

Preferencias por los tratamientos anticoagulantes orales para la prevención a medio y largo plazo del ictus en la fibrilación auricular no valvular

Nuria González-Rojas, Emmanuel Giménez, M. Ángeles Fernández, Ana I. Heineger, José L. Martínez, Julia Villar, Luis Lizán

Introducción. Un 40% de los pacientes con anticoagulación oral no iniciaría el tratamiento con antagonistas de la vitamina K por la necesidad de controles periódicos y sus interferencias con la dieta y medicación concomitante.

Objetivo. Analizar las preferencias de los pacientes con fibrilación auricular no valvular por anticoagulantes orales (AO) para la prevención del ictus.

Pacientes y métodos. Estudio observacional, transversal, multicéntrico, de preferencias y disponibilidad a pagar: se definieron los atributos de los AO mediante revisión de la bibliografía, grupos focales y entrevistas semiestructuradas con médicos y pacientes. Posteriormente, se definieron escenarios que los pacientes ordenaron según sus preferencias. Se analizaron los datos de la muestra total y por conglomerados agrupados por sus preferencias.

Resultados. Se definieron ocho escenarios basados en cinco atributos: eficacia, seguridad, dosis fija, necesidad de controles de la coagulación, e interacciones con la dieta y medicación. Se entrevistó a 295 pacientes ambulatorios (edad media: $71,76 \pm 9,81$ años) que recibían AO. El atributo preferido fue el 'menor número de embolias/año' (importancia: 30,15%), seguido de 'dosis fija del AO' (25,45%) y 'menor número de hemorragias intracraniales anuales' (21,57%). En la muestra se identificaron tres segmentos de población con preferencias diferentes. La máxima disponibilidad a pagar (media) por un AO fue $66,76 \pm 54,64$ euros mensuales.

Conclusiones. Eficacia, dosis fija y seguridad son los atributos de los AO más valorados por los pacientes con fibrilación auricular no valvular. Estas preferencias deberían considerarse al instaurar o cambiar el tratamiento con AO para mejorar el cumplimiento y prevención en pacientes.

Palabras clave. Anticoagulantes orales. Preferencias de los pacientes. Prevención del ictus.

Introducción

La fibrilación auricular (FA) es una arritmia cuya consecuencia más catastrófica es el ictus. El riesgo de ictus está aumentado en estos pacientes hasta en cinco veces [1]. Además, los ictus secundarios a FA presentan mayor gravedad, mortalidad y morbilidad, y recurren más frecuentemente [2]. Diversos estudios han demostrado que los ictus relacionados con la FA se asocian con peores consecuencias para la salud que los no relacionados con esta arritmia y suponen un mayor gasto por ingresos hospitalarios en comparación con otros pacientes con ictus [3,4]. Las guías de práctica clínica de la Sociedad Española de Cardiología recomiendan la administración de tratamiento anticoagulante oral (AO) en pacientes con FA con factores de riesgo tromboembólico [5]. Los antagonistas de la vitamina K son los fármacos de elección en pacientes con riesgo leve, moderado o alto. Estos fármacos han demostrado

sobradamente su eficacia; sin embargo, sus principales inconvenientes son su estrecha ventana terapéutica, la menor protección frente al ictus si la hipocoagulabilidad es insuficiente y un incremento del riesgo hemorrágico si es demasiado elevada. A esto hay que añadir su variabilidad intra e intersujeto, y su elevada interacción con múltiples fármacos y alimentos, lo que lleva a la necesidad de monitorizar los niveles de coagulación de estos pacientes y a reajustar la dosis frecuentemente [6,7].

