

Albert Ariza-Solé<sup>a,\*</sup>, Cinta Llibre<sup>b</sup>, Marcos Ñato<sup>a</sup>, Eva Bernal<sup>b</sup>, Antoni Curós<sup>b</sup> y Ángel Cequier<sup>a</sup>, en nombre de los investigadores del registro Codi Infart

<sup>a</sup>Unidad Coronaria, Hospital Universitari de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

<sup>b</sup>Servicio de Cardiología, Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona, España

\* Autor para correspondencia:

Correo electrónico: [aariza@bellvitgehospital.cat](mailto:aariza@bellvitgehospital.cat)

(A. Ariza-Solé).

On-line el 30 de octubre de 2015

## BIBLIOGRAFÍA

- Gabriel R, Alonso M, Reviriego B, Muñoz J, Vega S, López I, et al. Ten-year fatal and non-fatal myocardial infarction incidence in elderly populations in Spain: the EPICARDIAN cohort study. *BMC Public Health*. 2009;9:360.
- Khandelwal D, Goel A, Kumar U, Gulati V, Narang R, Dey AB. Frailty is associated with longer hospital stay and increased mortality in hospitalized older patients. *J Nutr Health Aging*. 2012;16:732-5.
- Claessen BE, Kikkert WJ, Engstrom AE, Hoesbers LP, Damman P, Vis MM, et al. Primary percutaneous coronary intervention for ST elevation myocardial infarction in octogenarians: trends and outcomes. *Heart*. 2010;96:843-7.
- Bueno H, Betriu A, Heras M, Alonso JJ, Cequier A, García EJ, et al; TRIANA. Primary angioplasty vs. fibrinolysis in very old patients with acute myocardial infarction: TRIANA (TRatamiento del Infarto Agudo de miocardio en Ancianos) randomized trial and pooled analysis with previous studies. *Eur Heart J*. 2011;32:51-60.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2015.07.030>

## Control de la anticoagulación con warfarina o acenocumarol en España. ¿Hay diferencias?



### Control of Anticoagulation With Warfarin or Acenocoumarol in Spain. Do They Differ?

#### Sr. Editor:

Los antagonistas de la vitamina K (AVK) han demostrado ser eficaces en la prevención de complicaciones tromboembólicas en diferentes escenarios clínicos, incluida la fibrilación auricular. Sin embargo, no todos los AVK son iguales. Existen polimorfismos genéticos que afectan de manera diferente según el tipo de AVK. Así, parece que la isoenzima CYP2C9 es más importante para el aclaramiento de la warfarina que para el de acenocumarol o fenprocumón<sup>1</sup>. Aunque la warfarina es el AVK más empleado, en algunos países se utilizan acenocumarol o fenprocumón<sup>2</sup>.

En España, el AVK más empleado es el acenocumarol. Sin embargo, la mayor parte de la evidencia disponible acerca de la eficacia y la seguridad de los AVK proviene de la warfarina. Se ha asumido generalmente estos resultados para el resto de los AVK.

PAULA es un estudio transversal cuyo objetivo fue determinar el grado de control de la anticoagulación durante los 12 meses previos en pacientes con fibrilación auricular no valvular anticoagulados con AVK en atención primaria en España. El grado de control de la anticoagulación se determinó mediante el tiempo en rango terapéutico, tanto por el método directo (mal control < 60%) como por el método de Rosendaal (mal control < 65%)<sup>3</sup>.

El objetivo del presente análisis es conocer si hay diferencias en el perfil clínico, el control de la anticoagulación y los eventos tromboembólicos/hemorrágicos según el tipo de AVK. Se incluyó a 1.524 pacientes; 79 (5,2%) estaban tomando warfarina (1.127 determinaciones de razón internacional normalizada [INR]; 14,4 ± 0,12 determinaciones/paciente) y el resto, acenocumarol (94,8%). El empleo de warfarina varía según la comunidad autónoma: Cataluña (n = 201), 16,92%; Andalucía (n = 263), 9,89%; Galicia (n = 150), 6,67%; Islas Baleares (n = 33), 6,06%; Comunidad Foral de Navarra (n = 24), 4,17%; Principado de Asturias (n = 54), 3,70%; Canarias (n = 56), 3,57%; Aragón (n = 63), 1,59%; Región de Murcia (n = 53), 1,89%; Comunidad Valenciana (n = 123), 0,81%; y Cantabria (n = 11), Castilla-La Mancha (n = 72), Castilla y León (n = 58), Extremadura (n = 70), Comunidad de Madrid (n = 206) y País Vasco (n = 87), < 0,5%.

