la anticoagulación (en los últimos 6 meses).
- Tratamiento anticoagulante con Warfarina.

3.3 Recogida de datos

En aquellos pacientes que reunían los requisitos para su inclusión se concertó una cita en un plazo de 48-72 horas para completar la recogida de datos clínicos, completando los datos analíticos y terapéuticos extraídos de la historia clínica informatizada a través del programa hospitalario SELENE. El mismo día se procedió a la extracción sanguínea, que se remitió al Servicio de Análisis Clínicos del Hospital Santa Lucía para el estudio de los polimorfismos.

3.4 Definiciones de variables

A continuación, se exponen las variables que han sido recogidas en el estudio.

3.4.1 Variables sociodemográficas

- Edad, la que tiene el individuo en el momento de inclusión del estudio.
- Género, el que refleja su Documento Nacional de Identidad. Definido como mujer u hombre.
- Raza.

3.4.2 Variables antropométricas

- Peso, en kilogramos (Kg).
- Talla, en metros (m).
- Índice de masa corporal (IMC): peso en kilogramos dividido por el cuadrado de la talla en metros (kg/m^2) que se calculó en la primera entrevista. Según la clasificación de la OMS [111] se consideró normopeso un IMC entre 18.5 y 24.99 Kg/m^2 ; sobrepeso entre 25 y 29.99 Kg/m^2 ; obesidad grado I entre 30 y 34.99 Kg/m^2 ; obesidad grado II de 35 a 40 Kg/m^2 y obesidad grado III $\geq 40 \text{ Kg/m}^2$.

3.4.3 Hábitos

- Hábito enólico: se empleó el concepto de Unidad de Bebida Estándar (UBE). Según el Ministerio de Sanidad, en España una unidad de bebida estándar es igual a 10 gramos de etanol puro [112]. Para realizar la equivalencia de UBE a gramos diarios de alcohol se empleó la tabla del anexo V.
- Tabaquismo. Presencia de tabaquismo activo en el momento de la inclusión en el estudio.
- Ingesta de alimentos ricos en vitamina K. Aquellos alimentos de hoja verde con alto contenido de vitamina K [tabla 3]. Se cuantificó la ingesta de dichos alimentos en regular, irregular y excepcional según la frecuencia de la toma. De este modo, se definió como regular la ingesta de uno a siete días a la semana, irregular de uno a siete días al mes y excepcional de una a siete veces en los últimos tres meses.

3.4.4 Variables clínicas:

Factores de riesgo cardiovascular y comorbilidades:

- Hipertensión arterial: diagnóstico previo de hipertensión o tratamiento crónico con fármacos antihipertensivos.

- Diabetes mellitus: definida según los criterios diagnósticos de la ADA (Asociación Americana de Diabetes) [113]: glucemia basal ≥ 126 mg/dl en al menos dos ocasiones, glucemia tras sobrecarga oral de glucosa ≥ 200 mg/dl, hemoglobina glicosilada $\geq 6.5\%$, glucemia al azar ≥ 200 mg/dl acompañada de síntomas de hiperglucemia).
- Dislipemia: definida como colesterol LDL ≥ 140 mg/dl, o tratamiento crónico con hipolipemiantes.
- Cardiopatía Isquémica: antecedente de angina estable, síndrome coronario agudo sin elevación del ST (SCASEST) tipo angina inestable, síndrome coronario agudo tipo infarto agudo de miocardio sin onda Q, síndrome coronario agudo con elevación del ST (SCACEST), angioplastia o cirugía de derivación aortocoronaria.
- Insuficiencia cardíaca o disfunción del ventrículo izquierdo (FEVI $< 40\%$).
- Ictus: se consideró en pacientes con antecedentes de infarto cerebral previo o accidente isquémico transitorio (AIT).
- Enfermedad arterial periférica: se consideró para pacientes con diagnóstico de claudicación intermitente o antecedente de tratamiento de revascularización.
- Enfermedad pulmonar: evidencia en la historia clínica de cualquier enfermedad respiratoria crónica o síndrome de apnea-hipopnea del sueño.
- Enfermedad renal crónica: definida por la presencia durante los últimos tres meses de un FG inferior a 60 ml/min/1.73 m².
- Enfermedad hepática crónica: definida como elevación persistente de transaminasas GOT/GPT (al menos tres veces el límite superior de normalidad), hepatitis crónica, cirrosis, hipertensión portal, ascitis o encefalopatía.
- Neoplasia: antecedente de neoplasia sólida, linfoma o leucemia reciente.
- Otras comorbilidades: se especifican comorbilidades que tienen relevancia para el cálculo del Índice de Charlson [114] como por ejemplo demencia, enfermedad del tejido conectivo, neoplasias, etc.

3.4.5 Tipo de fibrilación auricular

Clasificación de FA publicada según las últimas guías de práctica clínica sobre el manejo FA de la ESC[9]:

- FA Paroxística es aquella que revierte espontáneamente o mediante intervención en los primeros 7 días.
- FA persistente corresponde a aquella que mantiene más de 7 días (incluidos episodios que terminan con cardioversión eléctrica o farmacológica), reclasificándose en la variedad permanente cuando el paciente (y el médico) asume la FA y no se adoptan medidas de control de ritmo. A efectos de la presentación de resultados se expresarán agrupando las variantes persistente y permanente en un solo grupo.

3.4.6 Tratamiento

- Acenocumarol: cuantificación de la dosis semanal en miligramos.
- TRT calculado por el método de Rosendaal. Se consideró buen control de anticoagulación un TRT $\geq 70\%$.
- Fármacos antiarrítmicos: ingesta de fármacos tales como amiodarona, dronedarona, flecainida, propafenona o sotalol en pacientes en los que se adopta estrategia de control de ritmo.
- Numero de principios activos: según lo reflejado en la historia clínica más actualizada.

3.4.7 Escalas

3.4.7.1.- Test de Morisky-Green: destinado a valorar el cumplimiento terapéutico[115]. Consiste en una serie de 4 preguntas de contraste con respuesta dicotómica sí/no, que refleja la conducta del enfermo respecto al cumplimiento. Las preguntas, se realizan entremezcladas en la entrevista con el paciente. Se considera incumplidor aquel que responda de forma inadecuada a una o más de las cuestiones.

Cuestionario:

- 1 ¿Se olvida alguna vez de tomar el medicamento?
- 2 ¿Toma la medicación a la hora indicada?
- 3 Cuando se encuentra bien, ¿deja alguna vez de tomar la medicación?
- 4 Si alguna vez se siente mal, ¿deja de tomar la medicación?

3.4.7.2.-SAMeTT₂R₂: escala de predicción de respuesta al tratamiento anticoagulante con AVK. Según lo establecido, los pacientes con una puntuación de 0-1 serían buenos respondedores a AVK, en cambio aquellos con ≥ 2 puntos tendrían peor control [Tabla 5].

3.4.7.3.- Índice de comorbilidad de Charlson [114]: Se considera ausencia de comorbilidad: 0-1 puntos, comorbilidad baja: 2 puntos y alta > 3 puntos. Permite la predicción de mortalidad en seguimientos cortos (< 3 años); índice de 0 (12% mortalidad/año), índice 1-2: (26%), índice 3-4: (52%), índice > 5 : (85%) [Anexo VI].

3.5 Análisis genético

Las muestras fueron analizadas por un único laboratorio que garantizaba la conservación de la muestra según la normativa vigente y en las condiciones necesarias para su óptimo análisis. Se analizaron cuatro polimorfismos de nucleótido único (SNP), dos involucrados en el metabolismo del acenocumarol: rs1799853 (430 C>T) que permite la detección del alelo *2 y rs1057910 (1075 A> C) que permite la detección del alelo *3 localizados en el gen *CYP2C9*; y otros dos en su mecanismo de acción: rs9923231 (1639C>T *VKORCI*) y rs4554 (*MIR133A2*) [tabla 8]. Asimismo, se recogió un consentimiento específico para la recogida de muestras biológicas [anexo VIII].

Los nucleótidos son el componente químico básico del ácido desoxirribonucleico (ADN) y están compuestos por un grupo fosfato, un grupo azúcar y una base nitrogenada que se unen formando una doble hélice. Existen cuatro tipos de bases nitrogenadas: adenina (A), timina (T), guanina (G) y citosina (C) que se encuentran emparejadas (pares de bases complementarias unidas por puentes de

hidrógeno), de modo que adenina y citosina de una hebra, se unen a timina y guanina de la hebra complementaria, respectivamente. El orden de estas bases determina las instrucciones biológicas contenidas en el ADN. Por otra parte, ácido ribonucleico (ARN) es una molécula similar al ADN, pero está formado por una cadena sencilla y contiene las mismas bases nitrogenadas salvo el uracilo (U) que aparece en lugar de la timina (T) [116].

Por otro lado, un polimorfismo es una localización en el genoma que muestra una variante en la secuencia de ADN cuando se estudia la población. El polimorfismo puede afectar desde un único par de bases hasta secuencias más largas del ADN. Los polimorfismos de nucleótido único (SNP) están en continuo estudio por su correlación con diferentes procesos patológicos o respuestas a fármacos del mismo modo que los ARN de pequeño tamaño (micro-ARN) por su implicación en la regulación de la expresión génica. Finalmente, como los individuos tienen dos alelos por cada gen (uno heredado del padre y otro de la madre) los genotipos asociados a un determinado polimorfismo pueden ser homocigotos (dos alelos iguales) para el alelo mayoritario en la población, homocigotos para el alelo variante en la población o heterocigotos si presentan un alelo de cada tipo [116].

Genes	Numero identificativo del SNP	Alelo mayoritario	Alelo minoritario
<i>CYP2C9</i>	rs1799853 (tag SNP para el alelo *2)	C	T
<i>CYP2C9</i>	rs1057910 (tag SNP para el alelo *3)	A	C
<i>VKORC</i>	rs9923231	C	T
<i>MIR 133 A2</i>	rs4554	G	A

Tabla 8. Genes involucrados en la respuesta al tratamiento con antagonistas de la vitamina K analizados en este estudio con número identificativo y frecuencia de alelos correspondientes en población europea. SNP: polimorfismos de nucleótido único. Tag SNP: SNP “etiqueta” empleado para identificar el polimorfismo.

3.5.1 Extracción de ADN y genotipado

Se obtuvieron muestras de sangre periférica (5-10ml) en tubos con EDTA y el ADN se extrajo mediante QIAamp DNA minikit y el extractor automático de ácidos nucleicos QiaCube (Qiagen, Hilden, Germany). La detección de cuatro polimorfismos rs1799853 (*CYP2C9*2*), rs1057910 (*CYP2C9*3*), rs9923231 (*VKORC1*) y rs4554 (*MIR133A2*), se realizó utilizando sondas KASPar basadas en una Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR) competitiva, alelo-específica empleando la tecnología FRET (fluorescente resonance energy transfer) para la detección de genotipos.

Para la realización de la PCR competitiva se utilizó el equipo de PCR a tiempo real 7500F de Applied Biosystems (Foster City, CA, EE. UU.) en placa de 96 pocillos. Las PCR se realizaron bajo las siguientes condiciones para los polimorfismos rs1799853, rs1057910, rs9923231: 94°C durante 15 minutos seguidos de 10 ciclos de 61°C durante 60 segundos y 26 ciclos de 55°C durante 60 segundos. Para el polimorfismo rs4554 las condiciones fueron las siguientes: 94°C durante 15 minutos seguidos de 10 ciclos de 65°C durante 60 segundos y 26 ciclos de 57°C durante 60 segundos.

El día anterior a la realización de la PCR se dejaron secar en placa de 96 pocillos 2 µl de DNA de cada muestra a una concentración media 60 ng/µl. Al día siguiente, la reacción de PCR se llevó a cabo en un volumen total de 8µl con los siguientes reactivos: 3,8 µl de agua estéril, 4µl de mezcla maestra 2X Kaspar Master Mix, 0,11µl de las sondas fluorescentes específicas de alelo y 0,064µl de MgCl₂ (50mM).

3.5.2 Equilibrio de Hardy-Weinberg

El equilibrio de Hardy-Weinberg es un modelo teórico para genética de poblaciones. Establece que, en una población suficientemente grande, los alelos de los diferentes polimorfismos mantienen su frecuencia de una generación a otra, alcanzando un estado de equilibrio. La probabilidad de observar una combinación de alelos concreta (un genotipo) depende del producto de las probabilidades (frecuencias) de cada alelo[117]. Para ello se deben cumplir una serie de hipótesis:

- La población es panmíctica (todos los individuos tienen la misma probabilidad de aparearse y esto ocurre al azar).

- La población es suficientemente grande (para minimizar las diferencias entre individuos).
- La población no está sometida a la mutación, selección o migración (no hay pérdida ni ganancia de alelos).
- Las frecuencias genéticas y genotípicas se mantienen constantes de generación en generación.

La evaluación de la distribución de los polimorfismos en nuestra muestra se realizó mediante la calculadora automática adaptada de Michael H. Court [118] en la que, introduciendo la información correspondiente a los alelos observados de cada paciente, proporciona el valor χ^2 con su p-valor correspondiente. El resultado no es consistente con el equilibrio de Hardy-Weinberg si p es inferior a 0.05. Además, el cálculo no es válido si hay menos de 5 individuos en alguno de los grupos de genotipos.

3.6 Confidencialidad de los datos

Los datos de carácter personal fueron tratados de acuerdo con la ley orgánica 15/1999, de 13 de diciembre. No se incluyen nombres de los pacientes en ningún formulario del promotor, informe, publicación o en ningún otro texto de divulgación, excepto si es requerido por ley. Los datos de los pacientes se documentaron vinculándose a un código de manera que únicamente el investigador puede asociar tales datos a una persona identificada o identificable.

3.7 Información al paciente y consentimiento

El investigador se aseguró de que cada paciente del estudio, o su representante legal, fue informado sobre la naturaleza y objetivos del estudio y posibles riesgos asociados a su participación en el mismo. Los formularios de información al paciente y consentimiento informado cumplen los requerimientos regulatorios y legales locales [Anexo VII]. El investigador, o una persona designada por él, obtuvo el consentimiento informado por escrito de cada paciente o de su representante legal antes de realizar ningún procedimiento específico del estudio. El investigador conserva el consentimiento informado original firmado de cada paciente.

3.8 Interferencia en los hábitos de prescripción medica

En ningún caso se interfirió con motivo del estudio en la decisión del cardiólogo responsable sobre el tratamiento más adecuado para el paciente. Los resultados de los test genéticos fueron ciegos para el médico responsable del paciente. Se trata de un estudio observacional, por tanto, las decisiones de indicación de tratamiento y de inclusión en el estudio fueron independientes y siempre basadas en la práctica clínica habitual.

3.9 Financiación

El estudio fue apoyado económicamente por la Fundación para la Formación e Investigación Sanitaria de la Región de Murcia (FFIS) en cooperación con el laboratorio Pfizer mediante una beca no condicionada.

3.10 Análisis estadístico

En primer lugar, se realizó un análisis descriptivo de las características basales de la muestra global, así como comparándolas entre pacientes con buen control ($TRT \geq 70\%$) y mal control de anticoagulación ($TRT < 70\%$). Las variables cuantitativas se expresan como medias (con desviaciones típicas) o medianas (con percentiles 25 y 75). Las variables categóricas se expresan como porcentajes. La normalidad de las variables cuantitativas se valoró mediante un histograma de frecuencias y un test de Kolmogorov-Smirnov. Comparamos las variables continuas mediante el test t-de student o U de Mann-Whitney según lo apropiado. Las variables categóricas se compararon mediante χ^2 o test exacto de Fisher. Empleamos un modelo de regresión logística binaria para predecir un $TRT < 70\%$ (variable dependiente) incluyendo variables tanto clínicas como genéticas. Se estimaron el odds ratio (OR) y el intervalo de confianza al 95% (IC 95%) de cada covariable, así como la discriminación (estadístico C) y la calibración del modelo (mediante el test de Hosmer-Lemeshow). Seleccionamos aquellas variables con un valor de $p < 0.15$ para elaborar el modelo de regresión multivariable empleando el método de pasos hacia atrás y razón de verosimilitud para las variables clínicas y método introducir para las variables genéticas con el objetivo de que fueran retenidas por el modelo. La consistencia de las asociaciones fue comprobada mediante el método de bootstrapping de hasta 3000 replicaciones. En todos los test un valor de p de 0.05 fue considerado significativo. El software para el tratamiento de los datos y análisis estadístico fue SPSS versión 21.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) y STATA 12.0 (StataCorp, USA).

4. RESULTADOS

4.1 Muestra

Se incluyeron 224 pacientes entre diciembre 2014 y junio 2016, que acudieron a consultas externas del Servicio de Cardiología del Hospital General Universitario Santa Lucía de Cartagena con el diagnóstico de fibrilación auricular no valvular. Fueron excluidos 12 pacientes por no cumplir los criterios de inclusión. Tres de ellos por no alcanzar los 6 meses de tratamiento con acenocumarol previos a la inclusión, uno por interrupción temporal del tratamiento debido a intervención quirúrgica programada, cuatro por ser incumplidores del tratamiento con acenocumarol tras aplicar la escala de Morisky-Green y cuatro por análisis genético no valorable.

4.2 Características basales de la muestra

4.2.1- Edad, sexo y raza

De los 212 pacientes incluidos en la muestra, la edad media fue 74 ± 9 años. La mediana fue 76 años, la moda 78 años, la edad mínima 41 años y máxima 90 años. Tan solo 15 pacientes (7.1%) presentaron edad inferior a 60 años. La distribución se presenta en la figura 7. Un total de 105 (50 %) eran varones. En lo que respecta la raza, tan solo un paciente fue de origen asiático mientras que los demás fueron de raza caucásica.

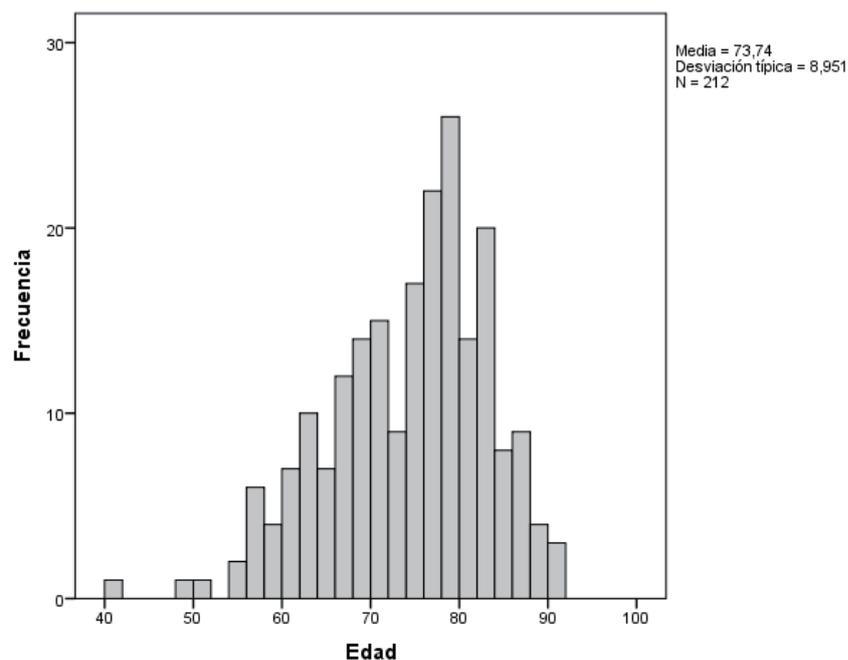


Figura 7. Distribución de edad de la muestra en histograma de frecuencias.

4.2.2- Variables antropométricas

El peso medio de los pacientes de la muestra fue de 82.3 ± 15.5 Kg (88.2 ± 15.6 kg en varones y 76.5 ± 13 kg en mujeres) [figura 8]. Se objetivó una talla media de 1.63 ± 0.08 m (en varones 1.70 ± 0.07 m y en mujeres 1.60 ± 0.05 m) [figura 9]. El IMC medio de la muestra fue 30.9 ± 5.0 Kg/m² sin diferencia entre sexos. La distribución el peso se presenta en la figura 10.

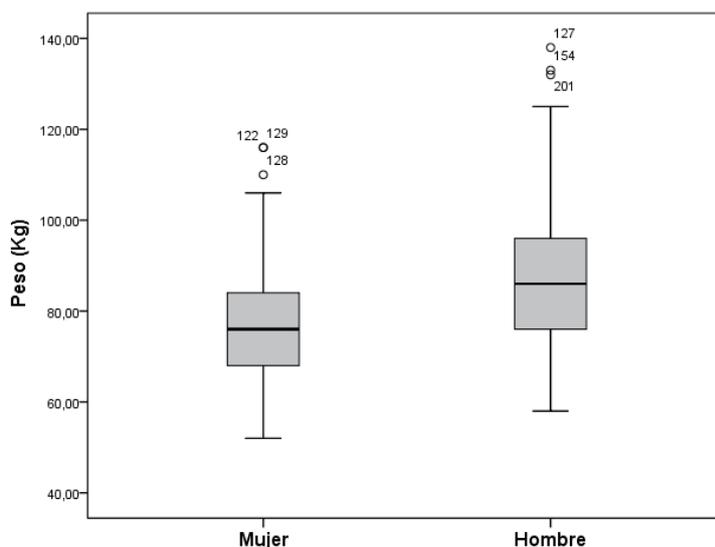


Figura 8. Diagrama de cajas mostrando la distribución del peso (Kg) de la muestra en función del sexo.