Las limitaciones de los AO tradicionales han motivado la búsqueda de nuevos AO que, administrados por vía oral, inhiban de forma selectiva y directa etapas definidas de la coagulación, disminuyendo la generación de trombina o directamente inhibiendo este producto final enzimático. Estos AO de nueva generación presentan distintos mecanismos de acción, como los inhibidores directos de la trombina –dabigatrán etexilato– y los inhibidores directos del factor Xa –rivaroxabán, apixabán,

Boehringer Ingelheim España S.A.; Sant Cugat del Vallès, Barcelona (N. González-Rojas, E. Giménez). Asociación Valenciana de Pacientes Anticoagulados, AVAC; Valencia (M.A. Fernández). Servicio de Hematología; Hospital Carlos Haya; Málaga (A.I. Heineger). Delegación de Salud de Málaga (J.L. Martínez). Outcomes'10; Castellón, España (J. Villar, L. Lizán).

Correspondencia:

Dra. Julia Villar López. ESPAITEC 1. Universitat Jaume I. Campus del Riu Sec. Avda. Sos Baynat, s/n. E-12071 Castellón de la Plana.

E-mail:

jvillar@outcomes10.com

Financiación:

Estudio patrocinado por Boehringer Ingelheim España S.A.

Declaración de intereses:

M.A.F., A.I.H., J.L.M., J.V. y L.L. han trabajado en el estudio, pero no declaran ningún conflicto de interés. N.G.R. y E.G. trabajan en Boehringer Ingelheim España S.A.

Contribuciones de autoría:

N.G.R. y E.G. concibieron el estudio y el diseño del trabajo. M.A.F., A.I.H. y J.L.M. contribuyeron a la obtención de los datos. J.V. y L.L. contribuyeron a la obtención de los datos y redactaron un primer borrador del manuscrito. Todos los autores aportaron ideas, interpretaron los hallazgos, revisaron los borradores del texto y aprobaron la versión final.

Agradecimientos:

A la AVAC, a todos los participantes en la primera y segunda fase del estudio y a los centros que prestaron su colaboración: Hospital General Universitario J.M. Morales Meseguer (Murcia), Hospital Carlos Haya (Málaga), Hospital General (Castellón), Centro de Atención Primaria Benicàssim (Castellón), Centro de Atención Primaria El Grao y CSI El Grao (Castellón), Centro de Atención Primaria Torreblanca (Castellón) y Centro de Atención Primaria Oropesa del Mar (Castellón).

Aceptado tras revisión externa:
10.05.12.

Cómo citar este artículo:

González-Rojas N, Giménez E, Fernández MA, Heineger AI, Martínez JL, Villar J, et al. Preferencias por los tratamientos anticoagulantes orales para la prevención a medio y largo plazo del ictus en la fibrilación auricular no valvular. Rev Neurol 2012; 55: 11-9.

© 2012 Revista de Neurología

edoxabán—. Entre los inhibidores directos de la trombina, el dabigatrán ha sido el primero en comercializarse en España, y entre los inhibidores del factor Xa, el rivaroxabán ha sido ya autorizado por la Agencia Europea del Medicamento.

Tanto el dabigatrán, en dosis de 150 mg dos veces al día [8,9], como el apixabán [10] han demostrado superioridad, y el rivaroxabán [11] ha demostrado no ser inferior frente a la warfarina en la prevención del ictus y la embolia sistémica. Estos AO de nueva generación presentan unas ventajas potenciales respecto a los antagonistas de la vitamina K, dado que no precisan monitorización ni ajustes de dosis. En el reciente estudio multicéntrico RE-LY (*Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy*) se incluyeron 18.113 participantes con FA y riesgo de ictus tratados aleatoriamente con warfarina o con dabigatrán etexilato. En este estudio se valoraron dos dosis, 110 mg y 150 mg dos veces al día, para determinar la tasa de de ictus y de embolia sistémica. La eficacia, medida como riesgo de ictus y embolias sistémicas, fue estadísticamente superior en el grupo tratado con dabigatrán 150 mg y no inferior en el grupo tratado con dabigatrán 110 mg (1,11% y 1,54%) en comparación con warfarina (1,71%). La tasa de hemorragias intracraneales fue del 0,76% en el grupo tratado con warfarina, frente a una tasa estadísticamente inferior del 0,23% en el grupo de dabigatrán 110 mg y también inferior, del 0,32%, en el grupo tratado con dabigatrán 150 mg. Por otro lado, dabigatrán tiene una respuesta de anticoagulación predecible, que no requiere monitorización de la coagulación, con un perfil de seguridad/eficacia equilibrado, sin interacción con alimentos y con bajas interacciones con otros fármacos de uso habitual. En el momento de la presentación de este artículo, dabigatrán estaba pendiente de la inclusión de dicha indicación en la prestación farmacéutica del Sistema Nacional de Salud español.