Salvo por una mayor proporción de sujetos con diabetes mellitus entre los tratados con acenocumarol, las demás características clínicas eran similares en ambos grupos (tabla 1). Con respecto al control de la anticoagulación, fue similar independientemente del tipo de AVK. El número de visitas realizadas tanto al médico de atención primaria como al especialista para el control de la anticoagulación fue similar con ambos AVK. Tampoco hubo diferencias en cuanto a la aparición de episodios tromboembólicos, hemorrágicos o cardiovasculares (tabla 2).

Los datos de este análisis indican que en España no se observan diferencias significativas en las características clínicas (salvo la diabetes mellitus), el control de la anticoagulación ni en las complicaciones tromboembólicas/hemorrágicas según el

**Tabla 1**

Características basales de los pacientes incluidos en el estudio PAULA

Variables	Acenocumarol (n = 1.445)	Warfarina (n = 79)	p
Edad (años)	76,7 ± 0,28	76,0 ± 1,1	0,15
Sexo, mujeres (%)	49,7 ± 1,7	41,3 ± 5,1	0,18
Hipertensión arterial (%)	79,8 ± 1,3	77,5 ± 4,7	0,53
Diabetes mellitus (%)	33,9 ± 1,5	18,8 ± 4,4	0,006
Antecedentes de ictus (%)	14,1 ± 1,1	10,0 ± 3,4	0,32
INR lábil previo conocido (%)	10,9 ± 1,0	13,8 ± 3,9	0,69
Antecedentes de infarto de miocardio (%)	9,6 ± 1,0	6,3 ± 2,7	0,30
Antecedentes de episodios hemorrágicos (%)	8,6 ± 0,9	6,3 ± 2,7	0,41
Antecedentes de insuficiencia renal (%)	6,5 ± 0,8	7,5 ± 3,0	0,57
Antecedentes disfunción ventricular izquierda (%)	5,9 ± 0,8	6,3 ± 2,7	0,77
Antecedentes de alcoholismo (%)	3,1 ± 0,6	6,3 ± 2,7	0,37
Antecedentes de episodios tromboembólicos (%)	3,9 ± 0,6	1,3 ± 1,3	0,20
Antecedentes de insuficiencia hepática (%)	1,9 ± 0,4	1,3 ± 1,2	0,81

INR: razón internacional normalizada.

**Tabla 2**

Control de la anticoagulación y eventos en el estudio PAULA

Variables	Acenocumarol (n = 1.445)	Warfarina (n = 79)	p
<i>Control de la anticoagulación</i>			
Tiempo en rango terapéutico (método directo) (%)	61,1 ± 0,59	64,3 ± 2,0	0,57
Tiempo en rango terapéutico (método de Rosendaal) (%)	67,9 ± 0,58	68,3 ± 2,1	0,72
Adecuado control de la anticoagulación (método directo) (%)	56,2 ± 1,6	60,0 ± 5,5	0,56
Adecuado control de la anticoagulación (método de Rosendaal) (%)	58,3 ± 1,6	60,0 ± 5,5	0,82
Número de visitas a atención primaria	5,9 ± 0,07	5,5 ± 0,61	0,06
Número de visitas al especialista	1,1 ± 0,17	0,86 ± 0,20	0,24
<i>Eventos</i>			
Complicaciones tromboembólicas (%)	0,28 ± 0,3	0	0,52
Complicaciones hemorrágicas (%)	1,5 ± 0,4	1,3 ± 1,2	0,72
Eventos cardiovasculares (%)	2,4 ± 0,5	0	0,16

tipo de AVK que se emplee. Esta información es relevante, ya que se han publicado pocos trabajos que comparen ambos tratamientos<sup>4-6</sup>.

Dos trabajos previos han comparado el grado de control de la anticoagulación entre ambos fármacos. En el primero, realizado en España pero en un único hospital (120 pacientes tratados con acenocumarol y 120 con warfarina), si bien los pacientes tratados con acenocumarol mostraron mayor riesgo de presentar valores de INR  $\geq 6$ , no hubo diferencias en el porcentaje de visitas con el INR en rango terapéutico<sup>4</sup>. En otro estudio, realizado hace 20 años en un centro de Italia, parece que el control de la anticoagulación fue mejor con warfarina<sup>5</sup>.