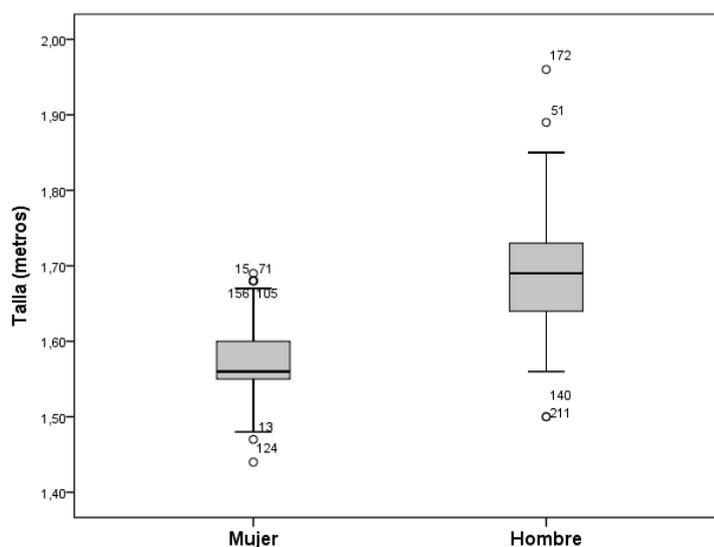


Figura 9. Diagrama de cajas mostrando la distribución de la talla (metros) de la muestra según el sexo.

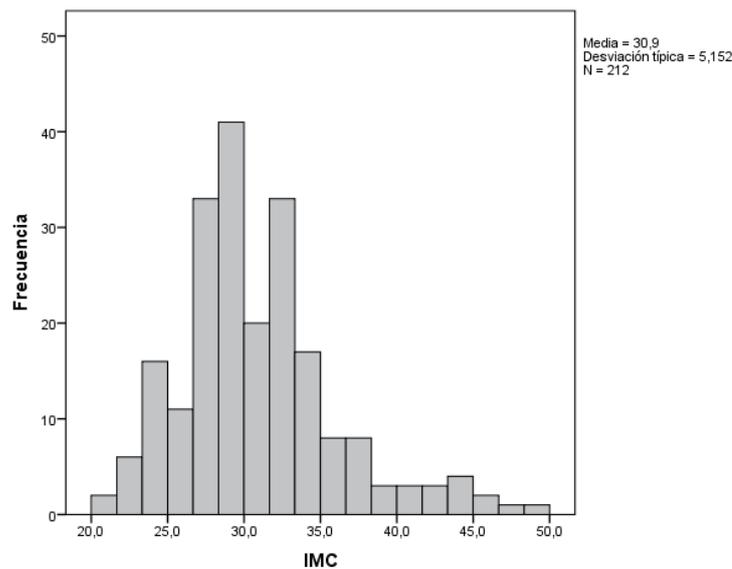


Figura 10. Histograma de frecuencias mostrando distribución de IMC de la muestra.

Categorizando los resultados de IMC según la clasificación de obesidad de la OMS, se comprueba que presentaron normopeso tan solo 21 pacientes (9.9%). Mientras que se detectó sobrepeso en 88 pacientes (41.5%), obesidad grado I en 70 pacientes (33.0%), obesidad grado II en 19 pacientes (9.0%) y obesidad grado III en 12 casos (6.6%) [figura 11].

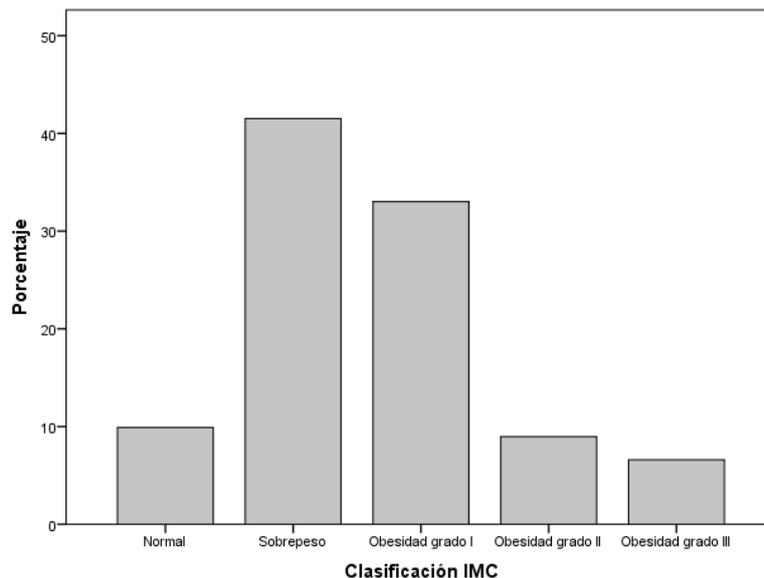


Figura 11. Diagrama de barras mostrando la distribución de la muestra por IMC categorizado según la clasificación de la OMS [111]. Se considera normopeso IMC de 18.5-24.99 Kg/m²; sobrepeso 25-29.99 Kg/m²; obesidad grado I 30-34.99 Kg/m²; obesidad grado II 35-40 Kg/m² y obesidad grado III ≥ 40 Kg/m².

4.2.3- Factores de riesgo cardiovascular y comorbilidades.

En los 212 pacientes estudiados, el factor de riesgo cardiovascular más prevalente fue la hipertensión arterial (75%). Entre las comorbilidades más frecuentes destaca la enfermedad pulmonar (24.1%) seguido de cardiopatía isquémica (22.2%). La prevalencia del resto de comorbilidades de la población estudiada queda expuesta en la tabla 9.

Factores de riesgo cardiovascular	Población total (n=212)
Hipertensión arterial, n (%)	158 (75.0)
Dislipemia, n (%)	100 (47.2)
Diabetes mellitus tipo 2, n (%)	63 (29.7)
Tabaquismo, n (%)	22 (10.4)
Ingesta de alcohol, gramos/día	4.2 ± 7.1
Comorbilidades	
Insuficiencia cardíaca, n (%)	40 (18.9)
Ictus, n (%)	20 (9.4)
Cardiopatía isquémica, n (%)	47 (22.2)
Enfermedad arterial periférica, n (%)	16 (7.5)
Enfermedad pulmonar, n (%)	51 (24.1)
Enfermedad renal crónica, n (%)	27 (12.7)
Enfermedad hepática, n (%)	1 (0.5)
Neoplasia, n (%)	22 (10.4)

Tabla 9. Factores de riesgo cardiovascular y comorbilidades del total de la muestra.

Tomando estas comorbilidades en consideración se calculó el índice de comorbilidad de Charlson, el resultado medio obtenido fue de 1.3 ± 1.5 , (moda=1, el valor mínimo 0 y máximo 8).

4.2.4- Tipo de fibrilación auricular

El tipo de fibrilación auricular en función del patrón de presentación fue paroxística en 84 casos (39.6%) y persistente/permanente, en 128 casos (60.4%).

4.2.5- Ingesta de alimentos ricos en vitamina K

En cuanto al patrón de ingesta de alimentos de hoja verde, siguiendo los criterios definidos para este estudio, los pacientes presentaron una ingesta regular en 138 casos (65.1%), irregular en 30 casos (18.4%) y excepcional en 35 casos (16.5%) [figura 12].

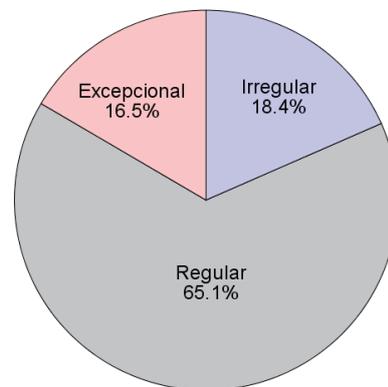


Figura 12. Diagrama de sectores mostrando la distribución de ingesta de alimentos ricos en vitamina K.

4.2.6- Tratamiento

La dosis semanal media de acenocumarol fue 13.3 ± 6.2 mg. La mediana fue 12mg, la dosis mínima 2.5 mg y la máxima 32 mg semanales. En cuanto a la ingesta de antiarrítmicos, estos estaban presentes en 58 casos (27.4 %) y ausentes en 154 casos (72.6%). Referente al número de principios activos tomados diariamente, los pacientes tomaban una media de 7.3 ± 3.0 medicamentos. La mediana fue de 7 fármacos al día, número mínimo 1 y máximo 17 medicamentos al día.

4.3 Calidad de anticoagulación

El TRT medio de la población fue 63.2 (desviación típica 20.3). Presentaron un mal control de anticoagulación (TRT<70) hasta 128 pacientes (60.4%).

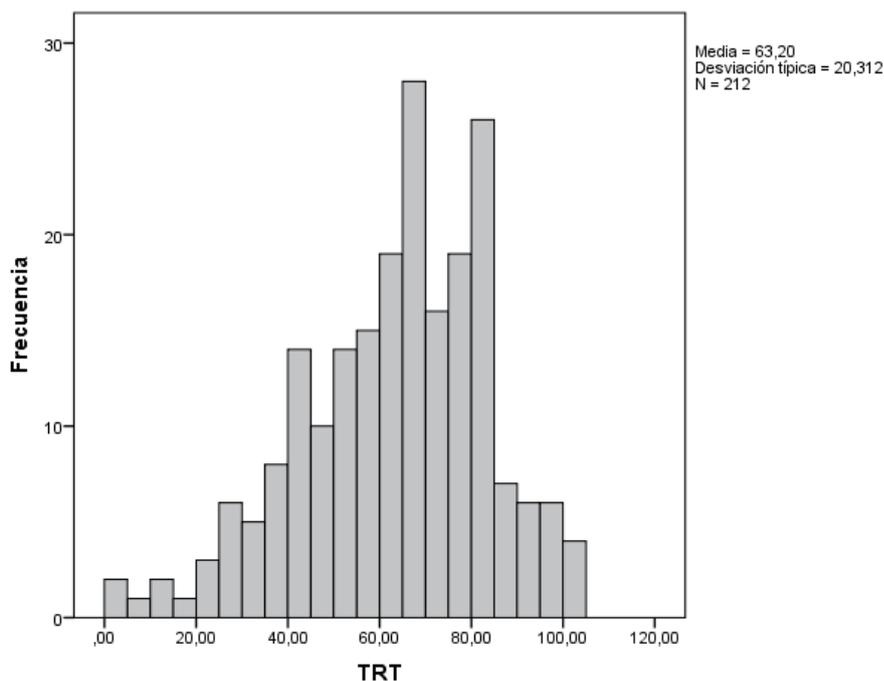


Figura 13. Histograma de frecuencias mostrando distribución de TRT global de la muestra.

Al aplicar la escala de valoración de calidad de anticoagulación SAMeTT₂R₂, la muestra global presentó una media de 1.3 ± 1.0 , mediana de 1, p25-p75 1-2, rango 4. Según dicha escala, un total de 68 pacientes (32.10%) deberían de presentar mal control de anticoagulación (SAMeTT₂R₂ ≥ 2). Asimismo, el cálculo del SAMeTT₂R₂ comparado entre los grupos de buen y mal control de anticoagulación, resultó muy similar en ambos: 1.2 ± 0.9 en los pacientes con TRT<70% y 1.3 ± 1.1 en los pacientes con TRT $\geq 70\%$ (p= 0.522).

Por otro lado, se analizó la distribución de la muestra por SAME-TT₂R₂ categorizado junto con el TRT medio correspondiente a cada grupo [tabla 10].

Puntuación SAME-TT ₂ R ₂	n=212 (%)	TRT % (media ± DS)
0 -1	144 (67.9)	63.2 ± 20.0
≥ 2	68 (32.1)	62.4 ± 21.8

Tabla 10. Relación entre puntuación SAME-TT₂R₂ y TRT.

4.3.1- Características basales en función del TRT.

Se estudiaron las características basales de la muestra contrastando aquellos pacientes con buen control (TRT≥70%) y mal control (TRT<70%) de anticoagulación. Los dos grupos resultaron semejantes en lo que respecta a la edad y distribución por sexo. En cuanto a las medidas antropométricas, la diferencia entre los pacientes con buen y mal control alcanzó significación estadística siendo superior tanto en el peso como en el IMC en el grupo con TRT ≥ 70% [tabla 11].

	TRT < 70% (n=128, 60.4%)	TRT ≥ 70% (n=84, 39.6%)	p-valor
Edad, años	74 ± 8.8	73 ± 9.2	0.286
Género masculino, n (%)	63 (49.2)	42 (50.0)	0.911
Peso (Kg)	80.0 ± 15.4	85.8 ± 15.0	0.007
Talla (metros)	1.6 ± 0.08	1.6 ± 0.08	0.220
Índice de masa corporal, kg/m²	30.2 ± 4.8	32.0 ± 5.5	0.013

Tabla 11. Características basales y medidas antropométricas en función del control de anticoagulación.

4.3.2-Factores de riesgo cardiovascular y comorbilidades en función del TRT.

Los pacientes con TRT $\geq 70\%$ presentaron una proporción ligeramente superior, aunque no significativa, de hipertensión arterial (79.8%), dislipemia (50%) y diabetes mellitus (34.5%) en comparación con el grupo de pacientes con TRT $<70\%$ (71%, 45.3% y 26.6% respectivamente). En cambio, el tabaquismo fue numéricamente más frecuente en el grupo peor controlado mientras que la ingesta de alcohol fue similar en ambos grupos, igualmente sin diferencias significativas. En cuanto a las comorbilidades, casi todas se presentaron en una proporción mayor, no significativa, en el grupo con peor control de anticoagulación destacando la insuficiencia cardiaca (22.7% frente a 13.1%), neumopatía (25,8% frente a 21.4%) y enfermedad renal crónica (14.1% frente a 10.7%) [tabla 12].

	TRT < 70% (n=128, 60.4%)	TRT $\geq 70\%$ (n=84, 39.6%)	p-valor
Factores de riesgo cardiovascular			
Hipertensión arterial, n (%)	91 (71.1)	67 (79.8)	0.157
Dislipemia, n (%)	58 (45.3)	42 (50.0)	0.504
Diabetes mellitus tipo 2, n (%)	34 (26.6)	29 (34.5)	0.215
Tabaquismo, n (%)	14 (10.9)	8 (9.5)	0.741
Ingesta de alcohol, gramos/día	4.2 \pm 7.5	4.2 \pm 6.5	0.951
Comorbilidades			
Insuficiencia cardiaca, n (%)	29 (22.7)	11 (13.1)	0.082
Ictus, n (%)	14 (10.9)	6 (7.1)	0.355
Cardiopatía isquémica, n (%)	29 (22.7)	18 (21.4)	0.833
Enfermedad arterial periférica, n (%)	11 (8.6)	5 (6.0)	0.476
Enfermedad pulmonar, n (%)	33 (25.8)	18 (21.4)	0.468
Enfermedad renal crónica, n (%)	18 (14.1)	9 (10.7)	0.474
Enfermedad hepática, n (%)	1 (0.8)	0	1
Neoplasia, n (%)	11(8.6)	11 (13.1)	0.293

Tabla 12. Factores de riesgo cardiovascular y comorbilidades en función del TRT.

Por otra parte, a pesar de una proporción ligeramente mayor de comorbilidades en el grupo que presentaba peor control de anticoagulación, la comorbilidad global para ambos grupos valorada mediante el índice de Charlson fue de 1.4 ± 1.5 en los pacientes con $TRT < 70\%$ y 1.3 ± 1.4 en el grupo con $TRT \geq 70\%$ ($p=0.505$).

4.3.3- Ingesta de alimentos ricos en vitamina K en función del TRT

La ingesta de alimentos de hoja verde contabilizada según los criterios definidos para este estudio evidenció una diferencia significativa a favor de ingesta regular en los pacientes con buen control de la anticoagulación en 62 casos (73.8%) frente a aquellos peor anticoagulados 76 casos (59.4%) $p=0.031$ [figura 14].

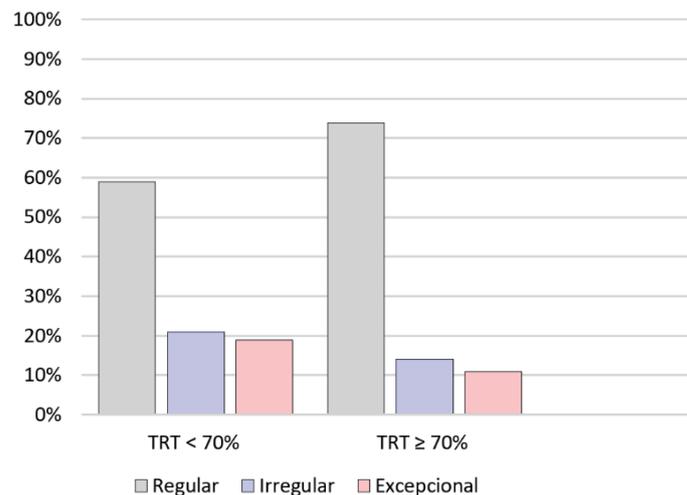


Figura 14. Gráfica de barras mostrando el patrón de ingesta de alimentos ricos en vitamina K en función del TRT ($p=0.096$)

4.3.4- Otras características de la muestra en función del TRT.

Se compararon las demás variables recogidas en función del control de anticoagulación [tabla 13], observándose mayor proporción de pacientes con FA permanente/persistente en el grupo con $TRT < 70\%$ ($p=0.054$). Otra característica diferencial del grupo peor controlado fue la mayor proporción de pacientes con ≥ 7 fármacos al día, aunque la comparación no fue significativa. En cuanto a la raza, el único paciente asiático de la muestra pertenecía al grupo de control subóptimo de anticoagulación.

	TRT < 70% (n=128, 60.4%)	TRT ≥ 70% (n=84, 39.6%)	p- valor
FA persistente/permanente, n (%)	84 (65.6)	44 (52.4)	0.054
Tratamiento (fármacos antiarrítmicos), n (%)	35 (27.3)	23 (27.4)	0.995
Número de principios activos	7.6 ± 3.1	6.9 ± 2.9	0.088
≥ 7 fármacos* (%)	72 (56.3)	40 (47.6)	0.218
Filtrado glomerular, ml/min/1.73m ²	72.6 ± 24.6	75.2 ± 29.1	0.487
Raza no caucásica, n (%)	1 (0.8)	0	1

Tabla 13. Características basales en función del TRT. Número de principios activos: número de medicamentos tomados al día aparte del acenocumarol. *7 corresponde a la mediana de número de principios activos.

4.4 Análisis genético

Las frecuencias de los polimorfismos analizados en la muestra se exponen en la tabla 14. La distribución de los genotipos *VKORC1*, *CYP2C9*2*, *CYP2C9*3*, y *MIR133A2* mantuvo el equilibrio de Hardy-Weinberg: $p=0.57$ ($X^2 = 2.38$), $p=0.81$ ($X^2 = 1.31$), $p=0.92$ ($X^2 = 1.71$), and $p=0.75$ ($X^2 = 14.89$), respectivamente.

	Genotipos	Frecuencia (%)
<i>CYP2C9*2</i>	CC	137 (64.6)
	CT	70 (33.0)
	TT	5 (2.4)
<i>CYP2C9*3</i>	AA	177 (83.5)
	CA	35 (16.5)
<i>VKORC1</i>	CC	74 (34.9)
	CT	93 (43.9)
	TT	45 (21.2)
<i>MIR 133 A2</i>	AA	24 (11.3)
	GA	58 (27.4)
	GG	127 (59.9)
	Indeterminado	3 (1.4)

Tabla 14. Frecuencia de polimorfismos en los genes implicados en el metabolismo (*CYP2C9*2*, *CYP2C9*3*) y mecanismo de acción (*VKORC* y *MIR133 A2*) del acenocumarol.

4.4.1- Distribución de polimorfismos en función del TRT

	n (%)	TRT < 70% (n=128, 60.4%)	TRT ≥ 70% (n=84, 39.6%)	p-valor
<i>CYP2C9</i> *2 ≥ 1 alelo T (TT/CT), (n=212)	75 (35.4)	44 (34.4)	31 (36.9)	0.706
<i>CYP2C9</i> *3 ≥ 1 alelo C (CC/CA), (n=212)	35 (16.5)	20 (15.6)	15 (17.9)	0.669
<i>VKORC1</i> ≥ 1 alelo T (TT/CT), (n=212)	138 (65.1)	85 (66.4)	53 (63.1)	0.621
<i>Mir133A2</i> ≥ 1 alelo A (AA/GA), (n=212)	82 (38.7)	51 (39.8)	31 (36.9)	0.667

Tabla 15. Proporción de polimorfismos en función del TRT.

4.5 Predictores de un mal control de anticoagulación.

En un modelo de regresión logística binaria no ajustado, la insuficiencia cardiaca previa o disfunción ventricular- FEVI < 40%- (OR 1.94, IC 95% 0.91-4.15 p= 0.085), el número de principios activos (OR por cada principio activo adicional 1.09, IC 95% 0.99-1.20, p=0.090) y FA persistente/permanente (OR 1.74, IC 95% 0.99-3.05, p=0.055) se asociaron a un incremento de probabilidad de mal control de anticoagulación (TRT<70%) (p< 0.15); mientras que el índice de masa corporal (OR por cada 1 Kg/m² 0.93, IC 95% 0.88-0.99, p=0.015) y la ingesta regular de vitamina K (OR 0.52, IC 95% 0.28-0.95, p=0.032) se asociaron a menor probabilidad del mismo [tablas 16.1-16.3].