Las evidencias disponibles han establecido la importancia de las preferencias de los pacientes en la elección de los fármacos, considerándose un factor importante tanto en la adherencia como en la persistencia del tratamiento [12]. Diversos estudios sugieren que las guías para el tratamiento de la anticoagulación deberían modificarse, considerando en ellas las preferencias de los pacientes, especialmente teniendo en cuenta los efectos secundarios e interacción con las actividades de la vida diaria del tratamiento actual de anticoagulación [13]. Se ha hallado, por ejemplo, que hasta un 40% de los individuos preferiría no empezar la terapia con warfari-

na debido a la repercusión que el uso del anticoagulante determina en cuanto a la necesidad de realizar controles regulares de la coagulación, de la dieta y de la medicación concomitante [14].

El objetivo de este estudio fue analizar las preferencias de los pacientes con FA no valvular por los AO empleados en la prevención a medio y largo plazo del ictus. Adicionalmente, se propuso conocer la importancia atribuida a diferentes características de los AO y estimar la disponibilidad de los pacientes a pagar por estos fármacos como una metodología complementaria para conocer las preferencias de los pacientes. Asimismo, dado que los individuos pueden demostrar intereses diversos en relación con sus preferencias, se analizó si hubo distintos segmentos en función de sus preferencias. En los sistemas sanitarios actuales se hace necesario conocer mejor sus expectativas y maneras de pensar al preferir o elegir un producto o servicio [15].

Pacientes y métodos

Diseño

Estudio observacional, transversal, abierto, multicéntrico, de preferencias y disponibilidad a pagar por el tratamiento con AO en pacientes con riesgo de ictus por FA no valvular. Se incluyeron pacientes en tratamiento con AO, con diagnóstico de FA sin valvulopatía y que firmaron el consentimiento informado. Se excluyeron pacientes que estuvieran participando en un ensayo clínico en el momento del estudio y aquellos que no comprendieran las consignas del estudio.

Técnicas de investigación

Para determinar las preferencias de los pacientes por los AO, se emplearon el análisis conjunto y la disponibilidad a pagar como técnicas complementarias.

Análisis conjunto

La técnica del análisis conjunto permite entender cómo los usuarios del sistema sanitario desarrollan sus preferencias por determinados productos o servicios en salud [16]. Se basa en la premisa básica de que los individuos estiman el valor total de un producto considerando la cantidad de valor de cada característica individual (atributo) de éste. Los principales pasos que se siguieron en este estudio fueron los siguientes.

Identificación y selección de los atributos con sus niveles y definición de los escenarios

Se realizó una revisión exhaustiva de la bibliografía, nacional e internacional, un grupo focal con seis médicos (tres hematólogos, un médico especialista en medicina interna, un médico de atención primaria y un responsable del Departamento de Calidad de la Delegación de Salud de Málaga), entrevistas semiestructuradas con tres pacientes *naïve* (menos de un mes en tratamiento) y un grupo focal con 10 pacientes con historia de anticoagulación oral, para identificar los principales atributos de los AO empleados en la prevención del ictus desde las diversas perspectivas: de los autores de publicaciones científicas relevantes, de los profesionales sanitarios que actúan en el sistema de salud español y de los pacientes, respectivamente.