En cuanto a la eficacia y la seguridad, realmente no existe un ensayo clínico aleatorizado que haya comparado las dos alternativas. Pero hay datos del EINSTEIN-DVT (NCT00440193), un estudio abierto en el que se aleatorizó a los pacientes con trombosis venosa profunda aguda sintomática a rivaroxabán o enoxaparina seguida de un AVK, que podía ser warfarina o acenocumarol, durante 3, 6 o 12 meses. Los resultados de eficacia fueron independientes del tipo de AVK<sup>6</sup>, lo que indica que la eficacia de ambos AVK puede ser similar.

Aunque por el diseño del estudio no es posible conocer el motivo por el cual se prescribió warfarina ni por qué había esas diferencias de prescripción según la comunidad autónoma, es posible que, debido a la diferente vida media de los antagonistas de vitamina K, en algunas zonas haya una tendencia a cambiar a warfarina cuando el control de INR con acenocumarol sea inadecuado. No obstante, nuestros datos muestran que el control de INR es similar con acenocumarol y con warfarina.

La principal limitación de nuestro trabajo es el pequeño tamaño muestral con warfarina, lo que disminuye la potencia estadística de las comparaciones. Sin embargo, esta situación es reflejo de lo que ocurre en la práctica clínica en España, donde el uso de warfarina es realmente muy escaso.

Los datos muestran que el uso de warfarina es escaso (5,2%), pero con diferencias relevantes entre comunidades autónomas, e indican que no hay diferencias en control de la anticoagulación y eventos cardiovasculares. Parece que esta información respalda la extrapolación que habitualmente se hace de los resultados obtenidos con warfarina en los grandes estudios clínicos de fibrilación auricular no valvular al acenocumarol.

## CONFLICTO DE INTERESES

El estudio fue patrocinado por Bayer Hispania S.L., sin que dicho patrocinio influyera en modo alguno en el desarrollo del estudio, la obtención de los resultados o su interpretación.

Vivencio Barrios<sup>a,\*</sup>, Carlos Escobar<sup>b</sup>, Luis Prieto<sup>c</sup>, José María Lobos<sup>d</sup>, José Polo<sup>e</sup> y Diego Vargas<sup>f</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Universidad de Alcalá, Madrid, España

<sup>b</sup>Servicio de Cardiología, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

<sup>c</sup>Bioestadística Médica, Universidad Católica San Antonio de Murcia (UCAM), Murcia, España

<sup>d</sup>Centro de Salud Jazmín, Área 4 de Atención Primaria, Madrid, España

<sup>e</sup>Centro de Salud Casar de Cáceres, Casar de Cáceres, Cáceres, España

<sup>f</sup>Unidad de Hospitalización Polivalente, Hospital de Alta Resolución El Toyo, Hospital de Poniente El Ejido, Almería, España

\* Autor para correspondencia:

Correo electrónico: [vivencio.barrios@gmail.com](mailto:vivencio.barrios@gmail.com) (V. Barrios).

On-line el 24 de octubre de 2015

## BIBLIOGRAFÍA

- Ufer M. Comparative pharmacokinetics of vitamin K antagonists: warfarin, phenprocoumon and acenocumarol. *Clin Pharmacokinet*. 2005;44:1227-46.
- Beinema M, Brouwers JR, Schalekamp T, Wilffert B. Pharmacogenetic differences between warfarin, acenocumarol and phenprocoumon. *Thromb Haemost*. 2008;100:1052-7.
- Barrios V, Escobar C, Prieto L, Osorio G, Polo J, Lobos JM, et al. Control de la anticoagulación en pacientes con fibrilación auricular no valvular asistidos en atención primaria en España. *Estudio PAULA Rev Esp Cardiol*. 2015;68:769-76.
- Oliva E, Galán P, Pacheco AM. Comparación de la calidad y el riesgo hemorrágico del tratamiento anticoagulante oral con acenocumarol frente a warfarina. *Med Clin (Barc)*. 2008;131:96-7.
- Pattacini C, Manotti C, Pini M, Quintavalla R, Dettori AG. A comparative study on the quality of oral anticoagulant therapy (warfarin versus acenocumarol). *Thromb Haemost*. 1994;71:188-91.
- Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, Buller HR, Decousus H, Gallus AS, et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2010;363:2499-510.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2015.07.028>