Variables clínicas	Odds Ratio	IC 95%	p-valor
Edad, por cada 1 año	1.02	0.99 - 1.05	0.285
Género masculino	1.03	0.60 - 1.79	0.911
Índice de masa corporal, por cada 1 kg/m²	0.93	0.88 - 0.99	0.015
Tabaquismo	1.17	0.47 - 2.92	0.741
Dislipemia	0.83	0.48 - 1.44	0.504
Hipertensión arterial	0.62	0.32 - 1.20	0.158
Diabetes mellitus tipo 2	0.69	0.38 - 1.25	0.216
Insuficiencia cardiaca/disfunción ventricular	1.94	0.91 - 4.15	0.085
Ictus	1.60	0.59 - 4.33	0.359
Cardiopatía isquémica	1.07	0.55 - 2.09	0.833
Enfermedad arterial periférica	1.49	0.50 - 4.44	0.479
Enfermedad pulmonar	1.27	0.66 - 2.45	0.469
Enfermedad renal crónica	1.36	0.58 - 3.20	0.476
Enfermedad hepática	-	-	-
Neoplasia	0.62	0.26 - 1.51	0.296
Índice de Carlson, por cada unidad	1.07	0.88 - 1.30	0.504
Ingesta de alcohol, por cada 1 gramo/día	1.00	0.96 - 1.04	0.952

Tabla 16.1. Modelo de regresión logística binaria para identificar los predictores de un TRT<70% que incluye características basales, factores de riesgo cardiovascular y comorbilidades

Variables clínicas	Odds Ratio	IC 95%	p-valor
Ingesta regular de vitamina K	0.52	0.28 - 0.95	0.032
FA persistente/permanente	1.74	0.99 - 3.05	0.055
Edad < 60 años	0.55	0.19 - 1.58	0.266
Historia médica♦	1.25	0.71 - 2.21	0.434
Tratamiento con fármacos antiarrítmicos	1.00	0.54 - 1.85	0.995
Raza no caucásica	-	-	-
Escala SAME-TT₂R₂, por cada unidad	0.91	0.68 - 1.21	0.504
Número de principios activos, por cada unidad	1.09	0.99 - 1.20	0.090
Consumo ≥ 7 fármacos/día*	1.41	0.81 - 2.46	0.219
Filtrado glomerular, por cada 1 ml/min/1.73m²	1.00	0.99 - 1.01	0.487

Tabla 16.2. Modelo de regresión logística binaria para identificar los predictores de un TRT < 70% que incluye el resto de las variables analizadas en la muestra. ♦ Historia médica incluye hipertensión arterial, diabetes mellitus, cardiopatía isquémica, enfermedad arterial periférica, insuficiencia cardíaca, antecedente de ictus, enfermedad pulmonar, enfermedad renal o hepática. *corresponde a la mediana de número de principios activos.

Variables genéticas	Odds Ratio	IC 95%	p-valor
CYP2C9*2 ≥ 1 alelo T (n=212)	0.90	0.50 - 1.59	0.706
CYP2C9*3 ≥ 1 alelo C (n=212)	0.85	0.41 - 1.78	0.669
VKORC1 ≥ 1 alelo T (n=212)	1.16	0.65 - 2.06	0.621
MIR133 A2 ≥ 1 alelo A (n=212)	1.13	0.64 - 2.00	0.667

Tabla 16.3. Modelo de regresión logística binaria para identificar los polimorfismos predictores de un TRT < 70%.

En un modelo de regresión multivariable el índice de masa corporal, (OR por cada 1Kg/m² 0.94, IC 95% 0.89-0.99, p=0.032) así como la ingesta regular de vitamina K (OR 0.53, IC 95% 0.28-0.99, p=0.046) se asociaron a una menor probabilidad de un pobre control de anticoagulación [tabla 17]. Tras remuestreo mediante bootstrapping únicamente el índice de masa corporal permaneció como predictor independiente de un TRT < 70% con un OR 0.94, IC 95% 0.87-0.99, p=0.044.

Variables clínicas	Odds Ratio *	IC 95% CI	p-valor
Índice de masa corporal, kg/m²	0.94	0.89 - 0.99	0.032
Ingesta regular de vitamina K	0.53	0.28 - 0.99	0.046
Variables genéticas			
CYP2C9*2 ≥ 1 alelo T (n=212)	1.10	0.59 - 2.02	0.772
CYP2C*3 ≥ 1 alelo C (n=212)	0.80	0.37 - 1.72	0.568
VKORC1 ≥ 1 alelo T (n=212)	1.18	0.68 - 2.16	0.591
Mir 133 A2 ≥ 1 alelo A (n=212)	1.11	0.61 - 2.03	0.724

Tabla 17. Modelo de regresión logística multivariable para la predicción de TRT < 70%
 *Ajustado por antecedente de insuficiencia cardiaca y número de principios activos. Hosmer-Lemeshow: $\chi^2 = 7.072$, p= 0.529.

4.6 Rendimiento diagnóstico de la escala SAME-TT₂R₂

El estadístico-C evidenció una capacidad discriminativa del SAME-TT₂R₂ (ABC-área bajo la curva) de 0.524, IC 95% 0.442-0.606, para la detección de un TRT $\geq 70\%$ y 0.549, IC 95% 0.472-0.626 para el TRT $\geq 65\%$.

En un modelo que incluía el SAME-TT₂R₂ más los cuatro polimorfismos la capacidad discriminativa de la predicción del TRT $\geq 70\%$ ascendió ligeramente a 0.545 (95% IC 0.465-0.626; $p=0.269$ para la comparación con el SAME-TT₂R₂). Finalmente, el área bajo la curva correspondiente al modelo que incluyó las dos variables clínicas asociadas de forma independiente en el modelo ajustado (índice de masa corporal e ingesta de vitamina K) junto con cuatro polimorfismos fue de 0.658 (IC 95% 0.584-0.732).

El incremento en la discriminación observado por el modelo clínico-genético en comparación con el SAME-TT₂R₂ fue de 28.8%, $p<0.001$. Asimismo, la capacidad discriminativa del modelo clínico, que incluyó índice de masa corporal e ingesta de vitamina K junto con el SAME-TT₂R₂ comparado con el SAME-TT₂R₂ aisladamente fue de 20.5% ($p=0.034$) [tabla 18 y figura 15].

	ABC	IC 95%	p-valor	Test de Hosmer-Lemeshow, X^2 y p-valor	p valor para comparación de ABC frente a referencia
SAME-TT₂R₂ (referencia)	0.524	0.442 - 0.606	$p = 0.561$	2.8, $p=0.25$	-
SAME-TT₂R₂ + 4 polimorfismos	0.545	0.465 - 0.626	$p = 0.269$	4.6, $p=0.60$	0.356
Modelo clínico + 4 polimorfismos	0.658	0.584 - 0.732	$p < 0.001$	7.1, $p=0.53$	< 0.001
SAME-TT₂R₂ + Modelo clínico	0.616	0.538 - 0.694	$p = 0.040$	10.0, $p=0.27$	0.034

Tabla 18. Rendimiento diagnóstico del SAME-TT₂R₂, SAME-TT₂R₂ más cuatro polimorfismos, SAME-TT₂R₂ más modelo clínico y modelo clínico-genético en la detección de TRT $\geq 70\%$. El modelo clínico incluye índice de masa corporal (kg/m^2) e ingesta regular de vitamina K. ABC: área bajo la curva; IC: índice de confianza. Los cuatro polimorfismos incluidos son *VKORC1*, *CYP2C9*2*, *CYP2C9*3*, *Mir133A2*.

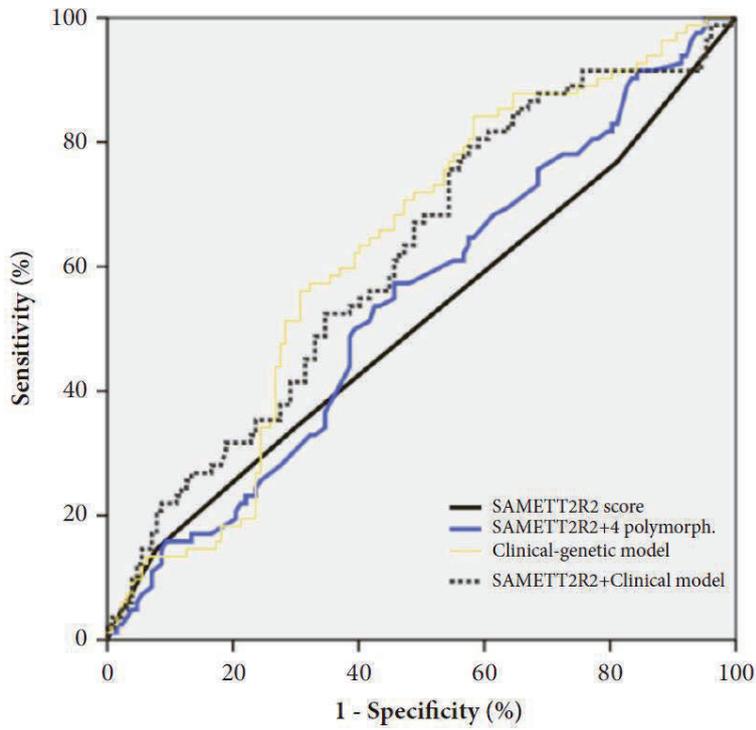


Figura 15. Curvas ROC representativas del rendimiento diagnóstico del SAMe-TT₂R₂, SAMe-TT₂R₂ más cuatro polimorfismos, SAMe-TT₂R₂ más modelo clínico y modelo clínico-genético aplicados a la población estudiada.

5.DISCUSIÓN

5.1 Perfil clínico de nuestra población con fibrilación auricular.

Este estudio nos ha permitido explorar características de una muestra de pacientes con FA no valvular en nuestro medio. La media de edad de nuestra población fue 74 ± 9 años mientras que 58 pacientes (27 %), presentaron edad igual o superior a 80 años. La edad media de la población estudiada supera aquella de los pacientes incluidos en el registro europeo de FA 68.6 ± 11.2 años[39]. Igualmente sobrepasa la edad media de la población del estudio AFFIRM [105] de la que derivó la escala SAMeTT₂R₂ (69 ± 8 años).

La prevalencia de los factores de riesgo cardiovascular que hemos observado es comparable con los estudios epidemiológicos contemporáneos [119] siendo el factor más frecuente la hipertensión arterial (75%), dislipemia (47.2%) y diabetes mellitus (29.7%). En cuanto a comorbilidades, destaca una mayor prevalencia de enfermedad pulmonar en nuestra población (24.1% frente al 10-18% habitual), similar presencia de enfermedad renal (12.7%) y equiparable prevalencia de cardiopatía (cardiopatía isquémica en un 22.2% e insuficiencia cardiaca en el 18.9%).

Es reseñable la significativa obesidad de nuestra población con un 41.5% de pacientes con sobrepeso y un 48.6% de pacientes con obesidad. Es bien conocida la asociación epidemiológica y fisiopatológica entre obesidad y FA, así como la elevada frecuencia de presentación de este factor de riesgo en nuestro medio [120].

Con todo esto, y considerando otras patologías recogidas en la escala de Charlson, es notoria la baja comorbilidad global en nuestra población reflejada con un índice de Charlson medio de 1.3 ± 1.5 y moda de 1, hallazgos acordes con los resultados de un subanálisis del registro FANTASIA [121]. En 183 casos (86.3%) tenían una puntuación de 0-2 (comorbilidad baja) y solo 29 paciente (13.7%) tenían un resultado mayor de 3 (comorbilidad alta).

Los pacientes incluidos en el presente estudio representan una muestra de la población del “mundo real” y que resulta superponible a la aquella incluida en el estudio de Ruiz-Ortiz et al.[107] y otros estudios enfocados a estudiar la calidad de anticoagulación y los factores implicados en su control[70][122]–[125].

5.2 SAME-TT₂R₂ como predictor de calidad de anticoagulación.

Son bien conocidas a la vez que temidas las consecuencias de una anticoagulación incorrecta, de hecho, en un estudio observacional de pacientes con FA en Reino Unido vieron que los resultados en lo referente a mortalidad, no diferían significativamente en pacientes con TRT < 40% frente a aquellos sin anticoagular [126]. Los modelos predictivos en medicina surgieron con el fin de facilitar una prescripción responsable y basada en la evidencia, pero para poder generalizar su uso es fundamental revisar detenidamente aquella evidencia disponible.

La utilidad de la escala SAME-TT₂R₂ en la predicción de la respuesta a AVK ha sido evaluada en 15 cohortes de pacientes con FA hasta la fecha, pero ciertamente tan solo seis estudios han analizado su capacidad predictiva mediante el cálculo del estadístico-C cuyo resultado, omitiendo el estudio de Apostolakis et al. del que derivó la escala, oscila entre 0.54 y 0.61 [tabla 19]. En los demás estudios se exponen los TRT correspondientes a cada categoría SAME-TT₂R₂ que en general muestran tendencia descendente a medida que aumenta la puntuación SAME-TT₂R₂, pero realmente estas diferencias fueron muy discretas sobre todo en los estudios españoles con pacientes anticoagulados con acenocumarol. En nuestro estudio donde observamos que el TRT era de 63.18% para los pacientes con puntuación 0-1 frente a 62.35% en los pacientes con ≥ 2 puntos, indicando una pobre asociación de la escala con el TRT.

Basándonos en la capacidad de discriminación de la escala SAME-TT₂R₂ reportada en el estudio inicial (estadístico C de 0.72), resultaría razonable cambiar de terapia anticoagulante en un paciente con puntuación ≥ 2 , sin embargo, el beneficio de dicha estrategia no ha podido ser demostrada en los estudios realizados hasta el momento, por lo que tampoco queda recogida su indicación en las guías de práctica clínica[9][17]. Es muy probable que este sea un ejemplo de “sobreoportunismo estadístico” cuando el poder discriminativo de un modelo o score es bueno en la cohorte de la cual se extrae e inferior cuando se trata de validar en otras muestras[127]. Redunda en la idea de la necesidad de replicación en ciencia.

Referencia País Año de publicación	Número de pacientes Raza	Edad* (años)	AVK	Estadístico C (IC 95%)	Distribución de la puntuación SAME-T ₂ R ₂ n (%); TRT medio ±DS	Calidad de anti- coagulación (TRT)
Apostolakis et al. [105] Reino Unido 2013	1305 del estudio AFFIRM caucásica (8.7% otras razas)	69 ± 8	Warf	0.72 Para el percentil 5: TRT ≥ 65%	0: 242 (18); 66% ± 16 1: 413 (31); 65% ± 18 2: 303 (23); 63% ± 17 3: 185 (14); 59% ± 22	TRT > 70%: 35.7% TRT ≤ 70%: 64.3%
Gallego et al. [122] España 2014	972 caucásica	76 (70-80)	Aceno	-	0-1: 431 (44); 79.67 ± 19.46 2: 332 (34); 78.4 ± 20.28 ≥3: 208 (22); 74.25 ± 20.24	TRT medio: 78.0% ± 19.98%
Lip et al. [128] Francia 2014	4637 Caucásica	70 ± 15	Warf	0.54-0.58 para "INR lábil"	0-1: 4504 (55); ♦ 77% ± 1.7 2: 2252 (28); ♦ 52% ± 2.3 >2: 1364 (17); ♦ 43% ± 3.2	-
Skov et al. [129] Dinamarca 2014	182 Caucásica	70.2	Warf	-	0-1: 105 (58); 76% ≥ 2: 77 (42); 76%	TRT medio: 76%
Poli et al. [130] Italia 2014	1089 Caucásica	75 (30-94)	Warf	-	0-1: 624 (57); 72.3% ± 15.3 2: 288 (26); 72.0% ± 15.6 >2: 177 (16); 68.2% ± 16.4	TRT medio: 71.5%

Tabla 19. Estudios que evalúan la utilidad de la escala SAME-T₂R₂ en pacientes con FA.

*edad: media ± desviación estándar o mediana y rango intercuartílico, ♦ proporción de pacientes con INR lábil, - valor no aportado, AVK: antagonista de la vitamina K, Warf: warfarina, Aceno: acenocumarol, DS: desviación estándar.

Referencia País Año de publicación	Número de pacientes Raza	Edad* (años)	AVK	Estadístico C (IC 95%)	Distribución de la puntuación SAME-T ₂ R ₂ n (%); TRT medio ±DS	Calidad de anti-coagulación (TRT)
Roldán et al. [123] España 2015	459 Caucásica	76 (70-82)	Aceno	-	< 2: 253 (55); 67% ± 18 ≥ 2: 206 (44.8); 61% ± 16	TTR > 65%: 54% TTR ≤ 65%: 46%
Ruiz-Ortiz et al. [107] España 2015	1056 (del estudio CALIFA) Caucásica	73.6 ± 9.8	Aceno	0.57 para TRT ≥ 65%	0-1: 613 (58); 65.6% ± 26.2 ≥ 2: 443 (42); 61.3% ± 25.3	TTR ≥ 65%: 52.7% TTR < 65%: 47.3%
Abumuaileq et al. [124] España 2015	911 Caucásica	73 ± 11	Aceno (93%)	0.56 para PINRR ≤ 65 %	0-1: 672 (74); □ 59 ± 18 ≥ 2: 239 (26); □ 54 ± 19	PINRR medio 58 % ± 18%
Bernaitis et al. [131] Singapur 2016	1137 Asiática	71 (63-77)	Warf	-	0-1: 0 2: 339 (29.9); 63.2 ± 34.1 >2: 798 (70.1); 55.8 ± 34.1	TRT medio: 58% ± 34.3%
Chan et al. [132] Hong Kong 2016	1428 Asiática	76.2 ± 8.7	Warf	-	2: 254 (17.8); 41% ± 23.3 3: 646 (45.2); 39% ± 25 ≥ 4: 528 (37); 36% ± 25	TTR ≥ 70%: 11% TTR < 70%: 89%
Gorzalak-Pabis et al. [133] Polonia 2016	104 (40% con deterioro cognitivo) Caucásica	75 ± 10	Aceno (61%)	-	0-1: - 64% ± 26 ≥ 2: - 50 % ± 28	MMSE ≥ 27, TRT medio: 61% ± 27% MMSE 24-26, 43 % ± 23% MMSE < 24, 28% ± 26%

Tabla 19 (continuación). Estudios que evalúan la utilidad de la escala SAME-T₂R₂ en pacientes con FA. *edad: media ± desviación estándar o mediana y rango intercuartílico, - valor no aportado, □ PINRR (porcentaje de INR en rango), AVK: antagonista de la vitamina K, Warf: warfarina, Aceno: acenocumarol, DS: desviación estándar. MMSE: mini-mental state examination (escala de medida de deterioro cognitivo).

Referencia País Año de publicación	Número de pacientes Raza	Edad* (años)	AVK	Estadístico C (IC 95%)	Distribución de la puntuación SAME-T ₂ R ₂ n (%); TRT medio ±DS	Calidad de anti-coagulación (TRT)
Szymanski et al.[134] Polonia 2016	211 Caucásica	57.1±10.2	Warf (75.4%)	-	0-1: 114 (54); □52.3 (25-71.3) ≥ 2: 97 (46); □51.3 (25.6-71.1)	TTR > 70%: 25.2% TTR ≤ 70%: 74.8%
Lobos-Bejarano et al. [125] España 2016	1524 (del estudio PAULA) Caucásica	77.4 ±8.7	Aceno (94.8%)	0.55 para TRT ≥70 %	0-1: - 69.6 % ± 17.4 ≥ 2: - 66.6 % ± 18.5	TTR ≥ 65%: 60.6% TTR < 65%: 39.4%
Proietti et al. [135] Europa, Asia y Australia 2016	3665 (del estudio SPORTIF) Mixta	72 (66-77)	Warf	-	0-2: 2914 (80.4); □69.05 (55.63-79.89) > 2: 710 (19.6); □66.55 (52.83-77.46)	TTR >70%: 46.9% TTR ≤ 70%: 53.1%
Pivatto-Junior et al. [136] Brasil 2017	263 Caucásica	71.2 (64 -78.5)	Warf (97.3%)	0.61 Para TRT ≥ 65%	0-1: 138 (52.5); 69.2% ≥ 2: 125 (47.5); 56.3%	TRT mediana: 62.5% (44.2-79.5)

Tabla 19 (continuación). Estudios que evalúan la utilidad de la escala SAME-T₂R₂ en pacientes con FA.

*edad: media ± desviación estándar o mediana y rango intercuartílico, - valor no aportado, □ mediana ± rango intercuartílico AVK: antagonista de la vitamina K, Warf: warfarina, Aceno: acenocumarol, DS: desviación estándar.

En los estudios anteriormente resumidos con motivo de esta discusión, y coincidiendo con los registros internacionales, es notable el empleo predominante de warfarina frente a acenocumarol. Por otro lado, mientras que la mayoría de estudios incluyen pacientes con FA de diversas etiologías, todos los estudios españoles, además del nuestro, se centran en pacientes con FA no valvular. En lo que respecta a controles de INR y ajustes de dosis de AVK, los estudios especifican que en su mayor parte se realizaron a nivel hospitalario igual que en nuestro caso. Esto no fue así en la población de la que surgió la escala SAME-T₂R₂ ya que se trata de un ensayo clínico, así como los estudios de Scov et al.[129], Poli et al. [130] y Pivatto-Junior et al. [136] que se realizaban en clínicas de anticoagulación especializadas lo cual se traduce un TRT medio admirable. Finalmente, los controles de INR de los pacientes incluidos en el estudio de Lobos-Bejarano et al.[125], se llevaron a cabo en su mayor parte (70.7%) a nivel de atención primaria y en 8.1% por hematólogos.

Un total de 11 estudios se realizaron en población europea, dos en población asiática y el más reciente en población latinoamericana. Por último, el estudio de Proietti et al. [135] se realizó en población mixta (europea, asiática y australiana) ya que se trata de un subanálisis del brazo de pacientes anticoagulados con warfarina (n=3665) incluidos en el ensayo multicéntrico SPORTIF [137] (Stroke Prevention using an Oral Thrombin Inhibitor in patients with atrial fibrillation), en el que aparte de analizar la utilidad de la escala SAME-T₂R₂ buscaron su relación con eventos adversos, encontrando asociación significativa con eventos tromboembólicos mayores pero no así con los sangrados mayores.