A cada uno de los atributos seleccionados se le asignaron niveles de importancia. Los atributos debían ser plausibles, factibles, combinables e intercambiables unos con otros. Cada una de las combinaciones posibles de los distintos atributos con sus niveles representó un escenario o versión del tromboembolismo sistémico con el que podría encontrarse un paciente y sobre el cual tendría que decidir su preferencia relativa. En función de los criterios anteriormente descritos, se seleccionaron cinco atributos, con dos niveles cada uno, que se muestran en la tabla I. A partir de las diversas combinaciones de los atributos y sus niveles, se obtuvieron 256 posibles escenarios. Dado que el número posible de combinaciones fue elevado, se diseñó una matriz ortogonal empleando un diseño factorial, definiéndose un total de ocho escenarios representativos (Tabla II) del total de escenarios probables mediante el programa estadístico SPSS Conjoint v. 14.0. Cada escenario representó un AO con una combinación determinada de los cinco atributos seleccionados. La fiabilidad y reproducibilidad de las herramientas se analizaron en una prueba piloto con 17 sujetos [17].

Estimación de las preferencias

Se realizaron entrevistas presenciales y estructuradas con pacientes anticoagulados por FA no valvular en las que, adicionalmente, se recogió información sociodemográfica y clínica. Se consideraron candidatos a participar en el estudio aquellos pacientes diagnosticados de FA sin valvulopatía que dieron su consentimiento, pacientes que no estaban participando en un ensayo clínico y pacientes que recibían tratamiento anticoagulante con antagonistas de la vitamina K. Se calculó un tamaño muestral inicial de 294 pacientes, asumiendo la máxima in-

Tabla I. Atributos de los anticoagulantes orales y sus niveles.

Control de la coagulación	El médico no necesita controlar su coagulación (no deberá ir al centro de salud ni al hospital a controlarse)
	El médico sí necesita controlar su coagulación (deberá ir al centro de salud o al hospital 10 a 15 veces al año a controlarse)
Eficacia	Con este fármaco, de cada 1.000 pacientes tratados en un año, 11 pueden sufrir una embolia
	Con este fármaco, de cada 1.000 pacientes tratados en un año, 17 pueden sufrir una embolia
Dosificación	Toma una dosis fija al día (un comprimido por la mañana y un comprimido por la noche) igual todos los días
	Toma una dosis variable (distinto número de pastillas) que puede ser diferente cada día
Seguridad	El fármaco puede ocasionar tres hemorragias intracraneales por cada 1.000 pacientes en un año
	El fármaco puede ocasionar siete hemorragias intracraneales por cada 1.000 pacientes en un año
Dieta y otros medicamentos	No requiere vigilar su dieta u otros medicamentos que vaya a tomar
	Requiere vigilar su dieta u otros medicamentos que vaya a tomar

determinación, con una precisión del 6% y un intervalo de confianza del 95%. La identificación de los participantes se realizó a través de hospitales españoles y de centros de atención primaria, considerándose la inclusión de 100 pacientes reclutados en centros de atención primaria y de 194 pacientes reclutados en el ámbito hospitalario. La inclusión de los pacientes se realizó por orden de aparición en los centros conforme iban dando su consentimiento a la participación. Todos los pacientes estaban recibiendo tratamiento con AO en el momento del estudio: el 99% recibía tratamiento con acenocumarol y el 1% recibía warfarina.

En la entrevista, el investigador administró un total de ocho tarjetas que describían los distintos escenarios a cada participante, quien debía ordenarlas considerando todos los atributos propuestos con sus niveles, desde el escenario más al menos preferido.

Utilidades

Una vez que todos los pacientes participantes en el estudio, es decir, el total de la muestra, hubieron ordenado los ocho escenarios desde el más preferido hasta el menos preferido, se obtuvo un orden medio para cada escenario. Mediante un análisis de regre-

Tabla II. Escenarios definidos para el análisis conjunto.