Existen otros estudios que han procurado evaluar la relación entre la escala SAME-T₂R₂ y la aparición de eventos adversos como por ejemplo el estudio de Lip et al.[128] donde demostraron la asociación de una puntuación SAME-T₂R₂ > 2 con tromboembolismo/ictus, sangrados mayores y mortalidad. Esta relación parece razonable teniendo en cuenta que los factores de riesgo contenidos en las escalas de ictus y sangrados coinciden con los incluidos en el SAME-T₂R₂. En este último estudio que comprendía 4637 pacientes con FA no valvular anticoagulados con AVK, el estadístico-c del SAME-T₂R₂ varió entre 0.54, 0.57 y 0.58 en función de la clasificación de la escala como variable continua, categórica con tres o dos categorías respectivamente. Es necesario señalar que el estudio únicamente incluyó a pacientes hospitalizados lo que puede limitar la generalización de los datos a otros pacientes

ambulatorios. Por otro lado, y aún más relevante, fue la definición de INR lábil que se basó únicamente en el criterio del clínico responsable en lugar de ser calculado el tiempo en rango terapéutico mediante alguno de los métodos tradicionales como el método de Rosendaal.

Los dos estudios llevados a cabo en Polonia, decidieron analizar el comportamiento de la escala SAME-TT₂R₂ en poblaciones muy concretas. En el caso del estudio dirigido por Gorzelak-Pabis et al.[133], se estudió la calidad de anticoagulación en una serie de pacientes con FA anticoagulados con AVK que además fueron sometidos a un test de función cognitiva (MMSE) descubriendo que un 40% de pacientes presentaban algún grado de deterioro cognitivo (MMSE < 27), siendo catalogados de demencia (MMSE < 24) en el 15% de casos. Observaron una relación inversa entre el TRT y la puntuación SAME-TT₂R₂ siendo de 64% en pacientes con SAME-TT₂R₂ 0-1 y 50% en pacientes con SAME-TT₂R₂ ≥ 2. Además, como era esperable, observaron que los pacientes presentaban peor control de anticoagulación a mayor deterioro cognitivo, que además no fue influido por diferencia de edad entre los dos grupos ni interacciones farmacológicas con los AVK. En este estudio no mencionan un aspecto fundamental, sobre todo en pacientes con deterioro cognitivo y es el grado de cumplimiento o supervisión de la toma de medicación de estos pacientes.

Aparte del deterioro cognitivo, existen múltiples factores predisponentes al incumplimiento terapéutico como la pluripatología, la polimedicación, factores sociales y económicos, etc. El impacto que ejerce la adherencia al tratamiento anticoagulante en el rendimiento de las escalas de predicción no ha sido suficientemente estudiado hasta ahora. Esta deficiencia ha sido superada en nuestro estudio mediante el empleo de la escala Morisky-Green [115] con el fin de incluir solo pacientes cumplidores del tratamiento. Esta sencilla escala formada por cuatro preguntas ha demostrado tener baja sensibilidad pero elevada especificidad y valor predictivo positivo para la identificación de pacientes incumplidores [138].

En cambio el grupo de Szymanski et al. [134] decidió aplicar la escala SAME-TT₂R₂ a 211 pacientes con FANV, todos pendientes de ablación o cardioversión lo que explicaría la edad media sustancialmente más baja en comparación con los demás estudios (57.1 años \pm 10.2). Todos los pacientes fueron sometidos a poligrafía nocturna para identificar aquellos con SAOS. Esta patología fue detectada en 22.7% de ellos y vieron que la puntuación SAME-TT₂R₂ aumentaba a medida que lo hacía la gravedad del SAOS (2.3 puntos en SAOS moderado-severo en comparación con 1.4 en ausencia de SAOS) coincidiendo además con peor control de anticoagulación manifestado por un TRT más bajo. De nuevo el estadístico-C para valorar la capacidad de discriminación de la escala SAME-TT₂R₂ no fue calculado en este estudio. Por la relación que guarda el IMC con la calidad de anticoagulación en nuestro estudio, cabe señalar que los pacientes estudiados por Szymanski et al. con SAME-TT₂R₂ \geq 2 tenían además un IMC superior que aquellos con puntuación 0-1 (30.8 \pm 5.1 vs. 28.7 \pm 4.3 kg/m², p = 0.001).

Centrándonos en la capacidad predictiva de la escala SAME-TT₂R₂, puesta a prueba en el presente estudio mostró un ABC de 0.524 para la detección de un TTR \geq 70% y un ABC de 0.549 para el TRT \geq 65%. Estos resultados están en consonancia con aquellos del estudio español dirigido por Abumuaileq et al. en pacientes con FANV en su mayoría anticoagulados con acenocumarol. La capacidad predictiva del SAME-TT₂R₂ en dicho estudio también resultó ser indiscutiblemente pobre con un estadístico C de 0.56 que ascendió a 0.60 al añadir variables como abuso de alcohol, filtrado glomerular bajo, diabetes mellitus, insuficiencia cardiaca e historia oncológica. Sin embargo, la principal limitación de este estudio fue el empleo del porcentaje de valores de INR en rango terapéutico (PINRR), método de estimación de calidad de anticoagulación no totalmente equivalente al método de Rosendaal [124]. El problema de la variabilidad de métodos empleados para el cálculo del TRT y la limitación que esto supone para la generalización de resultados de los estudios ya fue señalado por Fauchier et al. [139].

El grupo danés de Skov et al. empleó la escala SAME-TT₂R₂ en una pequeña cohorte de pacientes con excelente control de la anticoagulación evidenciado por un TRT medio de 76%, coinciden en la pobre capacidad discriminativa de dicha escala. En

un escenario de pacientes correctamente anticoagulados con AVK, la escala SAME-TT₂R₂ mostró baja capacidad predictiva del TRT con una R² ajustada de 0.04 (4%), mientras que un modelo constituido tan solo por edad, empleo de amiodarona, ingesta de alcohol y percepción de estrés fue capaz de aumentar más del doble el valor de R²[129].

Resulta interesante el hecho de que la escala SAME-TT₂R₂ fue elaborada en una población anticoagulada en su totalidad con warfarina y cabe pensar que su aplicabilidad a pacientes anticoagulados con otro tipo de AVK sea cuestionable. Este planteamiento fue propuesto por el grupo de Bryk et al. y resulta relevante para países como España donde el AVK más usado es el acenocumarol. Tras comparar la capacidad predictiva del SAME-TT₂R₂ en pacientes con FA tratados con warfarina frente a aquellos con acenocumarol, encontraron que el rendimiento de la misma fue peor para la predicción de anticoagulación inestable en el grupo de acenocumarol. Dicho rendimiento mejoró significativamente (0.66; IC 95% 0.58-0.73 versus 0.56; IC 95% 0.48-0.64, p = 0.042) tras añadir tres variables nuevas: empleo de estatinas, y cardiopatía isquémica y EPOC [140]. Este hallazgo podría explicar al menos en parte, el pobre rendimiento del SAME-TT₂R₂ en países donde el principal AVK no sea warfarina.

Respecto a la calidad de anticoagulación en nuestra muestra, y en línea con los ya mencionados estudios nacionales realizados hasta ahora como son el ANFAGAL [66], PAULA [67], CALIFA [68], FANTASIIA [69] y ALADIN [70], el presente estudio pone de manifiesto una pobre calidad de anticoagulación en nuestra población. Hemos podido observar que el 47.2% de pacientes presenta un TRT < a 65% mientras que en hasta un 60.4% de los casos el TRT es inferior a 70%. Además, como hemos podido comprobar hasta ahora, los factores involucrados en este control deficiente son diversos y pocas veces congruentes entre diferentes investigaciones.

5.3 Predictores de un pobre control de anticoagulación

Las decisiones acerca de la anticoagulación no se pueden basar en escalas que presentan un bajo rendimiento. A este respecto, en búsqueda de posibles variables predictoras de un TRT subóptimo, se llevó a cabo el estudio español dirigido por Lobos-Bejarano et al. [141] basado en pacientes anticoagulados en su mayor parte con acenocumarol pertenecientes a la cohorte del estudio PAULA [67]. Aparte de constatar una modesta capacidad predictiva de calidad de anticoagulación de la escala SAME-T₂R₂ (estadístico C de 0.55 para un TRT \geq 70%), identificaron los hábitos dietéticos (ingesta de alimentos ricos en vitamina K y hábito enólico), la ingesta de 7 o más fármacos al día y antecedentes de sangrados/anemia como variables capaces de mejorar ligeramente su rendimiento. La ingesta regular de vitamina K (OR 0.52, IC 95% 0.28-0.95) así como el número de principios activos (OR 1.09, IC 95% 0.99-1.20) también han mostrado su implicación en el control del TRT en nuestro estudio.

En lo que respecta la interacción entre AVK y alimentos ricos en vitamina K, según la revisión sistemática publicada por Violi et al., no se dispone de suficiente evidencia para modificar los hábitos dietéticos en pacientes tratados con AVK. Sugieren que sería más apropiado mantener una ingesta estable de alimentos con vitamina K evitando fluctuaciones frecuentes de la misma [142]. Estos hallazgos han llevado a que dicha recomendación quede recogida en las más recientes guías CHEST de terapia antitrombótica en pacientes con FA [56].

Se ha relacionado los depósitos de vitamina K en el organismo con la estabilidad de anticoagulación. Por ello, pacientes con una ingesta más errática de alimentos ricos en vitamina K tienen depósitos más bajos que se pueden deplecionar más rápido haciéndoles más vulnerables a que pequeños cambios en el consumo de alimentos con vitamina K den lugar a variaciones significativas en la producción de factores de coagulación activos [143]. Basándose en esta idea, el grupo holandés de Rombouts et al. decidió comprobar el efecto de la administración de suplementos de vitamina K sobre el TRT en su población anticoagulada con fenocumarina (n=200). Tras un seguimiento de 24 semanas vieron que el grupo de pacientes que tomó suplementos presentaron una anticoagulación más estable. Esta diferencia fue detectada en una población de pacientes pertenecientes a una clínica de anticoagulación que partían de un buen control

de la anticoagulación lo que hace pensar que en una población peor controlada estos resultados podrían ser aún más patentes [144].

Por tanto, parece que las recomendaciones de evitar alimentos ricos en vitamina K que se continúan dando a los pacientes que inician anticoagulación con AVK, quedan obsoletas. De hecho, según los resultados de un ensayo controlado aleatorizado muy reciente publicado por Ferland et al.[145] incluso parece más favorable una toma mantenida y estable de alimentos ricos en vitamina K. En dicho estudio aumentaron la ingesta de vitamina K \geq a 150 $\mu\text{g}/\text{día}$ en el grupo experimental mediante consejos dietéticos y aporte de recetas específicas. Tras un seguimiento de 24 semanas a pesar del modesto tamaño muestral, pudieron observar diferencias significativas de la estabilidad de la anticoagulación hasta en la mitad de los pacientes sometidos a la dieta rica en vitamina K.

Otra variable que ha mostrado relación con el control del TRT en nuestro estudio ha sido la insuficiencia cardiaca (OR 1.94, IC 95% 0.91- 4.15). La influencia de esta comorbilidad en la calidad de la anticoagulación ha mostrado resultados dispares en varios estudios. Por un lado, el grupo de Anguita-Sánchez et al. realizó un subanálisis de los pacientes incluidos en el estudio CALIFA (n=1056). De los 235 pacientes con diagnóstico de IC (37.5% con disfunción sistólica), no encontraron diferencias en la calidad de anticoagulación con AVK en función de la presencia o no de IC ni su tipo (fracción de eyección conservada o reducida) [146]. Más tarde, aparecieron los resultados del estudio de Andreu-Cayuelas et al. [147] donde los pacientes con FA e insuficiencia cardiaca recientemente descompensada, presentaron mal control de INR. Es más, el empleo de la escala SAME-T₂R₂ no resultó de utilidad en la predicción de respuesta a la anticoagulación en estos pacientes. Se puede especular que no es el antecedente de IC sino la gravedad de la misma lo que influye en el mal control de la anticoagulación, aunque esto requiere confirmación con estudios al efecto.

Finalmente, existe un estudio reciente publicado por Lee et al. cuyo objetivo era examinar la influencia de la IC en la calidad de anticoagulación en pacientes con fracción de eyección reducida analizando los datos de los 1067 pacientes incluidos en el estudio WARCEF (Warfarin vs. Aspirin in Reduced Cardiac Ejection Fraction Trial) [148]. Concluyeron que la insuficiencia cardiaca con FEVI reducida, asociado a un

grado funcional avanzado grado III/IV de la escala NYHA, una pobre calidad de vida y mayor número de hospitalizaciones fue un predictor independiente de mal control de anticoagulación [149]. Cabe mencionar que, aunque el objetivo del estudio WARCEF fue valorar el beneficio de anticoagular pacientes con disfunción ventricular que se encontraban en ritmo sinusal, el reciente análisis llevado a cabo por Lee et al. es de los más grandes en tamaño muestral en observar la influencia de la insuficiencia cardiaca en el TTR.

Existen varios mecanismos por los que la IC puede influir en el control del TRT. Por un lado vuelve a influir la adherencia al tratamiento y a los controles de INR que se ha visto más pobre en estos pacientes [150]. Además, la sobrecarga de volumen puede afectar la absorción intestinal tanto del fármaco anticoagulante como de la vitamina K. Finalmente, la presencia de congestión hepática probablemente también influye en el metabolismo del AVK.

La elaboración de un modelo ajustado con los datos recogidos en nuestro estudio reveló la ingesta regular de vitamina K y el IMC como variables predictoras de un pobre control de anticoagulación, permaneciendo el IMC como variable más consistente tras remuestreo mediante bootstrapping.

La influencia del IMC y concretamente la obesidad en pacientes mayores de 75 años, ha sido descrita en el análisis post hoc realizado por Senoo et al. de los datos incluidos en el estudio AMADEUS (evaluación de la utilidad del idraparinux en comparación con warfarina o acenocumarol en pacientes con FA) [151]. Paradójicamente, los pacientes con algún grado de obesidad presentaron mejor control de la anticoagulación. Hemos podido corroborar esta observación en el presente estudio donde los pacientes con TRT $\geq 70\%$ superaban casi en 6 Kg a los peor anticoagulados.

Aunque los motivos de esta asociación permanecen inexplicados, se ha sugerido que la obesidad acarrea otros múltiples factores de riesgo cardiovascular que obligan a un contacto más estrecho con asistencia sanitaria y por ende más frecuente control de anticoagulación. También se ha propuesto que los sujetos obesos presentan mayor reserva metabólica permitiéndoles una mejor tolerancia del estrés metabólico.

Existen varios estudios sobre el empleo de AVK en pacientes obesos. El estudio de Wallace et al. comparó la respuesta inicial a la warfarina en pacientes obesos frente a aquellos con normopeso y vieron que aquellos con IMC > 30 kg/m² precisaron dosis superiores y tardaron más en alcanzar el rango terapéutico [152]. En otro estudio que incluyó 831 pacientes con un rango de IMC entre 13.4 y 63.1 kg/m² vieron que, por cada unidad de aumento de IMC, el requerimiento de dosis semanal de warfarina incrementó en 0.96 mg, resultados que se mantuvieron tras ajuste por edad y sexo [153].

En cualquier caso, debido a la infrarrepresentación de los pacientes obesos en los ensayos clínicos y basado en la evidencia disponible hasta el momento, se recomiendan los AVK como primera opción anticoagulante en pacientes con obesidad a fin de evitar dosis infraterapéuticas de ACOD en estos pacientes ya que el aclaramiento y volumen de distribución dependen del peso corporal [154].

5.4 Farmacogenética aplicada a la anticoagulación

Numerosos estudios realizados hasta el momento nos han permitido conocer que los modelos de predicción son capaces de explicar menos del 10% de la variabilidad en el control de la anticoagulación [155], por consiguiente, la predisposición genética también debe tener un papel relevante en el mantenimiento de una anticoagulación estable.

Sabemos que las variantes genéticas relacionadas con el mecanismo de acción del acenocumarol (*VKORC1*) se han visto asociados a requerimientos fluctuantes de dosis de AVK por su efecto sobre la farmacodinámica de estos, mientras que variantes alélicas relacionadas con el metabolismo hepático del acenocumarol (*CYP2C9*) afectan su farmacocinética provocando aclaramiento reducido del fármaco y mayor riesgo de sangrado.

Existen varios estudios que comparan la dosificación estándar frente a la pauta de AVK guiada por genotipo. Estos en general coinciden en la idea de que la dosificación guiada por genotipo aporta mayor seguridad frente a las estrategias convencionales con reducción significativa de los sangrados [156]. Sin embargo, en uno de los metaanálisis más recientes los autores concluyen que observaron además un aumento del TRT en el grupo de tratamiento guiado por genotipo y una tendencia descendente de otros eventos clínicos como tromboembolismo, y mortalidad por todas las causas en comparación con el grupo estándar [157].

Tal importancia cobra la predisposición genética que la Agencia Europea de Medicamentos en su guía sobre aspectos fundamentales del uso de farmacogenómica para la farmacovigilancia de productos medicinales, enfatizan la utilidad de la información genética para guiar la selección inicial de dosis de AVK con el fin de reducir el tiempo hasta alcanzar INR en rango terapéutico [158].

Del mismo modo, la FDA publicó un comunicado [159] recomendando que se considere el estudio genético previo al inicio de tratamiento con warfarina y anunciando que la ficha técnica actualizada de fármaco [160] debe contener información sobre la dosificación inicial guiada por genotipo (*VKORC1* y *CYP2C9*) del paciente, todo con el fin de reducir sangrados y otras complicaciones.

Por otra parte, las guías publicadas por la organización internacional CPIC (Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium) que surge con la finalidad de ayudar a los clínicos a usar e interpretar correctamente la información genética, recomiendan el uso de alguno de los dos algoritmos validados (Gage y IWPC) que han sido creados a partir de datos de más de 5000 pacientes y han demostrado ser superiores a los algoritmos únicamente clínicos [161]. Estos dos algoritmos contienen información muy similar tanto clínica como genética [tabla 20] y su limitación radica en dos aspectos: en primer lugar, están validadas para aquellos pacientes cuyo INR objetivo está entre 2-3, en segundo lugar, dichas calculadoras necesitan ser adaptadas a poblaciones de ciertas razas como por ejemplo la población afro-americana que se caracteriza por poseer alelos de *CYP2C9* diferentes a los usuales (*CYP2C9*2* y *CYP2C9*3*).

VARIABLES CLÍNICAS Y GENÉTICAS EMPLEADAS EN LOS ALGORITMOS GAGE E IWPC

- Edad
- Sexo
- Raza
- Peso (kg)
- Altura (cm)
- Tabaquismo
- Indicación de Warfarina
- INR objetivo
- Interacciones farmacológicas
 - Inhibidores: amiodarona, estatinas, sulfametoxazol, antifúngicos azoles
 - Inductores: rifampicina, fenitoína, carbamazepina
- Variables genéticas: *CYP2C9*, *VKORC*
(el algoritmo Gage puede incorporar también *CYP4F2* y *GGCX*)

Tabla 20. Variables clínicas y genéticas incluidas en los algoritmos Gage e IWPC. Con las respuestas introducidas los algoritmos calculan la dosis semanal estimada de warfarina que debe ser distribuida por el clínico. Johnson JA, et al. *Clin Pharmacol Ther.* 2017;102(3):397–404. Calculadoras automáticas disponibles en <https://cpicpgx.org/guidelines/guideline-for-warfarin-and-cyp2c9-and-vkorc1/>.

El ensayo controlado aleatorizado EU-PACT comparó la dosificación estándar frente a la pauta guiada por genotipo con una versión modificada del algoritmo IWPC. Los principales hallazgos de la dosificación guiada por genotipo en el punto de atención del paciente fueron un aumento en un 7% del tiempo en rango terapéutico durante los primeros 3 meses de tratamiento (IC 95% 3-11%), una reducción de la proporción de INR por encima del rango terapéutico (OR 0.60, IC 95% 0.41-0.97) y una reducción del tiempo requerido para lograr INR objetivo (con una mediana de 21 días frente a 29 días) [101]. El elemento clave de este estudio fue la posibilidad de realizar el genotipado en el punto de atención al paciente con resultados en menos de 2 horas reduciendo así los retrasos en el inicio del tratamiento con warfarina.

A pesar de la similitud entre warfarina y acenocumarol, sabemos que se diferencian en características farmacocinéticas y farmacodinámicas. Por tanto, los algoritmos genéticos derivados de pacientes tratados con warfarina pueden no ser útiles para aquellos con acenocumarol.

Existen dos principales algoritmos de dosificación de AVK elaborados por grupos españoles que incluyen información genética y están dirigidos a pacientes con FA tratados con acenocumarol. El grupo de Cerezo-Machado et al. elaboró un modelo a partir de 971 pacientes, donde aparte de incluir variables clínicas como edad e IMC añadieron polimorfismos (*VKORC1*, *CYP2C9* y *CYP4F2*) siendo capaces de explicar el 50% de la estabilidad de dosis de acenocumarol frente al 16% justificado por el algoritmo clínico [162]. Cabe señalar que en consonancia con estudios anteriores [163][164] y coincidiendo también con los resultados de nuestro estudio, incluyen el IMC por su importancia en la estabilidad de la anticoagulación. El algoritmo de Cerezo-Machado et al. fue especialmente útil en aquellos grupos de pacientes que tenían requerimientos de dosis superiores o inferiores a las habituales, aquellos con mayor tiempo hasta estabilización del TRT, así como aquellos más propensos a sufrir complicaciones derivadas del tratamiento.