Escenario 1	Sí necesita control	17 embolias/año	Dosis fija	3 HIC	Requiere vigilar
Escenario 2	No necesita control	17 embolias/año	Dosis variable	3 HIC	Requiere vigilar
Escenario 3	No necesita control	11 embolias/año	Dosis fija	3 HIC	No requiere vigilar
Escenario 4	No necesita control	11 embolias/año	Dosis variable	7 HIC	Requiere vigilar
Escenario 5	No necesita control	17 embolias/año	Dosis fija	7 HIC	No requiere vigilar
Escenario 6	Sí necesita control	11 embolias/año	Dosis variable	3 HIC	No requiere vigilar
Escenario 7	Sí necesita control	17 embolias/año	Dosis variable	7 HIC	No requiere vigilar
Escenario 8	Sí necesita control	11 embolias/año	Dosis fija	7 HIC	Requiere vigilar

HIC: hemorragias intracraneales.

sión se contrastaron los valores medios de preferencia como variables dependientes y las características de cada escenario como variables independientes. Los coeficientes de esta regresión aportaron una estimación de la preferencia (utilidad). Un valor de utilidad más elevado expresó una mayor preferencia (ordenación) para ese atributo del anticoagulante. A partir de los valores absolutos de las utilidades se estimaron las correspondientes importancias. Las importancias son una medida porcentual de la preferencia por cada atributo y se calculan como la contribución porcentual del valor absoluto de su utilidad, considerando proporcionalmente como 100 la suma de los valores absolutos de todas las utilidades.

Segmentación de la población

Se realizó un análisis de conglomerados con el fin de agrupar a los usuarios en segmentos homogéneos en cuanto a sus preferencias expresadas.

Se utilizó una metodología conglomerativa bietápica, determinando el número de conglomerados en una primera fase y realizando un análisis de contraste entre ellos en una segunda. Para determinar el número óptimo de segmentos, se empleó el criterio bayesiano (*Bayesian Information Criterion*) de Schwarz [18,19]. Finalmente, se realizó un análisis de las variables sociodemográficas y clínicas, de los escenarios y de las preferencias por segmentos.

Disponibilidad a pagar

La disponibilidad a pagar es la cantidad máxima que un individuo estaría dispuesto a pagar por un pro-

ducto o servicio sanitario [20]. La cantidad máxima de dinero que un paciente está dispuesto a pagar por una ganancia en salud se considera como un indicador del valor que para él tiene dicha ventaja [21].

Durante la misma entrevista, se pidió al sujeto valorar en euros la cantidad máxima que estaría dispuesto a pagar por un hipotético AO con mayor eficacia, seguridad, dosificación fija, sin necesidad de controles periódicos y sin interacciones con fármacos o alimentos. La disponibilidad a pagar se estimó a partir de los precios referidos por los profesionales y los pacientes. En caso de que el paciente estuviera dispuesto a pagar por encima de 200 euros mensuales, se le solicitaba que indicara la cantidad máxima, y si pagaría 0 euros, se le pedía que describiera los motivos.

Aspectos éticos

El proyecto fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Clínic i Provincial de Barcelona, y se recogió el consentimiento informado de los pacientes participantes en el estudio.

Resultados

Características de los pacientes

Inicialmente aceptaron participar un total de 310 pacientes. Se excluyeron 15 candidatos por las razones siguientes: cinco, por no comprender las consignas del estudio; tres, por poseer una prótesis valvular; dos, por no tener FA; tres declinaron par-

tipicar sin argumentar razones; y dos, por distrés emocional. La muestra final correspondió a 295 pacientes de dos hospitales ($n = 196$) y cinco centros de atención primaria ($n = 99$). La tabla III describe las características sociodemográficas de los pacientes incluidos en el estudio.