Del mismo modo otro grupo español elaboró un algoritmo para pacientes anticoagulados con acenocumarol (n=556) [165]. Su objetivo fue predecir la dosis más apropiada para alcanzar una anticoagulación estable. Las variables incluidas fueron edad, peso, empleo de amiodarona y otros fármacos que interaccionan con el

acenocumarol, INR objetivo y además la presencia de *CYP2C9*2*, *CYP2C9*3*, *VKORC1* y *CYP4F2*. Constatan que el algoritmo clínico-genético con un coeficiente de determinación (R^2) de 64%, es más apropiado para la selección de dosis en pacientes que inician anticoagulación con acenocumarol frente al algoritmo únicamente clínico. Además, al clasificar a los pacientes en tres grupos según la dosis semanal de acenocumarol (<11 mg/semana, 11–21 mg/semana, >21 mg/semana), las diferencias entre los algoritmos clínico y farmacogenético fueron aún más patentes en los pacientes con dosis extremas de acenocumarol. La capacidad predictiva resultó ser similar para las diferentes patologías incluidas aparte de la FA (portadores de válvulas mecánicas o aquellos con antecedente de enfermedad tromboembólica).

La información genética también ha sido empleada con la intención de mejorar la escala SAME-TT₂R₂. Alegando que dicha escala podría sobreestimar el número de pacientes con anticoagulación subóptima entre pacientes de raza diferente a la caucásica, el grupo de Liu et al. sustituyó la variable “raza no caucásica” por los genotipos más representativos (*VKORC1*, *CYP 2C9*1* y *CYP2C9*3*) obteniendo una mejoría del estadístico-C para la predicción de un TRT $\geq 70\%$ de 0.60 a 0.67. Concluyen que el SAME-TT₂R₂ modificado probablemente sería más apropiado en poblaciones con más diversidad racial [166].

Otro factor a tener en cuenta es el momento oportuno para el empleo de la información genética. Los resultados del gran estudio poblacional realizado por Azoulay et al.[167], demostraron que los pacientes que inician tratamiento con warfarina, presentan casi el doble de riesgo de ictus isquémico durante los primeros 30 días (siendo máximo en la primera semana) en contraposición al descenso significativo de este riesgo tromboembólico en aquellos bajo tratamiento con el AVK durante más de 30 días. Esto podría ser explicado por el anteriormente mencionado efecto paradójico procoagulante al inicio del tratamiento con warfarina ya que esta no sólo bloquea la activación de los factores de II, VII, IX y X, pero también las proteínas C y S que son anticoagulantes endógenos con vida media corta cuya depleción rápida puede contribuir a dicho estado procoagulante. Todo ello indica que es necesario prestar especial atención a la dosificación correcta al inicio del tratamiento y por ello varios estudios como por ejemplo el EU-PACT [101] sostienen que la incorporación de información genética en los algoritmos de dosificación tiene especial interés en el periodo inicial del

tratamiento para reducir el tiempo hasta alcanzar INR estable, aumentar el TRT y minimizar las dosis infra- o supra-terapéuticas. Esto inevitablemente pone de manifiesto que la inclusión de pacientes tratados con acenocumarol durante al menos los 6 meses previos, en este caso puede haber limitado el valor potencial del genotipado en nuestro estudio. No obstante, hemos podido determinar que en nuestra población existe tendencia a una mayor prevalencia de al menos un alelo T de *VKORC1* en los pacientes peor anticoagulados.

En el presente estudio ampliamos además nuestro análisis a un área aún poco explorado en el campo de la farmacogenética como es la actividad reguladora que ejerce el micro-RNA rs4554 *MIR133A2*. Su influencia sobre la expresión y la zona de unión a *VKORC1* fue inicialmente descrita en 2010 [168], pero no fue hasta 2015 cuando Ciccacci et al. describió su influencia sobre la dosificación de warfarina [98]. Los únicos dos estudios conocidos hasta la fecha que han analizado la influencia de *MIR 133* en la calidad de anticoagulación han sido realizados en pacientes anticoagulados por válvulas mecánicas [99][100]. Desafortunadamente no encontramos asociación entre este polimorfismo y el TRT en nuestro estudio. A pesar de ser analizado en un número similar de pacientes al estudio exploratorio original [98], la población estudiada se diferenciaba de la nuestra en características como edad y medicación concomitante. Por otro lado, es necesario tener en cuenta que el concepto de que “un micro-ARN que regula un gen modificador de la eficacia de un fármaco”, no abarque toda la función reguladora de los micro-ARN. No obstante, son necesarios estudios adicionales con tamaños muestrales más amplios para seguir explorando este campo.

Es evidente que los ensayos clínicos se realizan en ambientes específicos con personal especializado y en unas condiciones específicas, por ello, el grupo de Jorgensen et al. decidió comprobar si los resultados de los ensayos se podían trasladar a la práctica clínica en un reciente estudio llevado a cabo en varias clínicas de anticoagulación en Reino Unido. En dicho estudio, el personal de enfermería de la clínica se encargaba de llevar a cabo el genotipado mediante una plataforma que proporcionaba los resultados en tan sólo 45 minutos. Tanto personal como pacientes valoraron el método implementado positivamente en los cuestionarios, aparte de una mejoría del TRT (62.74% frente a 55.25%)[169]. Se trata por tanto del primer estudio

que lleva la dosificación guiada por genotipo a la práctica clínica con resultados alentadores.

Finalmente, el empleo de pruebas genéticas ha sido objeto de debate sobre su coste-efectividad, sobre todo en los estudios iniciales. Verbelen et al. realizó una revisión de las evaluaciones económicas del empleo de la farmacogenética en diferentes líneas de tratamiento. Encontraron 12 estudios referentes a la farmacogenética aplicada a warfarina con resultados verdaderamente dispares. Los dos estudios más grandes realizados en Estados Unidos e Inglaterra concluyen que el manejo guiado por genotipo es más coste-efectivo que el manejo guiado sólo por variables clínicas. Sin embargo, el estudio inglés incluyó una comparativa con apixabán que presentó mejores resultados en cuanto a coste-efectividad. Todos concluyen que un acceso libre a los estudios genéticos mejoraría el coste-efectividad de los AVK frente a las alternativas. Por ende, la progresiva disponibilidad de las mismas se asociará a una caída gradual en su precio llevando inevitablemente a plantear si el tratamiento alternativo a AVK realmente es más coste-efectivo en estos pacientes a largo plazo [170]. Se ha visto que el coste de los ACOD es realmente formidable, rondando los £ 400 millones en 2017 y con incremento previsto a £ 1 billón/año en 2020 en Reino Unido [171]. Un informe de efectividad, seguridad y coste efectividad- de los ACOD realizado recientemente en España [172] reveló un coste anual por paciente de 175.21 € por el acenocumarol (incluida la monitorización de INR), 354.05 € para el apixaban, 354.05 € para el dabigatrán, 563.49 € para edoxaban y 637.29€ en el caso de rivaroxaban.

5.5 Rendimiento diagnóstico e importancia de un modelo clínico-genético.

En el presente estudio encontramos que la combinación de tan solo dos variables clínicas (índice de masa corporal e ingesta de vitamina K) junto con cuatro polimorfismos, superaron el rendimiento diagnóstico del SAME-TT₂R₂ de forma significativa (estadístico-C 0.658 frente a 0.524).

Con la búsqueda de mejores escalas de predicción, se trata de evitar decisiones como “AVK para todos” o “ACOD salvo contraindicación” con el fin de llevar a cabo una prescripción responsable ajustada a la situación sanitaria actual, sin olvidar la importancia del equilibrio entre número de variables y mantenimiento de simplicidad y funcionalidad de la escala. Además, las escalas no solo deben orientar el tipo de anticoagulante, pero también ponen de manifiesto aquellos pacientes que se beneficiarán de controles más frecuentes, reuniones informativas y recomendaciones sobre su tratamiento y con el fin minimizar complicaciones.

En definitiva, la elaboración minuciosa de modelos clínicos optimizados junto con la comprensión de la implicación de los polimorfismos genéticos podría desempeñar un rol fundamental en el campo de la anticoagulación y la medicina personalizada.

5.6 Puntos fuertes y limitaciones

Existen varias limitaciones a señalar en este estudio:

En primer lugar, con respecto al diseño del estudio, su carácter retrospectivo y unicéntrico limitó la identificación de predictores de anticoagulación menos habituales. Además, el tamaño muestral posiblemente influyó en la información proporcionada por los genotipos. Por otro lado, a diferencia de otros países donde se emplea mayoritariamente warfarina, el AVK más usado en España es el acenocumarol por lo que las pequeñas diferencias farmacocinéticas y farmacodinámicas entre ambos pueden contribuir a los presentes hallazgos.

En contraposición, como punto fuerte destaca la inclusión consecutiva de pacientes que eran considerados adherentes al tratamiento, reduciendo así el posible sesgo en este aspecto. El estudio además ha considerado un buen número de variables clínicas potencialmente implicadas en la anticoagulación con AVK. Finalmente, podemos afirmar que es el primer estudio que investiga la influencia de *MIR 133* en pacientes con FA anticoagulados con acenocumarol en lugar de warfarina.

6. CONCLUSIONES

1. El estudio de la calidad de anticoagulación en nuestro medio reveló que una elevada proporción de pacientes (60.4%) con fibrilación auricular no valvular tratados con acenocumarol presenta un mal control de anticoagulación.
2. Se comprueba que la escala SAMeTT₂R₂ exhibe una muy pobre capacidad predictiva para un TRT adecuado en nuestra muestra de pacientes con FA no valvular.
3. Identificamos el índice de masa corporal e ingesta de vitamina K como variables clínicas implicadas en el control de la anticoagulación en nuestra muestra que fueron capaces de mejorar discretamente la capacidad discriminativa del SAMeTT₂R₂.
4. Los polimorfismos genéticos relacionados con el metabolismo hepático del acenocumarol (*CYP 2C9*2*, *CYP2C9*3*) así como aquellos implicados en su mecanismo de acción (*VKORC1*, *MIR 133*) contribuyeron también de forma discreta pero significativa en la mejoría de la capacidad discriminativa de la escala SAMeTT₂R₂.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Morady F, Zipes D. Fibrilación auricular: manifestaciones clínicas, mecanismos y tratamiento. Braunwald. Tratado de Cardiología. In: Bonow, Robert O. Mann, Douglas L. Zipes, Douglas P. Libby P, editor. 9th ed. Elsevier Inc; 2013. p. 833–46.
2. Chimenti C, Russo MA, Carpi A, Frustaci A. Histological substrate of human atrial fibrillation. *Biomed Pharmacother.* 2010;64(3):177–83.
3. Lim HS, Willoughby SR, Schultz C, Gan C, Alasady M, Lau DH et al. Effect of Atrial Fibrillation on Atrial Thrombogenesis in Humans: Impact of Rate and Rhythm. *JACC.* 2013;61(8):852–60.
4. Sinner MF, Tucker NR, Lunetta KL, Ozaki K, Smith JG, Trompet S, et al. Integrating genetic, transcriptional, and functional analyses to identify 5 novel genes for atrial fibrillation. *Circulation.* 2014;130(15):1225–35.
5. Gómez-doblas JJ, López-garrido MA, Esteve-ruiz I. Epidemiología de la fibrilación auricular. *Rev Esp Cardiol Supl.* 2018;16:2–7.
6. Lippi G, Sanchis-gomar F. Global epidemiology of atrial fibrillation: An increasing epidemic and public health challenge. *Int J Stroke.* 2019;0(Epub ahead of print).
7. Zulkifly H, Lip GYH LD. Epidemiology of atrial fibrillation. *Int J Clin Pract.* 2018;72(3):e130:1–7.
8. Gómez-Doblas JJ, Muñoz J, Martín JJA, Rodríguez-Roca G, Lobos JM, Awamleh P, et al. Prevalencia de fibrilación auricular en España. Resultados del estudio OFRECE. *Rev Esp Cardiol.* 2014;67(4):259–69.
9. 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 of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J.* 2020 Aug 29;1–125.
10. Hindricks G, Germany C, Potpara T, Serbia C, Germany ND, Arbelo E, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): Supplementary Data. 2020;1–38.
11. Freeman J, Simon DN, Go AS, Spertus J, Fonarow GC GB et al. Association Between Atrial Fibrillation Symptoms, Quality of Life, and Patient Outcomes Results From the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF). *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2015;8(4):393–402.
12. Wynn GJ, Todd DM, Webber M, Bonnett L, Mcshane J, Kirchhof P, et al. The European Heart Rhythm Association symptom classification for atrial fibrillation: validation and improvement through a simple modification. *Europace.* 2014;16(7):965–72.
13. Jaakkola J, Mustonen P, Tuomas Kiviniemi JEKH, Antti Palomaki, Paivi Hartikainen, Ilpo Nuotio, Antti Ylitalo KEJA. Stroke as the first manifestation of atrial fibrillation. *PLoS One.* 2016;9,11(12): e0168010.

14. Frost L, Engholm G, Johnsen S, Møller H, Henneberg EW HS. Incident Thromboembolism in the Aorta and the Renal, Mesenteric, Pelvic, and Extremity Arteries After Discharge From the Hospital With a Diagnosis of Atrial Fibrillation. *Arch Intern Med.* 2001;161(2):272–6.
15. Halcox JP, Wareham K, Cardew A, Gilmore M, Barry JP, Phillips C GM. Assessment of Remote Heart Rhythm Sampling Using the AliveCor Heart. *Circulation.* 2017;136(19):1784–94.
16. Attia ZI, Noseworthy PA, Lopez-Jimenez F, Asirvatham SJ, Deshmukh AJ, Gersh BJ, et al. An artificial intelligence-enabled ECG algorithm for the identification of patients with atrial fibrillation during sinus rhythm: a retrospective analysis of outcome prediction. *Lancet.* 2019;394(10201):861–7.
17. January CT, Wann LS, Calkins H, Chen LY, Cigarroa JE, Cleveland JC, 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 R. *J Am Coll Cardiol.* 2019;74(1):104–32.
18. Potpara TS, Lip GYH, Boriani CBG, Gelder IC Van, Heidbuchel H, Hindricks G, et al. The 4S-AF Scheme (Stroke Risk ; Symptoms ; Severity of Burden ; Substrate): A Novel Approach to In-Depth Characterization (Rather than Classification) of Atrial Fibrillation. *Thromb Haemost.*
19. Lip GYH. The ABC pathway: An integrated approach to improve AF management. *Nat Rev Cardiol.* 2017;14(11):627–8.
20. De Caterina R, Husted S, Wallentin L, Andreotti F, Arnesen H, Bachmann F, et al. General mechanisms of coagulation and targets of anticoagulants (Section I): Position paper of the ESC Working Group on Thrombosis - Task Force on anticoagulants in heart disease. *Thromb Haemost.* 2013;109(4):569–79.
21. Choudhury A, Chung I, Blann AD, Lip GYH. Elevated platelet microparticle levels in nonvalvular atrial fibrillation: Relationship to P-selectin and antithrombotic therapy. *Chest.* 2007;131(3):809–15.
22. MacFarlane R. An enzyme cascade in the blood clotting mechanism and its function as a biochemical amplifier. *Nature.* 1964;202(2):498–9.
23. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Annals of Internal Medicine Review Meta-analysis: Antithrombotic Therapy to Prevent Stroke in Patients Who Have Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Ann Intern Med.* 2007;146(12):857–67.
24. Watson T, Shantsila E, Lip GY. Mechanisms of thrombogenesis in atrial fibrillation: Virchow’s triad revisited. *Lancet.* 2009;373(9658):155–66.
25. Adams HP. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2007;7(1):5–7.
26. Singer DE, Chang Y, Borowsky LH, Fang MC, Pomernacki NK, Udaltsova N, et al. A new risk scheme to predict ischemic stroke and other thromboembolism in atrial fibrillation: The ATRIA study stroke risk score. *J Am Heart Assoc.* 2013;2(3):1–10.

27. Verma A, Cairns JA, Mitchell LB, Macle L, Stiell IG, Gladstone D, et al. 2014 focused update of the Canadian cardiovascular society guidelines for the management of atrial fibrillation. *Can J Cardiol.* 2014;30(10):1114–30.
28. Hijazi Z, Lindbäck J, Alexander JH, Hanna M, Held C, Hylek EM, et al. The ABC (age, biomarkers, clinical history) stroke risk score: A biomarker-based risk score for predicting stroke in atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2016;37(20):1582–90.
29. Lip GYH, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJGM, Andresen D, et al. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: The Euro Heart Survey on atrial fibrillation. *Chest.* 2010;137(2):263–72.
30. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, De Vos CB, Crijns HJGM, Lip GYH, et al. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: The euro heart survey. *Chest.* 2010;138(5):1093–100.
31. O'Brien EC, Simon DN, Thomas LE, Hylek EM, Gersh BJ, Ansell JE, et al. The ORBIT bleeding score: a simple bedside score to assess bleeding risk in atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2015;ehv476.
32. Berg DD, Ruff CT, Jarolim P, Robert P, Nordio F, Lanz HJ, et al. Performance of the ABC Scores for Assessing the Risk of Stroke or Systemic Embolism and Bleeding in Patients With Atrial Fibrillation in ENGAGE AF-TIMI 48. *Circulation.* 2019;139(6):760–71.
33. Joundi RA, Cipriano LE, Sposato LA, Saposnik G. Ischemic Stroke Risk in Patients With Atrial Fibrillation and CHA2DS2-VASc Score of 1: Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke.* 2016;47(5):1364–7.
34. Friberg L, Skeppholm M, Terént A. Benefit of anticoagulation unlikely in patients with atrial fibrillation and a CHA2DS2-VASc score of 1. *J Am Coll Cardiol.* 2015;65(3):225–32.
35. Sulzgruber P, Wassmann S, Semb AG, Doehner W, Widimsky P, Gremmel T, et al. Oral anticoagulation in patients with non-valvular atrial fibrillation and a CHA2DS2-VASc score of 1: A current opinion of the European Society of Cardiology Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy and European Society of Cardiology Council on Str. *Eur Hear J - Cardiovasc Pharmacother.* 2019;5(3):171–80.
36. Chao TF, Lip GYH, Liu CJ, Lin YJ, Chang SL, Lo LW, et al. Relationship of Aging and Incident Comorbidities to Stroke Risk in Patients With Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71(2):122–32.
37. Ogilvie IM, Newton N, Welner SA, Cowell W, Lip GYH. Underuse of Oral Anticoagulants in Atrial Fibrillation: A Systematic Review. *Am J Med.* 2010;123(7):638-645.e4.

38. Lip GYH, Laroche C, Dan GA, Santini M, Kalarus Z, Rasmussen LH, et al. A prospective survey in European Society of Cardiology member countries of atrial fibrillation management: Baseline results of EURObservational Research Programme Atrial Fibrillation (EORP-AF) Pilot General Registry. *Europace*. 2014;16(3):308–19.
39. Proietti M, Laroche C, Opolski G, Maggioni AP, Boriani G, Lip GYH. ‘Real-world’ atrial fibrillation management in Europe: Observations from the 2-year follow-up of the EURObservational Research Programme-Atrial Fibrillation General Registry Pilot Phase. *Europace*. 2017;19(5):722–33.
40. Boriani G, Proietti M, Laroche C, Diemberger I, Ioachim M, Riahi S, et al. Changes to oral anticoagulant therapy and risk of death over a 3-year follow-up of a contemporary cohort of European patients with atrial fi - brillation fi nal report of the EURObservational Research Programme on Atrial Fibrillation (EORP-AF) pilot gen. *Int J Cardiol*. 2018;271:68–74.
41. Potpara TS, Lip GYH, Dagres N, Boriani G, Kirchhof P, Arbelo E, et al. Cohort profile The ESC EURObservational Research Programme Atrial Fibrillation III (AF III) Registry. *Eur Hear J - Qual Care Clin Outcomes*. 2020;
42. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoff EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, et al. Comparison of the effi cacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fi brillation : a meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2014;383(9921):955–62.
43. Coleman CI, Briere JB, Fauchier L et al. Meta-analysis of real-world evidence comparing non-vitamin K antagonist oral anticoagulants with vitamin K antagonists for the treatment of patients with non-valvular atrial fibrillation. *J Mark Access Heal Policy*. 2019;7(1):1–7.
44. Ntaios G, Papavasileiou V, Makaritsis K, Vemmos K, Michel P, Lip GYH. Real-World Setting Comparison of Nonvitamin-K Antagonist Oral Anticoagulants Versus Vitamin-K Antagonists for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke*. 2017;48(9):2494–503.
45. Escobar C, Martí-Almor J, Pérez Cabeza A, Martínez-Zapata MJ. Anticoagulantes orales directos frente a antagonistas de la vitamina K en pacientes con fibrilación auricular de la práctica clínica: revisión sistemática y metanálisis. *Rev Española Cardiol*. 2019;72(4):305–16.
46. Steinberg BA, Shrader P, Pieper K, Thomas L, Allen LA, Ansell J, et al. Frequency and outcomes of reduced dose Non-Vitamin K antagonist anticoagulants: Results from ORBIT-AF II (The outcomes registry for better informed treatment of atrial fibrillation II). *J Am Heart Assoc*. 2018;7(4).
47. Lim GB. Warfarin : from rat poison to clinical use. *Nat Rev Cardiol* [Internet]. 2017;172. Available from: <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2017.172>
48. Lippi G, Mattiuzzi C, Adcock D, Favaloro EJ. Oral anticoagulants around the world: an updated state-of-the art analysis. *Ann Blood*. 2018;3(2):49–49.
49. WHO. World Health Organization Model List of Essential Medicines: 21st list 2019. World Health Organization. 2019;34. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/32577>

50. De Caterina R, Husted S, Wallentin L, Andreotti F, Arnesen H, Bachmann F, et al. Vitamin K antagonists in heart disease: Current status and perspectives (Section III): Position paper of the ESC working group on thrombosis - Task force on anticoagulants in heart disease. *Thromb Haemost.* 2013;110(6):1087–107.
51. Weitz JI. Hemostasia, trombosis, fibrinólisis y enfermedad cardiovascular. Braunwald. *Tratado de Cardiología. Texto de medicina cardiovascular.* 9th ed. Vol. 1. Elsevier Inc; 2013. 1886–1887 p.
52. Le Heuzey JY, Ammentorp B, Darius H, De Caterina R, Schilling RJ, Schmitt J, et al. Differences among western European countries in anticoagulation management of atrial fibrillation: Data from the PREFER IN AF Registry. *Thromb Haemost.* 2014;111(5):833–41.
53. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios AEMPS. Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Ficha técnica Acenocumarol. 2019;9–11.
54. WHO Expert Committee on Biological Standardization. Guidelines for thromboplastins and plasma used to control oral anticoagulant therapy with vitamin K-antagonists. 2011;(889):271–316.
55. Angelo SVD, Comp PC, Esmon CT, Angelo AD. Relationship between Protein C Antigen and Anticoagulant Activity during Oral Anticoagulation and in Selected Disease States. *JClin.Ivest.* 1986;77:416–25.
56. Lip GYH, Banerjee A, Boriani G, Chiang C, Fargo R, Freedman B, Lane DA RC. Antithrombotic Therapy for Atrial Fibrillation. CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest.* 2018;154(5):1121–201.
57. 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;1(2):84–91.
58. Nelson WW, Wang L, Baser O, Damaraju C V., Schein JR. Out-of-range INR values and outcomes among new warfarin patients with non-valvular atrial fibrillation. *Int J Clin Pharm.* 2014;37(1):53–9.
59. Nelson WW, Wang L, Baser O, Damaraju C V., Schein JR. Out-of-range international normalized ratio values and healthcare cost among new warfarin patients with non-valvular atrial fibrillation. *J Med Econ.* 2015;18(5):333–40.
60. Kaatz S. Determinants and measures of quality in oral anticoagulation therapy. *J Thromb Thrombolysis.* 2008;25:61–6.
61. Gallagher AM, Setakis E, Plumb JM, Clemens A, Staa T Van. Risks of stroke and mortality associated with suboptimal anticoagulation in atrial fibrillation patients. *Thromb Haemost.* 2011;106:968–77.
62. Senoo K, Lau YC, Lip GY. Updated NICE guideline: Management of atrial fibrillation (2014). *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2014;12(9):1037–40.
63. Rosendaal F, Cannegieter S, van der Meer F, Briët E. A method to determine the optimal intensity of oral anticoagulant therapy. *Thromb Haemost.* 1993;69(3):236–9.