En relación con las variables clínicas, el tiempo medio transcurrido desde el diagnóstico de la FA fue de $63,3 \pm 81,8$ meses, siendo el tiempo medio en tratamiento con AO de $46,8 \pm 46,5$ meses. Un total de 74 pacientes (25,1%) sufrió alguna complicación hemorrágica en los 12 meses previos, destacándose como complicación más frecuente los hematomas (9,5%), seguidos de las epistaxis (8,5%). Un 25% de los pacientes con hematomas había experimentado esta complicación tres veces o más en el último año. El 5,4% de los pacientes refirió una única complicación tromboembólica en los 12 meses previos a la realización del estudio: el 2,4% describió un ictus previo, el 1,3% sufrió un infarto agudo de miocardio y el 0,3% había presentado un ataque isquémico transitorio. El número medio de controles de la coagulación de los pacientes que llevaban como mínimo un año en tratamiento anticoagulante fue de $13 \pm 3,6$ por año.

Preferencias

Los pacientes ordenaron el escenario número 3 como el más preferido, mientras que el escenario menos preferido fue el número 7. El número menor de embolias (eficacia) en un año fue el atributo más preferido, obteniendo un valor de utilidad de 0,878, seguido de la dosis fija e igual todos los días (dosificación) del AO (0,741) y de la posibilidad de un número menor de hemorragias intracraneales (seguridad) en un año (0,628) como consecuencia del tratamiento anticoagulante. Los atributos con menor valor de preferencia fueron la no necesidad de vigilar la dieta (0,435) y la no necesidad de un control periódico de la coagulación (0,203). En relación con la importancia, el atributo más importante fue la eficacia, con un valor del 30,15%, seguido de la dosificación (25,45%) y la seguridad (21,57%). Se otorgaron valores menores de importancia a los atributos dieta y coagulación, del 14,94 y 7,9%, respectivamente (Tabla IV).

Disponibilidad a pagar

La cantidad media máxima que los pacientes estaban dispuestos a pagar por un AO fue de $66,8 \pm 54,6$ euros. Un 54,1% de los pacientes estaba dispuesto a pagar 75 euros o más, mientras que un 27,2% paga-

Tabla III. Características sociodemográficas de la población.

Sexo	Hombres	157 (53,2%)
	Mujeres	138 (46,8%)
Edad media		71,76 \pm 9,81 años
Estado civil	Soltero/a	21 (7,1%)
	Casado/a	198 (67,1%)
	En pareja	6 (2,1%)
	Viudo/a	59 (20%)
	Separado/a – divorciado/a	11 (3,7%)
Nivel de estudios	Primarios	158 (53,6%)
	Secundarios	21 (7,1%)
	Formación profesional	18 (6,1%)
	Enseñanza universitaria	15 (5,1%)
	Sin estudios	83 (28,1%)
Situación laboral	Activo	27 (9,2%)
	En paro	7 (2,4%)
	Jubilado/pensionista	217 (73,6%)
	Ama de casa	29 (9,8%)
	Incapacidad laboral temporal	4 (1,4%)
	Incapacidad laboral permanente	12 (4,1%)
Renta media mensual		1.012,33 \pm 519,28 €

ría una cantidad de 100 euros o más mensuales por un AO con las siguientes características: que se logre un menor número de embolias con su administración y un menor número de hemorragias intracraneales, que no se necesite controlar la coagulación, que se administre una dosis fija al día y que no se necesite vigilar la dieta y otros medicamentos. Por otro lado, un 5% de los participantes pagaría más de 190 euros al mes por un fármaco con las características descritas.

La máxima disposición a pagar no se relacionó con la renta media mensual percibida en el hogar ni con el nivel de estudios de los participantes ni con la edad de los pacientes.

Figura. Preferencias por los atributos, expresadas en general y según segmentos de la población.