64. Björck F, Renlund H, Lip GYH, Wester P, Svensson PJ SA. Outcomes in a Warfarin-Treated Population With Atrial Fibrillation. *JAMA Cardiol.* 2016;1(2):172–80.
65. Haas S, Cate H, Accetta G, Angchaisuksiri P, Bassand P, Camm AJ, et al. 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;10(11):e0164076.
66. Cinza-sanjurjo S, Rey-aldana D, Gestal-pereira E, Anticoagulacio A. Evaluacion del grado de anticoagulacion de pacientes con fibrilacion auricular en el ambito de atencion primaria de Galicia . Estudio ANFAGAL. *Rev Esp Cardiol.* 2015;68(9):753–60.
67. Barrios V, Escobar C, Prieto L, Osorio G, Polo J, Lobos JM, et al. Control de la anticoagulacion en pacientes con fibrilacion auricular no valvular asistidos en atencion primaria en España. Estudio PAULA. *Rev Esp Cardiol.* 2015;68(9):769–76.
68. 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(9):761–8.
69. Bertomeu-González V, Anguita M, Moreno-Arribas J, Cequier Á, Muñiz J, Castillo-Castillo J, et al. Quality of Anticoagulation with Vitamin K Antagonists. *Clin Cardiol.* 2015;38(6):357–64.
70. Contreras Muruaga MM, Reig G, Vivancos J, González A, Cardona P, Ramírez-Moreno JM, et al. Factors associated with poor anticoagulation control with vitamin K antagonists among outpatients attended in Internal Medicine and Neurology. The ALADIN study. *Rev Clin Española.* 2018;218(7):327–35.
71. Park YK, Lee MJ, Kim JH, Lee JS, Park RW, Kim G, et al. Genetic and Non-Genetic Factors Affecting the Quality of Anticoagulation Control and Vascular Events in Atrial Fibrillation. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2017;26(6):1383–90.
72. Gurwitz JH, Avorn J, Ross-Degnan D, Choodnovskiy I AJ. Aging and the anticoagulant response to warfarin therapy. *Ann Intern Med.* 1992;116(11):901–4.
73. Pancholy SB, Sharma PS, Pancholy DS, Patel TM, Callans DJ, Marchlinski FE. Meta-Analysis of Gender Differences in Residual Stroke Risk and Major Bleeding in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation Treated With Oral Anticoagulants. *Am J Cardiol.* 2014;113(3):485–90.
74. Law SWY, Lau WCY, Wong ICK, Lip GYH, Mok MT, Siu CW CE. Sex-Based Differences in Outcomes of Oral Anticoagulation in Patients With Atrial Fibrillation. *JACC.* 2018;72:271–82.
75. Dang MN, Hambleton J, Kayser SR. The Influence of Ethnicity on Warfarin Dosage Requirement. *Ann Pharmacother.* 2005;39(6):1008–12.
76. Jonas DE, McLeod HL. Genetic and clinical factors relating to warfarin dosing. *Trends Pharmacol Sci.* 2009;30(7):375–86.

77. Tellor KB, Nguyen SN, Bultas AC, Armbruster AL, Greenwald NA, Yancey AM. Evaluation of the impact of body mass index on warfarin requirements in hospitalized patients. *Ther Adv Cardiovasc Dis.* 2018;12(8):207–16.
78. Smith LFP, Ernst E, Ewings P, Myers P, Smith C. Co-ingestion of herbal medicines and warfarin. *Br J Gen Pract.* 2004;54(503):439–41.
79. Nutescu EA, Shapiro NL, Ibrahim S, West P. Warfarin and its interactions with foods, herbs and other dietary supplements. *Expert Opin Drug Saf.* 2006;5(3):433–51.
80. Di Minno A, Frigerio B, Spadarella G, Ravani A, Sansaro D, Amato M, et al. Old and new oral anticoagulants: Food, herbal medicines and drug interactions. *Blood Rev.* 2017 Jul;31(4):193–203.
81. Pignatelli P, Pastori D, Vicario T, Bucci T, Del Ben M, Russo R, et al. Relationship between Mediterranean diet and time in therapeutic range in atrial fibrillation patients taking Vitamin K antagonists. *Europace.* 2015;17(8):1223–8.
82. Björck F, Kadhim H, Själander A. Predictors for INR-control in a well-managed warfarin treatment setting. *J Thromb Thrombolysis.* 2019;47(2):227–32.
83. Nathisuwan S, Dilokthornsakul P, Chaiyakunapruk N, Morarai T, Yodting T, Piriyananusorn N. Assessing evidence of interaction between smoking and warfarin: A systematic review and meta-analysis. *Chest.* 2011;139(5):1130–9.
84. Hernandez I, He M, Brooks MM, Saba S, Gellad WF. Adherence to Anticoagulation and Risk of Stroke Among Medicare Beneficiaries Newly Diagnosed with Atrial Fibrillation. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2020;20(2):199–207.
85. Chen N, Brooks MM, Hernandez I. Latent Classes of Adherence to Oral Anticoagulation Therapy Among Patients With a New Diagnosis of Atrial Fibrillation. *JAMA Netw Open.* 2020;3(2):1–12.
86. Jurcuț R, Militaru S, Geavlete O, Drăgoteiu N, Sipoș S, Roșulescu R, et al. Predictive factors for obtaining a correct therapeutic range using antivitamin k anticoagulants: A tertiary center experience of patient adherence to anticoagulant therapy. *Patient Prefer Adherence.* 2015;9:1271–8.
87. Kimmel SE et al. The Influence of Patient Adherence on Anticoagulation Control With Warfarin. *Arch Intern Med.* 2007;167(3):229.
88. Rose AJ, Hylek EM, Ozonoff A, Ash AS, Reisman JI, Berlowitz DR. Patient characteristics associated with oral anticoagulation control: Results of the Veterans Affairs Study to Improve Anticoagulation (VARIA). *J Thromb Haemost.* 2010;8(10):2182–91.
89. Ansell J, Hollowell AE, Pengo AV, AE FMÆJC. 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;23:83–91.
90. Heneghan C, Alonso-Coello P, Garcia-Alamino JM, Perera R, Meats E GP. Self-monitoring of oral anticoagulation: a systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2006;367:404–11.

91. Farsad B, Abbasinazari M, Dabagh A, Bakshandeh H. Evaluation of Time in Therapeutic Range (TTR) in Patients with Non-Valvular Atrial Fibrillation Receiving Treatment with Warfarin in Tehran , Iran : A Cross-Sectional Study. *J Clin Diagnostic Res.* 2016;10(9):FC04–6.
92. Juurlink DN. Drug interactions with warfarin: What clinicians need to know. *CMAJ.* 2007;177(4):369–71.
93. Beinema M, Brouwers JRBJ, Schalekamp T, Wilffert B. Pharmacogenetic differences between warfarin, acenocoumarol and phenprocoumon. *Thromb Haemost.* 2008;100(6):1052–7.
94. Higashi MK, Veenstra DL, Kondo LM, Wittkowsky AK, Farin FM, Rettie AE. Association Between CYP2C9 Genetic variants and anticoagulation-related outcomes during warfarin therapy. *Jama.* 2002;287(13):1690–8.
95. Limdi NA, Wadelius M, Cavallari L, Eriksson N, Crawford DC, Lee MTM, et al. Warfarin pharmacogenetics: A single VKORC1 polymorphism is predictive of dose across 3 racial groups. *Blood.* 2010;115(18):3827–34.
96. Verhoef TI, Redekop WK, Buikema MM, Schalekamp T, Van Der Meer FJM, Le Cessie S, et al. Long-term anticoagulant effects of the CYP2C9 and VKORC1 genotypes in acenocoumarol users. *J Thromb Haemost.* 2012;10(4):606–14.
97. Jiménez-Varo E, Cañadas-Garre M, Henriques CI, Pinheiro AM, Gutiérrez-Pimentel MJ, Calleja-Hernández MÁ. Pharmacogenetics role in the safety of acenocoumarol therapy. *Thromb Haemost.* 2014;112(3):522–36.
98. Ciccacci C, Rufini S, Politi C, Novelli G, Forte V, Borgiani P. Could MicroRNA polymorphisms influence warfarin dosing? A pharmacogenetics study on mir133 genes. *Thromb Res.* 2015;136(2):367–70.
99. Rad HK, Mazaheri M, Firozabadi AD. Relative expression of PBMC microRNA-133a analysis in patients receiving warfarin after mechanical heart valve replacement. *Avicenna J Med Biotechnol.* 2018;10(1):29–33.
100. Tang XY, Zhang J, Peng J, Tan SL, Zhang W, Song GB, et al. The association between GGCX, miR-133 genetic polymorphisms and warfarin stable dosage in Han Chinese patients with mechanical heart valve replacement. *J Clin Pharm Ther.* 2017;42(4):438–45.
101. Pirmohamed M, Burnside G, Eriksson N, Jorgensen AL, Toh CH, Nicholson T, et al. A randomized trial of genotype-guided dosing of warfarin. *N Engl J Med.* 2013;369(24):2294–303.
102. Anderson JL, Horne BD, Stevens SM, Woller SC, Samuelson KM, Mansfield JW, et al. A randomized and clinical effectiveness trial comparing two pharmacogenetic algorithms and standard care for individualizing warfarin dosing (CoumaGen-II). *Circulation.* 2012;125(16):1997–2005.
103. Kimmel SE, French B, Kasner SE, Johnson JA, Anderson JL, Gage BF, et al. A pharmacogenetic versus a clinical algorithm for warfarin dosing. *N Engl J Med.* 2013;369(24):2283–93.
104. Eriksson N, Wadelius M. Prediction of warfarin dose: Why, when and how? *Pharmacogenomics.* 2012;13(4):429–40.

105. Apostolakis S, Sullivan RM, Olshansky B, Lip GYH. Factors Affecting Quality of Anticoagulation Control Among Patients With Atrial Fibrillation on Warfarin. The SAME-TT2R2 Score. *Chest*. 2013;144(5):1555–63.
106. Olshansky B, Rosenfeld LE, Warner AL, Solomon AJ, O’Neill G, Sharma A, et al. The Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) study. *J Am Coll Cardiol*. 2004 Apr;43(7):1201–8.
107. Ruiz-Ortiz M, Bertomeu V, Cequier Á, Marín F, Anguita M. Validation of the SAME-TT2R2 score in a nationwide population of nonvalvular atrial fibrillation patients on vitamin K antagonists. *Thromb Haemost*. 2015;114(4):695–701.
108. Lin KJ, Singer DE, Glynn RJ, Blackley S, Zhou L, Liu J, et al. Prediction score for anticoagulation control quality among older adults. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(10):1–15.
109. Benezet-Mazuecos J, Marín F, Cinza-Sanjurjo S, Ruiz MA, Rivera-Caravaca JM, Unzueta I, et al. ICUSI questionnaire validation. Quality of anticoagulation in patients with atrial fibrillation treated with vitamin K antagonists. *REC CardioClinics*. 2019;54(3):165–72.
110. Hsu JC, Maddox TM, Kennedy KF, Katz DF, Marzec LN, Lubitz SA, et al. Oral Anticoagulant Therapy Prescription in Patients With Atrial Fibrillation Across the Spectrum of Stroke Risk: Insights From the NCDR PINNACLE Registry. *JAMA Cardiol*. 2016;1(1):55–62.
111. OMS. Obesidad y sobrepeso [Internet]. 2020. Available from: <https://www.who.int/features/factfiles/obesity/facts/es/>
112. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social [Internet]. 2007. Available from: <https://www.mscbs.gob.es/campannas/campanas07/alcoholmenores9.htm>
113. American Diabetes Association. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of medical care in diabetes 2019. *Diabetes Care*. 2019;42(January):S13–28.
114. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie R. A new method of classifying prognostic in longitudinal studies: development and validation. Vol. 40, *Journal of Chronic Diseases*. 1987. p. 373–83.
115. Morisky DE, Green LW, LD. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care*. 1986;24(1):67–74.
116. National Human Genome Research Institute. [Internet]. 2020. Available from: <https://www.genome.gov/es/genetics-glossary>
117. Edwards AWF. G. H. Hardy (1908) and Hardy–Weinberg Equilibrium. *Genetics*. 2008;179:11443–1150.
118. Court MH. Calculadora del equilibrio de Hardy-Weinberg. Court lab - HW calculator- important.xls - www.researchgate.net › post › attachment › download.
119. Zoni-Berisso M, Lercari F, Carazza T DS. Epidemiology of atrial fibrillation. *Clin Epidemiol*. 2014;6:213–20.
120. Nalliah CJ, Sanders P, Kottkamp H, Kalman JM. The role of obesity in atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2016;37(20):1565–72.

121. Esteve Pastor.MA, Proietti. M, Rivera Caravaca. JM M et al. Relación entre el índice de Charlson y el riesgo de eventos adversos en los pacientes con fibrilación auricular: subanálisis de los datos en vida real del registro FANTASIIA. *Rev Esp Cardiol.* 2018;71(Supl 1):94–5.
122. 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;127(11):1083–8.
123. Roldán V, Cancio S, Gálvez J, Valdés M, Vicente V, Marín F, et al. The SAME-TT2R2 Score Predicts Poor Anticoagulation Control in AF Patients: A Prospective “Real-world” Inception Cohort Study. *Am J Med.* 2015;128(11):1237–43.
124. Abumuaileq RRY, Abu-Assi E, Raposeiras-Roubin S, Lopez-Lopez A, Redondo-Dieguez A, Alvarez-Iglesias D, et al. Evaluation of SAME-TT2R2 risk score for predicting the quality of anticoagulation control in a real-world cohort of patients with non-valvular atrial fibrillation on vitamin-K antagonists. *Europace.* 2015;17(5):711–7.
125. Lobos-Bejarano JM, Barrios V, Polo-García J, Escobar C, Vargas-Ortega D, Marín-Montañés N, et al. Evaluation of SAME-TT2R2 score and other clinical factors influencing the quality of anticoagulation therapy in non-valvular atrial fibrillation: A nationwide study in Spain. *Curr Med Res Opin.* 2016;32(7):1201-7.
126. Morgan CL, McEwan P, Tukiendorf A, Robinson PA, Clemens A, Plumb JM. Warfarin treatment in patients with atrial fibrillation: Observing outcomes associated with varying levels of INR control. *Thromb Res.* 2009;124(1):37–41.
127. Smith GCS, Seaman SR, Wood AM, Royston P, White IR. Correcting for optimistic prediction in small data sets. *Am J Epidemiol.* 2014;180(3):318–24.
128. Lip GYH, Haguenoer K, Saint-Etienne C, Fauchier L. Relationship of the SAME-TT2R2score to poor-quality anticoagulation, stroke, clinically relevant bleeding, and mortality in patients with atrial fibrillation. *Chest.* 2014;146(3):719–26.
129. Skov J, Bladbjerg EM, Bor MV, Gram J. SAMETT2R2does not predict time in therapeutic range of the international normalized ratio in patients attending a high-quality anticoagulation clinic. *Chest.* 2014;145(1):187–8.
130. Poli D, Antonucci E, Testa S, Lip GYH. A prospective validation of the SAME-TT2R2 score: How to identify atrial fibrillation patients who will have good anticoagulation control on warfarin. *Intern Emerg Med.* 2014;9(4):443–7.
131. Bernaitis N, Ching CK, Chen L, Hon JS, Teo SC, Davey AK, et al. The Sex, Age, Medical History, Treatment, Tobacco Use, Race Risk (SAME TT2R2) Score Predicts Warfarin Control in a Singaporean Population. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2017;26(1):64–9.
132. Chan PH, Hai JJ, Chan EW, Li WH, Tse HF, Ian C, et al. Use of the SAME-TT 2 R 2 Score to Predict Good Anticoagulation Control with Warfarin in Chinese Patients with Atrial Fibrillation: Relationship to Ischemic Stroke Incidence. *PLoS One.* 2016;3:1–9.

133. Gorzelak-pabis P, Zyzak S, Krewko Ł, Broncel M. Assessment of the mean time in the therapeutic INR range and the SAME-TT 2 R 2 score in patients with atrial fibrillation and cognitive impairment. *Pol Arch Med Wewn.* 2016;126(7–8):494–501.
134. Szymanski FM, Lip GYH, Filipiak KJ, Platek AE, Karpinski G. Usefulness of the SAME-TT 2 R 2 score to predict anticoagulation control on VKA in patients with atrial fibrillation and obstructive sleep apnea ☆. *Int J Cardiol.* 2016;204:200–5.
135. Proietti M, Lane DA, Lip GYH. Relation of the SAME-TT 2 R 2 score to quality of anticoagulation control and thromboembolic events in atrial fibrillation patients: Observations from the SPORTIF trials. *Int J Cardiol.* 2016;216:168–72.
136. Pivatto-Júnior F, Scheffel RS, Ries L, Wolkind RR, Marobin R, Barkan S, et al. Original Article SAME-TT 2 R 2 Score in the Outpatient Anticoagulation Clinic to Predict Time in Therapeutic Range and Adverse Events. *Arq Bras Cardiol.* 2017;108(4):290–6.
137. Committee ES, Investigators SIII. Stroke prevention with the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation (sportif iii): randomised controlled trial. *ACC Curr J Rev.* 2004;13(3):63.
138. Garcia-Perez A, Leiva-Fernandez F, Martos-Crespo F, Garcia-Ruiz A, Prados-Torres D, Alarcon F. ¿Cómo diagnosticar el cumplimiento terapéutico en atención primaria? *Med Fam.* 2000;1(1):13–9.
139. Fauchier L, Poli D, Olshansky B. The SAME-TT2R2 score and quality of anticoagulation in AF: Can we predict which patient benefits from anticoagulation? *Thromb Haemost.* 2015;114(4):657–9.
140. Bryk AH, Plens K, Undas A. Prediction of unstable anticoagulation with acenocoumarol versus warfarin in atrial fibrillation. *Cardiol J.* 2017;24(5):477–83.
141. FM Szymanski, GY Lip, K Filipiak AP et al. Usefulness of the SAME-TT2R2 score to predict anticoagulation control on VKA in patients with atrial fibrillation and obstructive sleep apnea. *Curr Med Res Opin.* 2016;32(7):1201–7.
142. Violi F, Lip GYH, Pignatelli P, Pastori D. Interaction between dietary Vitamin K intake and anticoagulation by Vitamin K antagonists: is it really true?: A systematic review. *Med (United States).* 2016;95(10):1–7.
143. Sconce E, Khan T, Mason J, Noble F, Wynne H, Kamali F. Patients with unstable control have a poorer dietary intake of vitamin K compared to patients with stable control of anitcoagulation. *Thromb Haemost.* 2005;93:872–5.
144. Rombouts EK, Rosendaal FR, Van Der Meer FJM. Daily vitamin K supplementation improves anticoagulant stability. *J Thromb Haemost.* 2007;5(10):2043–8.

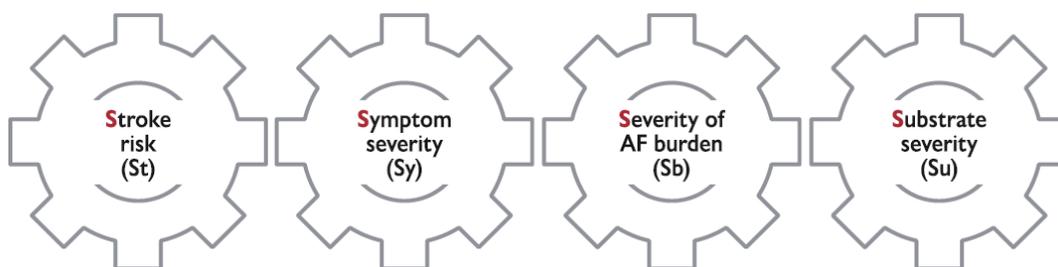
145. Ferland G, Chahine S, Presse N, Dube P, Nigam A, Blostein M. Increasing Dietary Vitamin K Intake Stabilizes Anticoagulation Therapy in Warfarin-Treated Patients with a History of Instability: A 24-week Randomized Controlled Trial (OR36-04-19). *Curr Dev Nutr.* 2019;3(suppl 1):1146.
146. Anguita-Sánchez M. En representación de los investigadores del estudio CALIFA. Insuficiencia cardiaca, fibrilación auricular no valvular y control de la anticoagulación con antagonistas de la vitamina K. *Rev Esp Cardiol.* 2016;69(1):75–85.
147. Andreu-Cayuelas J, Puche C, Caro-Martínez C. La puntuación SAME-TT2R2 no predice el tiempo en rango terapéutico tras un ingreso por insuficiencia cardiaca aguda en pacientes con fibrilación auricular. *Rev Esp Cardiol.* 2016;69(4):442–54.
148. Homma S, John L.P. Thompson, Patrick M. Pullicino, Bruce Levin, Ronald S. Freudenberger, John R. Teerlink, et al. Warfarin and Aspirin in Patients with Heart Failure and Sinus Rhythm. *N Engl J Med.* 2016;11–23.
149. Lee TC, Qian M, Lip GYH, Di Tullio MR, Graham S, Mann DL, et al. Heart Failure Severity and Quality of Warfarin Anticoagulation Control (From the WARCEF Trial). *Am J Cardiol.* 2018;122(5):821–7.
150. Wu JR, Moser DK, Chung ML, Lennie TA. Predictors of Medication Adherence Using a Multidimensional Adherence Model in Patients With Heart Failure. *J Card Fail.* 2008;14(7):603–14.
151. Senoo K, Lip GYH. Body Mass Index and Adverse Outcomes in Elderly Patients with Atrial Fibrillation. *Stroke.* 2016;47(2):523–6.
152. Wallace JL, Reaves AB, Tolley EA, Sands CW, Self TH. Comparison of initial warfarin response in obese patients versus non-obese patients. *J Thromb Thrombolysis.* 2013;36:96–101.
153. Mueller JA, Patel T, Halawa A, Dumitrascu A, Dawson NL. Warfarin Dosing and Body Mass Index. *Ann Pharmacother.* 2014;48(5):584–8.
154. Graves KK, Edholm K, Johnson SA. Use of Oral Anticoagulants in Obese Patients. *JSM Atheroscler.* 2017;2(4):1–8.
155. Schein JR, White CM, Nelson WW, Kluger J, Mearns ES, Coleman CI. Vitamin K antagonist use: Evidence of the difficulty of achieving and maintaining target INR range and subsequent consequences. *Thromb J.* 2016;14(1):1–10.
156. Tse G, Ka L, Tse G, Gong M, Li G, Wong SH, et al. Genotype-guided warfarin dosing vs . conventional dosing strategies : a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Clin Pharmacol.* 2018;84(October 2017):1868–82.
157. Kheiri B, Abdalla A, Haykal T, Osman M, Ahmed S, Hassan M, et al. Meta-Analysis of Genotype-Guided Versus Standard Dosing of Vitamin K Antagonists. *Am J Cardiol.* 2018;121(7):879–87.

158. EMA/281371/2013. Guideline on key aspects for the use of pharmacogenomic methodologies in the pharmacovigilance evaluation of medicinal products Guideline on key aspects for the use of pharmacogenomic methodologies in the pharmacovigilance evaluation of medicinal products. Ema/281371/2013. 2014;44(January):1–18.
159. FDA. FDA Approves Updated Warfarin (Coumadin) Prescribing information: New genetic information may help providers improve initial dosing estimates of the anticoagulant for individual patient. 2009; Available from: <http://www.fda.gov/bbs/topics/NEWS/%0A2007/NEW01684.html>
160. Bristol-Myers-Squibb. Warfarin Full Prescribing Information. FDA drug labeling [Internet]. 2011;1–36. Available from: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/009218s1071bl.pdf
161. Johnson JA, Caudle KE, Gong L, Whirl-Carrillo M, Stein CM, Scott SA, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for Pharmacogenetics-Guided Warfarin Dosing: 2017 Update. *Clin Pharmacol Ther.* 2017;102(3):397–404.
162. Cerezo-Manchado JJ, Rosafalco M, Antón AI, Perez-Andreu V, Garcia-Barberá N, Martínez AB, et al. Creating a genotype-based dosing algorithm for acenocoumarol steady dose. *Thromb Haemost.* 2013;109(1):146–53.
163. Gage BF, Eby C, Johnson JA, Deych E, Rieder MJ, Ridker PM, et al. Use of pharmacogenetic and clinical factors to predict the therapeutic dose of warfarin. *Clin Pharmacol Ther.* 2008;84(3):326–31.
164. Zambon C, Pengo V, Padrini R, Basso D, Schiavon S, Fogar P, et al. R eseaRch a R ticle algorithm for warfarin dosing : an Italian retrospective study R eseaRch a R ticle. *Pharmacogenomics.* 2011;12:15–25.
165. Tong HY, Dávila-fajardo CL, Borobia AM. A New Pharmacogenetic Algorithm to Predict the Most Appropriate Dosage of Acenocoumarol for Stable Anticoagulation in a Mixed Spanish Population. *PLoS One.* 2016;11(3):11–21.
166. Liu J, Wang N, Qin L, Liu J, Xi S, Wang X, et al. Integrating genotypes in the SAMe-TT2R2score for the prediction of anticoagulation control in Chinese patients with atrial fibrillation on warfarin. *Int J Cardiol.* 2017;241(2017):358–63.
167. Azoulay L, Aniello SD, Simon TA, Renoux C, Suissa S. Initiation of warfarin in patients with atrial fibrillation : early effects on ischaemic strokes. *Eur Heart J.* 2014;35:1881–7.
168. Shomron N. MicroRNAs and pharmacogenomics. *Pharmacogenomics.* 2010;11(5):629–32.
169. Jorgensen AL, Prince C, Fitzgerald G, Hanson A, Downing J, Reynolds J, et al. Implementation of genotype-guided dosing of warfarin with point-of-care genetic testing in three UK clinics: A matched cohort study. *BMC Med.* 2019;17(1):1–11.
170. Verbelen M, Weale ME, Lewis CM. Cost-effectiveness of pharmacogenetic-guided treatment: Are we there yet? *Pharmacogenomics J.* 2017;17(5):395–402.

171. Burn J, Pirmohamed M. Direct oral anticoagulants versus warfarin: is new always better than the old? *Openheart*. 2018;5:e000712:1–5.
172. Amado Rivero Santana, Lilisbeth Perestelo Pérez et al. Efectividad, seguridad y coste-efectividad de los anticoagulantes orales de acción directa. Informe de evaluación de tecnologías sanitarias elaborado por el Servicio de Evaluación de la Dirección del Servicio Canario de la Salud a petición de la Dirección. 2017.

8. ANEXOS

Anexo I. Escala 4S-AF. Caracterización estructurada de la fibrilación auricular.



	Riesgo de ACV	Gravedad de los síntomas	Carga de FA	Gravedad del sustrato
Descripción	Riesgo bajo de ACV -Si -No	-Asintomático/ síntomas leves -Moderados -Graves	-Cese espontáneo de la FA -Duración de FA y densidad de los episodios por unidad de tiempo	-Comorbilidades/ factores de riesgo cardiovascular -Alteraciones auriculares estructurales (dilatación auricular, disfunción, fibrosis)
Herramientas comunes de valoración	Escala CHA₂DS₂-VASc	Escala de sintomatología EHRA Cuestionarios de calidad de vida (QoL)	Patrón temporal de la FA: paroxística, persistente, persistente de larga duración, permanente. Carga total de FA (tiempo total en FA durante monitorización, episodio más prolongado, número de episodios)	Valoración clínica: escalas de riesgo de incidencia y progresión de FA. Imagen: ecocardiografía transtorácica, ecocardiografía transesofágica, tomografía axial computarizada, resonancia magnética. Biomarcadores

FA: fibrilación auricular, ACV: accidente cerebrovascular, QoL: quality of life, EHRA: European Heart Rhythm Association. CHA₂DS₂-VASc [insuficiencia cardíaca/disfunción ventricular, HTA, Edad > 75 años, Diabetes mellitus, ICTUS/AIT/tromboembolismo, enfermedad vascular (IAM, enfermedad arterial periférica o placa aortica), edad entre 65-74, sexo femenino]. Adaptado de Hindricks. G et al. ESC guidelines 2020. *European Heart Journal*. (2020)00,1-125.

Anexo II. Escala CHA₂DS₂-VASc

	Factor de riesgo	Puntos
C	Insuficiencia cardiaca/disfunción ventricular/ miocardiopatía hipertrófica	1
H	Hipertensión arterial	1
A₂	Edad ≥ 75 años	2
D	Diabetes mellitus	1
S₂	Ictus/Accidente isquémico transitorio/tromboembolismo	2
V	Enfermedad vascular (infarto agudo de miocardio, enfermedad arterial periférica o placa aortica)	1
A	Edad entre 65-74	1
Sc	Sexo femenino	1

Lip et al. Chest 2010; 137(2):263–272

Anexo III. Escala HAS-BLED

	Factor de riesgo	Puntos
H	Hipertensión arterial	1
A	Alteración de función renal o hepática (un punto cada uno)	1 o 2
S	Ictus	1
B	Sangrado	1
L	INR lábil	1
E	Edad > 65 años	1
D	Fármacos (Antiagregantes o antiinflamatorios no esteroideos) o alcohol (un punto cada uno)	1 o 2

Pisters et al. Chest. 2010;138(5):1093–100.

Anexo IV. Tasa de eventos según categoría CHA₂DS₂-VAS_C y HAS-BLED.

CHA ₂ DS ₂ -VAS _C		HAS-BLED	
Puntuación	Tasa de eventos tromboembólicos /año.	Puntuación	Tasa de eventos hemorrágicos / año.
0	0	0	0.59 - 1.13
1	0.6 - 1.3	1	1.02 - 1.51
2	1.6 - 2.2	2	1.88 - 3.20
3	3.2 - 3.9	3	3.74 - 19.51
4	1.9 - 4.0	4	8.70 - 21.43
5	3.2 - 6.7		
6	3.6 - 9.8		
7	8.0 - 9.6		
8	6.7 - 11.1		
9	>15.2		

Sulzgruber et al. European Heart Journal - Cardiovascular Pharmacotherapy (2019)5, 171-180

Anexo V. Tipos de bebidas alcohólicas y su equivalencia en Unidades de bebida estándar (UBE). En España 1 UBE= 10 gr de alcohol puro

Tipo de bebida	Volumen	Número de UBE
Vino	1 vaso (100cc)	1
	1 litro	10
Cerveza	1 caña (200cc)	1
	1 litro	5
Copas	1 carajillo (25cc)	1
	1 copa (50cc)	2
	1 combinado (50cc)	2
	1 litro	40
Generosos	1 copa (50cc)	1
	1 vermut (100cc)	2
	1 litro	20

Extraído de: <https://www.msbs.gob.es>. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social.

Anexo VI. Índice de Comorbilidad de Charlson

Infarto de miocardio: debe existir evidencia en la historia clínica de que el paciente fue hospitalizado por ello, o bien evidencias de que existieron cambios en enzimas y/o en ECG	1
Insuficiencia cardíaca: debe existir historia de disnea de esfuerzos y/o signos de insuficiencia cardíaca en la exploración física que respondieron favorablemente al tratamiento con digital, diuréticos o vasodilatadores. Los pacientes que estén tomando estos tratamientos, pero no podamos constatar que hubo mejoría clínica de los síntomas y/o signos, no se incluirán como tales	1
Enfermedad arterial periférica: incluye claudicación intermitente, intervenidos de by-pass arterial periférico, isquemia arterial aguda y aquellos con aneurisma de la aorta (torácica o abdominal) de > 6 cm de diámetro	1
Enfermedad cerebrovascular: pacientes con AVC con mínimas secuelas o AVC transitorio	1
Demencia: pacientes con evidencia en la historia clínica de deterioro cognitivo crónico	1
Enfermedad respiratoria crónica: debe existir evidencia en la historia clínica, en la exploración física y en exploración complementaria de cualquier enfermedad respiratoria crónica, incluyendo EPOC y asma	1
Enfermedad del tejido conectivo: incluye lupus, polimiositis, enfermedad mixta, polimialgia reumática, arteritis cel. gigantes y artritis reumatoide	1
Úlcera gastroduodenal: incluye a aquellos que han recibido tratamiento por un úlcus y aquellos que tuvieron sangrado por úlceras	1
Hepatopatía crónica leve: sin evidencia de hipertensión portal, incluye pacientes con hepatitis crónica 1	1
Diabetes: incluye los tratados con insulina o hipoglicemiantes, pero sin complicaciones tardías, no se incluirán los tratados únicamente con dieta	1
Hemiplejia: evidencia de hemiplejia o paraplejia como consecuencia de un AVC u otra condición	2
Insuficiencia renal crónica moderada/severa: incluye pacientes en diálisis, o bien con creatininas > 3 mg/dl objetivadas de forma repetida y mantenida	2
Diabetes con lesión en órganos diana: evidencia de retinopatía, neuropatía o nefropatía, se incluyen también antecedentes de cetoacidosis o descompensación hiperosmolar	2
Tumor o neoplasia sólida: incluye pacientes con cáncer, pero sin metástasis documentadas	2
Leucemia: incluye leucemia mieloide crónica, leucemia linfática crónica, policitemia vera, otras leucemias crónicas y todas las leucemias agudas	2
Linfoma: incluye todos los linfomas, Waldstrom y mieloma	2
Hepatopatía crónica moderada/severa: con evidencia de hipertensión portal (ascitis, varices esofágicas o encefalopatía)	3
Tumor o neoplasia sólida con metástasis	6
Sida definido: no incluye portadores asintomáticos	6

Se considera ausencia de comorbilidad: 0-1 puntos, comorbilidad baja: 2 puntos y alta > 3 puntos. Permite la predicción de mortalidad en seguimientos cortos (< 3 años); índice de 0 (12% mortalidad/año), índice 1-2: (26%), índice 3-4: (52%), índice > 5: (85%).

ME Charlson et al. Journal of Chronic Diseases. 1987. (40): 373-383

Anexo VII. Hoja de información al paciente y consentimiento informado.**INFORMACIÓN AL PACIENTE****Título del Proyecto:**

“Evaluación del rendimiento de un modelo clínico-genético en la estimación del tiempo en rango terapéutico de pacientes con fibrilación auricular no valvular tratados con acenocumarol.”

Código del estudio: EO-14/31

Promotor: Juan Antonio Castillo

Investigadores: Luciano Consuegra, Samantha Wasniewski

Centro: Hospital General Universitario Santa Lucía

Servicio: Cardiología

Nos dirigimos a usted para informarle sobre un proyecto de investigación en el que se le invita a participar. Nuestra intención es que usted reciba la información correcta y suficiente para que pueda decidir si acepta o no participar en este estudio. Para ello lea esta hoja informativa con atención y nosotros le aclararemos las dudas que le puedan surgir. Además, puede consultar con las personas que considere oportuno.

Debe saber que su participación en este estudio es voluntaria y que puede decidir no participar. Si decide participar, puede cambiar su decisión y retirar el consentimiento en cualquier momento, sin que por ello se altere la relación con su médico ni se produzca perjuicio alguno en su atención sanitaria.

Información

Usted ha sido seleccionado para participar en este estudio porque tiene una arritmia llamada fibrilación auricular. Esta arritmia se asocia a mayor riesgo de formación de coágulos en el corazón que pueden llevar a complicaciones como infartos cerebrales. Para impedir la formación de coágulos, usted está tomando tratamiento anticoagulante llamado *Sintrom* (Acenocumarol) y acude a controles periódicos del INR para ajustar la dosis. Se ha visto que existen muchos factores tanto clínicos como

genéticos que influyen en respuesta al tratamiento anticoagulante con *Sintrom*. En este estudio queremos identificar dichas características clínicas y genéticas para que nos ayuden en el manejo del tratamiento anticoagulante.

Para ello debe autorizarnos a extraer una analítica sanguínea con el fin de realizar el estudio genético (solo se analizarán determinados genes que influyen en la respuesta a la anticoagulación) y a recoger los antecedentes médicos de su historia clínica. En caso de no disponer de información actualizada sobre su caso en la historia digital de nuestro hospital, sería sometido a una entrevista telefónica para recabar la información necesaria. El equipo de investigación no compartirá la identidad de los pacientes que participen en la investigación. La información extraída de su historia clínica será tratada de forma confidencial y no irá unida a su nombre, sino a un código numérico que solo podrán identificar los investigadores. Dispone de información completa sobre el manejo de su muestra de sangre en el documento del Biobanco de Murcia que le proporcionamos a continuación.

La analítica sanguínea será extraída mediante punción venosa periférica por personal de enfermería cualificado. Se trata de una técnica sencilla y mínimamente invasiva, que habitualmente no tiene complicaciones importantes. Eventualmente puede desencadenar sensación de mareo o síncope. La punción puede provocar un hematoma bajo la piel. De forma excepcional puede producirse un sangrado excesivo o una infección en el punto de punción.

Al tratarse de un estudio observacional, no supondrá cambios en el tratamiento ni atención por su Cardiólogo habitual. Finalmente, su inclusión en este estudio no le supondrá ningún gasto adicional y tampoco recibirá ningún tipo de compensación económica derivada de la participación en el mismo.

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Título del Proyecto:

“Evaluación del rendimiento de un modelo clínico-genético en la estimación del tiempo en rango terapéutico de pacientes con fibrilación auricular no valvular tratados con acenocumarol.”

Código del estudio: EO-14/31

Yo, _____ he sido informado por el Dr. _____, colaborador del proyecto de investigación arriba mencionado, y declaro que:

- He leído la hoja de información que se me ha entregado
- He podido hacer preguntas sobre el estudio
- He recibido respuestas satisfactorias a mis preguntas
- He recibido suficiente información sobre el estudio

Comprendo que mi participación es voluntaria

Comprendo que todos mis datos serán tratados confidencialmente

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

- Cuando quiera
- Sin tener que dar explicaciones
- Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos

Recibiré una copia firmada y fechada de este documento de consentimiento informado
Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

Firma del paciente:

Firma del Investigador:

Fecha:

Fecha:

Anexo VIII. Información al paciente del Biobanco de la Región de Murcia



DOCUMENTO DE INFORMACIÓN AL DONANTE (v.3)

UTILIZACIÓN DE DATOS CLÍNICOS Y MATERIAL BIOLÓGICO EXCEDENTE DEL PROCESO ASISTENCIAL PARA INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA Y SU CONSERVACIÓN EN UN BIOBANCO.

En el *Hospital General Universitario Santa Lucía*, igual que en la mayoría de hospitales, además de la asistencia a los pacientes, se realiza investigación biomédica. La finalidad de esta investigación es progresar en el conocimiento de las enfermedades y en su prevención, diagnóstico, pronóstico y tratamiento. Esta investigación biomédica requiere recoger datos clínicos y muestras biológicas de pacientes y donantes sanos para analizarlos y obtener conclusiones con el objetivo de conocer mejor las enfermedades y avanzar su diagnóstico y/o tratamiento.

Las muestras y datos clínicos obtenidos para el diagnóstico o control de las enfermedades, una vez utilizadas con esta finalidad, resultan también útiles y necesarias para la investigación. De hecho, muchos de los avances científicos obtenidos en los últimos años en medicina son fruto de este tipo de estudios

Solicitamos su autorización para incorporar al *Biobanc-Mur Nodo 2 del Hospital General Universitario Santa Lucía* el material biológico sobrante de las pruebas que, como parte del actual proceso asistencial, se le han realizado o se le van a realizar en este centro, con el fin de que puedan ser utilizadas en investigación biomédica.

Siguiendo lo establecido por la Ley 14/2007, de Investigación Biomédica, la Ley Orgánica 15/1999, de Protección de Datos Personales, y sus normas de desarrollo, le solicitamos que lea detenidamente este documento de información y el consentimiento informado que se le adjunta al final para su firma, si está de acuerdo en participar en esta propuesta

¿Qué es un biobanco?: Institución para favorecer la investigación y la salud.

Un biobanco es una institución, regulada por leyes específicas, que facilita la investigación biomédica, es decir, aquella dirigida a promover la salud de las personas.

Las muestras incluidas en un biobanco pueden ser cedidas para investigación en Medicina, siempre bajo la supervisión de un comité científico y otro de ética. Las muestras se cederán generalmente sin información personal asociada, aunque a veces podrá ser necesario el acceso a la historia clínica o al resultado de otras pruebas para completar la investigación.

La investigación biomédica es, hoy en día, un fenómeno global por lo que ocasionalmente estas muestras podrán ser cedidas a grupos de investigación fuera de España, siempre que se cumplan los requisitos de la legislación española y lo aprueben los correspondientes comités.

Muestras biológicas e información asociada: En ningún caso se le practicarán más pruebas de las imprescindibles para su adecuada atención médica.

Se guardará y dispondrá del material biológico sobrante que se le extraiga durante el proceso asistencial (muestras de sangre, líquidos biológicos y/o tejidos), sin que este hecho le cause molestias adicionales. La donación de muestras excedentes de este proceso asistencial no impedirá que usted o su familia puedan usarlas, cuando sea necesario por motivos de salud, siempre que estén disponibles. Las muestras y la información asociada a las mismas se custodiarán y/o guardarán en el Biobanco *Biobanc-Mur Nodo 2 del Hospital General Universitario Santa Lucía* hasta su extinción. Este Biobanco forma parte de la Plataforma Red Nacional de Biobancos, como nodo de dicha Plataforma del Instituto de Salud Carlos III con la referencia *PT13/0010/0018*, y esta registrado en el Registro Nacional de Biobancos con número de referencia *B.0000859*.

Este biobanco acoge colecciones organizadas de muestras biológicas e información asociada en las condiciones y garantías de calidad y seguridad que exige la legislación anteriormente referida y los códigos de conducta aprobados





BIOBANC-MUR
Biobanco en Red de la Región de Murcia



por los Comités de Ética. Dichas muestras y su información asociada quedan disponibles para aquellos investigadores que lo soliciten al biobanco.

Cualquier estudio de investigación para el que se solicite la utilización de estos datos o muestras deberá disponer siempre de la aprobación del Comité de Ética de la Investigación (CEI) competente, que velará para que los investigadores desarrollen sus estudios siguiendo siempre las más estrictas normas éticas y legales. Además, el Comité Científico del biobanco garantizará que los proyectos sean de excelencia científica.

A partir de las muestras donadas, en los casos en que la investigación lo requiera, se realizarán estudios genéticos, y a partir de ellos se puede obtener información acerca de su salud y la de sus familiares. Siempre se actuará velando por la protección de esta información (ver apartado de protección de datos y confidencialidad).

Por este consentimiento, los responsables del Biobanco del Hospital podrán consultar su historial clínico, solamente en el caso de que ello sea imprescindible para la realización del proyecto para el que se soliciten las muestras y previa autorización por parte del Comité de Ética correspondiente.

En caso de ser necesaria alguna muestra adicional, la institución sanitaria se podría poner en contacto con usted para solicitarle nuevamente su colaboración. En este caso se le informará de los motivos y se le solicitará de nuevo su consentimiento.

Protección de datos y confidencialidad: Las muestras se conservarán codificadas.

Los datos personales que se recojan serán obtenidos, tratados y almacenados cumpliendo en todo momento el deber de secreto, de acuerdo con la legislación vigente en materia de protección de datos de carácter personal.

La identificación de las muestras biológicas del Biobanco será sometida a un proceso de codificación. A cada muestra se le asigna un código de identificación, que será el utilizado por los investigadores. Únicamente el personal autorizado por el biobanco podrá relacionar su identidad con los citados códigos. Mediante este proceso los investigadores que soliciten muestras al biobanco no podrán conocer ningún dato que revele su identidad. Asimismo, aunque los resultados obtenidos de la investigación realizada con sus muestras se publiquen en revistas científicas, su identidad no será facilitada. En aquellos estudios en los que no se prevean resultados potencialmente útiles para su salud, y de acuerdo con el correspondiente Comité de Ética, las muestras y datos podrán ser anonimizados, es decir, no habrá ninguna posibilidad de volver a asociar la muestra con su identidad.

Sus muestras y los datos clínicos asociados a las mismas, pasarán a formar parte del fichero del Biobanco, inscrito en la Agencia de Protección de datos.

*Responsable del fichero: Fundación para la Formación e Investigación Sanitarias de la Región de Murcia.
Dirección Postal: Calle Luis Fontes Pagan, 9-1, 30003 Murcia*

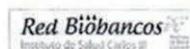
Usted podrá ejercer sus derechos de acceso, rectificación, cancelación y objeción, así como obtener información sobre el uso de sus muestras y datos asociados, dirigiéndose a:

Fundación para la Formación e Investigación Sanitarias de la Región de Murcia
Calle Luis Fontes Pagan, 9-1, 30003 Murcia
Tel.: 968359757 E-mail: atencionaldonante@ffis.es

Carácter altruista de la donación. La cesión de muestras biológicas que usted realiza al Biobanco del Hospital General Universitario Santa Lucía es gratuita.

La donación tiene por disposición legal carácter altruista, por lo que usted no obtendrá ni ahora ni en el futuro ningún beneficio económico por la misma, ni tendrá derechos sobre posibles beneficios comerciales de los descubrimientos que puedan conseguirse como resultado de la investigación biomédica. Sin embargo, los conocimientos obtenidos gracias a los estudios llevados a cabo a partir de su muestra y de muchas otras pueden ayudar al avance médico y, por ello, a otras personas.

2



Biobanc-Mur. Biobanco en Red de la Región de Murcia
Plataforma Red Nacional de Biobancos – ISCIII. Versión 3 02/06/2014



Participación voluntaria. Su negativa NO repercutirá en su asistencia médica, presente o futura

Su participación es totalmente voluntaria. Si firma el consentimiento informado, confirmará que desea participar. Puede negarse a participar o retirar su consentimiento en cualquier momento posterior a la firma sin tener que explicar los motivos y esto no repercutirá negativamente en su asistencia médica, presente o futura.

Revocación del consentimiento: si usted decide firmar este consentimiento, podrá también cancelarlo libremente.

Si en un futuro usted quisiera anular su consentimiento, sus muestras biológicas serían destruidas y los datos asociados a las mismas serían retirados del biobanco. También podría solicitar la anonimización de las muestras, en cuyo caso se eliminaría la relación entre sus datos personales (que revelan su identidad) y sus muestras biológicas y datos clínicos asociados. Los efectos de esta cancelación o anonimización no se podrían extender a la investigación que ya se hubiera llevado a cabo.

Si deseara anular su consentimiento, deberá solicitarlo por escrito al Titular del Biobanco, en la dirección anteriormente indicada.

Información sobre los resultados de la investigación: se le proporcionará información si usted desea recibirla

En el caso de que usted lo solicite expresamente, el Biobanco podrá proporcionarle información acerca de cuáles son las investigaciones en que se han utilizado sus muestras y de los resultados globales de dichas investigaciones, salvo en el caso de cancelación o anonimización.

Los métodos utilizados en investigación Biomédica suelen ser diferentes de los aprobados para la práctica clínica, por lo que no deben de ser considerados con valor clínico para usted. Sin embargo, en el caso que estas investigaciones proporcionen datos que pudieran ser clínica o genéticamente relevantes para usted e interesar a su salud o a la de su familia, le serán comunicados si así lo estima oportuno. Asimismo, podría darse el caso de obtenerse información relevante para su familia, le corresponderá a usted decidir si quiere o no comunicárselo. Si Ud. quiere que se le comunique dicha información relevante debe consignarlo en la casilla que aparece al final de este documento.

Si usted no desea recibir esta información, tenga en cuenta que la ley establece que, cuando la información obtenida sea necesaria para evitar un grave perjuicio para la salud de sus familiares biológicos, un Comité de expertos estudiará el caso y deberá decidir si es conveniente informar a los afectados o a sus representantes legales.

Por favor, pregunte al personal sanitario que le ha comunicado esta información sobre cualquier duda que pueda tener, ahora o en el futuro, en relación con este consentimiento. Asimismo, puede comentar sus dudas con su médico, quien le pondrá en contacto con el personal sanitario autorizado.

Le agradecemos su desinteresada colaboración con el avance de la ciencia y la medicina. De esta forma está usted colaborando a vencer las enfermedades y ayudar a multitud de enfermos actuales y futuros.



BIOBANC-MUR
Biobanco en Red de la Región de Murcia



CONSENTIMIENTO INFORMADO

UTILIZACIÓN DE DATOS CLÍNICOS Y MATERIAL BIOLÓGICO EXCEDENTE DEL PROCESO ASISTENCIAL PARA INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA Y SU CONSERVACIÓN EN UN BIOBANCO

Nombre y Apellidos (donante)..... NHC: <p style="text-align: center; color: gray; font-size: small;">Código Identificador Paciente</p> Edad: Sexo: DNI:.....	Persona del centro que informa DNI:.....
--	--

Si ha comprendido la información que se le ha proporcionado, ha resuelto cualquier duda que pudiese tener y decide colaborar con *Biobanc-Mur Nodo 2* en los términos antes explicados, por favor, lea, complete y firme a continuación esta hoja

El abajo firmante autoriza al *Hospital General Universitario Santa Lucía* a que el material biológico sobrante de las pruebas que se le han realizado o se le van a realizar como parte del actual proceso asistencial sean incorporadas en el *Biobanco Biobanc-Mur Nodo 2*, y que sea cedido desde el mismo con la finalidad de llevar a cabo proyectos de investigación biomédica, siempre que éstos cuenten con la obligada aprobación del Comité de Ética de Investigación competente. Esta autorización la concede tras haber sido informado verbalmente y haber leído la información adjunta.

Confirmando que:

1. Autoriza al *Hospital General Universitario Santa Lucía* a que el material biológico sobrante de las pruebas que se le han realizado o se le van a realizar como parte del actual proceso asistencial sean incorporadas en el *Biobanc-Mur Nodo 2*, y que sea cedido desde el mismo con la finalidad de llevar a cabo proyectos de investigación biomédica, siempre que éstos cuenten con la obligada aprobación del Comité de Ética de Investigación competente. Esta autorización la concede tras haber sido informado verbalmente y haber leído la información adjunta.

SI NO

2. Desea que se le comunique la información derivada de la investigación que realmente sea relevante y aplicable para su salud o la de su familia SI NO Teléfono o E-mail de contacto.....

3. Autoriza a ser contactado en el caso de necesitar más información o muestras biológicas adicionales

SI NO Teléfono o E-mail de contacto:

4. He expresado mi deseo de que se respeten las siguientes excepciones respecto al objetivo y métodos de las investigaciones:

.....

DONANTE	PERSONA QUE INFORMA
Firma	Firma

En....., a..... de..... de.....



BIOBANC-MUR
Biobanco en Red de la Región de Murcia



CONSENTIMIENTO INFORMADO ANTE TESTIGOS

UTILIZACIÓN DE DATOS CLÍNICOS Y MATERIAL BIOLÓGICO EXCEDENTE DEL PROCESO ASISTENCIAL PARA INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA Y SU CONSERVACIÓN EN UN BIOBANCO.

Nombre y Apellidos (donante).....		
NHC:		
<i>Propósito de identificación del donante</i>		
Edad:	Sexo:	DNI:.....

Persona del centro que informa
DNI:.....

Nombre y apellidos del testigo que firma..... DNI.....

Relación con el donante:.....

Si ha comprendido la información que se le ha proporcionado, ha resuelto cualquier duda que pudiese tener y decide colaborar con *Biobanc-Mur Nodo 2* en los términos antes explicados, por favor, lea complete y firme a continuación esta hoja

El abajo firmante confirma que el donante:

1. Autoriza al **Hospital General Universitario Santa Lucía** a que el material biológico sobrante de las pruebas que se le han realizado o se le van a realizar como parte del actual proceso asistencial sean incorporadas en el **Biobanc-Mur Nodo 2**, y que sea cedido desde el mismo con la finalidad de llevar a cabo proyectos de investigación biomédica, siempre que éstos cuenten con la obligada aprobación del Comité de Ética de Investigación competente. Esta autorización la concede tras haber sido informado verbalmente y haber leído la información adjunta.

SI NO

2. Desea que se le comunique la información derivada de la investigación que realmente sea relevante y aplicable para su salud o la de su familia SI NO Teléfono o E-mail de contacto.....

3. Autoriza a ser contactado en el caso de necesitar más información o muestras biológicas adicionales
 SI NO Teléfono o E-mail de contacto:

4. He expresado mi deseo de que se respeten las siguientes excepciones respecto al objetivo y métodos de las investigaciones:

.....

5. Me autoriza a firmar en su nombre.

TESTIGO	PERSONA QUE INFORMA
Firma	Firma

En....., a..... de..... de.....





BIOBANC-MUR
Biobanco en Red de la Región de Murcia



CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA MENORES

UTILIZACIÓN DE DATOS CLÍNICOS Y MATERIAL BIOLÓGICO EXCEDENTE DEL PROCESO ASISTENCIAL PARA INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA Y SU CONSERVACIÓN EN UN BIOBANCO.

Nombre y Apellidos (donante)..... NHC: <p style="text-align: center; color: lightgrey;">Elegir la identificación Paciente</p> Edad: Sexo: DNI:.....	Persona del centro que informa DNI:.....
---	--

Nombre y apellidos del tutor legal que firma..... DNI.....

Relación con el donante:.....

Si ha comprendido la información que se le ha proporcionado, ha resuelto cualquier duda que pudiese tener y decide colaborar con *Biobanc-Mur Nodo 2* en los términos antes explicados, por favor, lea, complete y firme a continuación esta hoja

El abajo firmante autoriza al **Hospital General Universitario Santa Lucía** a que el material biológico sobrante de las pruebas que se le han realizado o se le van a realizar como parte del actual proceso asistencial sean incorporadas en el **Biobanco *Biobanc-Mur Nodo 2***, y que sea cedido desde el mismo con la finalidad de llevar a cabo proyectos de investigación biomédica, siempre que éstos cuenten con la obligada aprobación del Comité de Ética de Investigación competente. Esta autorización la concede tras haber sido informado verbalmente y haber leído la información adjunta.

El abajo firmante confirma que:

1. Se me ha informado que, llegada la mayoría de edad de mi representado, este tendrá derecho a revocar o modificar este consentimiento, para lo cual deberá estar debidamente informado. En caso de que no ejerza dicho derecho, se considerará que el actual documento de consentimiento informado sigue vigente.

SI NO

2. Desea que se le comunique la información derivada de la investigación que realmente sea relevante y aplicable para su salud o la de su familia SI NO Teléfono o E-mail de contacto.....

3. Autoriza a ser contactado en el caso de necesitar más información o muestras biológicas adicionales

SI NO Teléfono o E-mail de contacto:

4. He expresado mi deseo de que se respeten las siguientes excepciones respecto al objetivo y métodos de las investigaciones:

.....

5. Me autoriza a firmar en su nombre.

TUTOR	ASENTIMIENTO DEL MENOR CAPACITADO	PERSONA QUE INFORMA
Firma	Firma	Firma

En....., a..... de..... de.....



REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO

UTILIZACIÓN DE DATOS CLÍNICOS Y MATERIAL BIOLÓGICO EXCEDENTE DEL PROCESO ASISTENCIAL PARA INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA Y SU CONSERVACIÓN EN UN BIOBANCO.

POR EL DONANTE:

Yo, D./Dña. con DNI anulo el consentimiento prestado en fecha..... de.....de 20..... y no deseo proseguir la donación voluntaria al biobanco **Biobanc-Mur Nodo Área II**, que doy por finalizada al día de hoy.

SOLICITO ELIMINACIÓN SOLO DE LA MUESTRA.

SOLICITO ELIMINACIÓN SOLO DE MIS DATOS PERSONALES.

La muestra quedará anonimizada irreversiblemente y podrá ser utilizada en proyectos de investigación.

SOLICITO ELIMINACIÓN TOTAL DE MIS DATOS Y MUESTRAS.

Fdo.:

En.....a.....de.....de 20.....

POR EL TUTOR/REPRESENTANTE LEGAL DEL DONANTE:

Yo, D./Dña. con DNI, Como representante legal de D/Dña....., con DNI....., anulo el consentimiento prestado en fecha.....de.....de 20.....y no deseo proseguir la donación voluntaria al biobanco **Biobanc-Mur Nodo 2**, que doy por finalizada al día de hoy.

SOLICITO ELIMINACIÓN SOLO DE LA MUESTRA.

SOLICITO ELIMINACIÓN SOLO LOS DATOS PERSONALES.

La muestra quedará anonimizada irreversiblemente y podrá ser utilizada en proyectos de investigación.

SOLICITO ELIMINACIÓN TOTAL DE MIS DATOS Y MUESTRAS.

Fdo.:

En.....a.....de.....de 20.....



Solicitud de Depósito de Muestras*

<input type="checkbox"/> Muestras Para Almacenar**			A rellenar peticionario	A rellenar biobanco	
			Cod. Origen	Cod. Biobanco	
Datos minimos asociados					
Nº Historia Clínica		Fecha de Nacimiento			
Apellido 1º		Apellido 2º			
Nombre		Sexo			
Peticionario:		Ensayo Clínico:		<input type="checkbox"/> Biobanco	
Unidad/Servicio/Departamento:		Proyecto de investigación:			
		Custodia de muestras:			
		Otros: <i>(por favor especifique asociación de las muestras)</i>			
Información asociada a la muestra (por favor especifique)					
Derivado Hemático			Tejido		
<i>(Tiempo óptimo para estudios celulares; máximo 2 horas tras la extracción)</i>					
Anticoagulantes:		Fecha:		<input type="checkbox"/> Conservado al vacío <i>(conservación entre 2º-8º)</i>	
<input type="radio"/> SI <input type="radio"/> NO		Hora extracción:			
Antibióticos				<input type="checkbox"/> Intraoperatoria <i>(traslado inmediato)</i>	
<input type="radio"/> SI <input type="radio"/> NO					
Muestra Enviada:			Muestra a Almacenar:		
<input type="checkbox"/> Sangre EDTA	<input type="checkbox"/> M. Ósea (Citrato)	<input type="checkbox"/> Tejido	<input type="checkbox"/> ADN	<input type="checkbox"/> Tejido fijado	<input type="checkbox"/> Heces
<input type="checkbox"/> Sangre (Tubo Seco)	<input type="checkbox"/> M. Ósea (Paxgene)	<input type="checkbox"/> Orina	<input type="checkbox"/> ARN	<input type="checkbox"/> Tejido congelado	<input type="checkbox"/> Torunda
<input type="checkbox"/> Sangre (Citrato)	<input type="checkbox"/> M. Ósea (Heparina)	<input type="checkbox"/> Pelo	<input type="checkbox"/> ADNc	<input type="checkbox"/> Línea Celular	<input type="checkbox"/> Pelo
<input type="checkbox"/> Sangre (Paxgene)	<input type="checkbox"/> LCR	<input type="checkbox"/> Heces	<input type="checkbox"/> Suero	<input type="checkbox"/> Células	<input type="checkbox"/> LCR
<input type="checkbox"/> Sangre (Heparina)	<input type="checkbox"/> Células	<input type="checkbox"/> Torunda	<input type="checkbox"/> Plasma	<input type="checkbox"/> Proteínas	<input type="checkbox"/> Otros
<input type="checkbox"/> Médula Ósea EDTA	<input type="checkbox"/> Línea Celular	<input type="checkbox"/> Otros	<input type="checkbox"/> CMSPs	<input type="checkbox"/> Leche materna	
<input type="checkbox"/> M. Ósea (Tubo Seco)	<input type="checkbox"/> Leche materna		<input type="checkbox"/> Orina	<input type="checkbox"/> Medio Líquido	
Nº de muestra enviadas:			Nº de muestras a Almacenar:		
*No se podrán almacenar las muestras sin el Consentimiento Informado debidamente cumplimentado y firmado por el donante.					
**BIOBANC-MUR se reserva el derecho a solicitar la realización de auditorías para la comprobación del cumplimiento de este requisito.					
Comentarios					

Anexo IX. Menciones

Esta investigación ha sido publicada parcialmente en:

Wasniewski S, Consuegra-Sánchez L, Conesa-Zamora P, García de Guadiana-Romualdo L, Ramos-Ruiz P, Merelo-Nicolás M, Clavel-Ruipérez FG, Albuquerque-González B, Soria-Arcos F, Castillo-Moreno JA. Low Performance of a Clinical-Genetic Model in the Estimation of Time in Therapeutic Range in Acenocoumarol-Adherent Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation: The Quality of Anticoagulation Challenge. *Biomed Res Int.* 2018 Oct 17; 2018:8012747.

Revista internacional indexada (SCI) con Factor de impacto: 2.583 que corresponde a primer cuartil (Q1) dentro de las categorías Biochemistry, Genetics and Molecular Biology (miscellaneous) y Medicine (miscellaneous).

Anexo IX. Menciones

Esta investigación ha sido presentada parcialmente en los siguientes congresos:

E cardio. Congreso virtual Sociedad Española de Cardiología 2017.

Rendimiento diagnóstico del score SAME-TT₂R₂ en la calidad de la anticoagulación en una consulta de Cardiología. S. Wasniewski, JJ Martínez Díaz, P Ramos Ruiz, FG Clavel Ruipérez, M Merelo Nicolás, V García Molina, JA Castillo Moreno, L Consuegra Sánchez.

XIII Congreso de la Sociedad Murciana de Cardiología 2017 (La Manga, Murcia)

¿Se puede mejorar la capacidad predictiva del SAME-TT₂R₂ en la identificación de los pacientes anticoagulados peor controlados? Wasniewski. S, Merelo Nicolás. M, Martínez Díaz. JJ, Ramos Ruiz. P, Clavel Ruipérez. FG, García Gómez. J, Cascón Pérez. JD, Soria Arcos. F, Castillo Moreno. JA, Consuegra Sánchez. L

Congreso Sociedad Española de Cardiología 2017 (Madrid)

Relación entre el índice de masa corporal y el peso en el tiempo en rango terapéutico en pacientes tratados con acenocumarol. S. Wasniewski, F. G. Clavel Ruipérez, P. Conesa Zamora, P. Ramos Ruiz, M. Merelo Nicolás, F. Soria Arcos, JA. Castillo Moreno y L. Consuegra-Sánchez

Congreso Sociedad Española de Cardiología 2018 (Sevilla) Comunicación oral.

Bajo rendimiento de un modelo clínico-genético en la estimación del tiempo en rango terapéutico en pacientes con fibrilación auricular no valvular. S. Wasniewski, L. Consuegra-Sánchez, P. Conesa-Zamora, L. García de Guadiana- Romualdo, P. Ramos-Ruiz, M. Merelo- Nicolás, FG. Clavel-Ruipérez, B. Alburquerque-González, F. Soria-Arcos y J A. Castillo-Moreno.

Congreso Sociedad Española de Cardiología 2019 (Barcelona)

El tiempo en rango terapéutico: parámetro descuidado en las revisiones de pacientes anticoagulados con acenocumarol por fibrilación auricular. S. Wasniewski, M. Merelo Nicolás, P. Ramos Ruiz, FG Clavel Ruipérez, Á. Fernández Costa, Asensio Payá, AL Valcárcel Amante, JC López Clemente, JA Castillo Moreno y L. Consuegra-Sánchez.