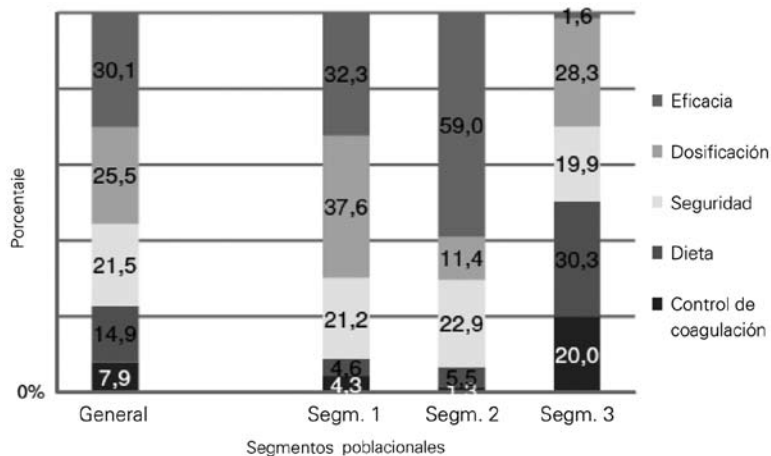


Tabla IV. Valores de utilidad e importancia otorgados a los atributos y sus niveles por toda la población del estudio.

	Niveles	Estimación de la utilidad	Estimación de las importancias
Eficacia	11 embolias/año	0,878	30,151%
	17 embolias/año	-0,878	
Dosificación	Dosis fija	0,741	25,447%
	Dosis variable	-0,741	
Seguridad	3 hemorragias intracraneales	0,628	21,566%
	7 hemorragias intracraneales	-0,628	
Dieta	No requiere vigilar	0,435	14,938%
	Requiere vigilar	-0,435	
Coagulación	No necesita control	0,203	7,898%
	Sí necesita control	-0,203	

Segmentos de población

El análisis de conglomerados obtuvo tres segmentos diferenciados en relación con sus preferencias: segmento dosis y eficacia (DE), representado por el 24% de los pacientes; segmento eficacia (EF), con el 30% de los pacientes, y segmento uniforme (UN), con el 46% de la muestra de la población. La tabla V

describe los diferentes valores de utilidad otorgados por cada uno de los segmentos a los atributos y sus niveles estudiados. En relación con los valores de importancia, en el segmento DE, el atributo con mayor valor de importancia fue la dosificación, con un valor de 37,64%, seguida de la eficacia (32,29%) y de la seguridad (21,17%). En el segmento EF, la eficacia (59,01%) fue el atributo considerado más importante; le siguieron la seguridad (22,88%) y la dosificación (11,39%). En el segmento UN, la vigilancia de la dieta y la medicación fueron los atributos más importantes (30,31%), seguidos por la dosificación (28,28%) y la seguridad (19,87%) que aparecieron en segundo y tercer lugar, respectivamente, pero con pocas diferencias entre ellos (Figura).

En cuanto a la disposición a pagar de los individuos, el porcentaje de pacientes dispuestos a pagar 75 euros o más por el AO al mes fue similar en cada uno de los segmentos (el 52,8% en el segmento DE, el 41,6% en el segmento EF y el 58,1% en el segmento UN, respectivamente).

Discusión

Los resultados de este estudio demuestran que la eficacia de los AO, entendida como la posibilidad de un número menor de ictus en un año, es el atributo más importante para los pacientes que reciben anticoagulación oral, seguido de su administración en una dosis fija y de la seguridad del fármaco, definida como un número menor de hemorragias intracraneales. La no necesidad de controles de la coagulación y de vigilar las interacciones del AO con la dieta y otros fármacos son atributos a los que este colectivo de pacientes concede menor importancia. La mayor importancia atribuida a la eficacia del tratamiento está en línea con los hallazgos de otros estudios sobre preferencias, en los que esta característica es la más preferida por los pacientes, aun a expensas de un riesgo mayor de efectos adversos graves [22], o de que se obtengan ganancias en comodidad en la aplicación del fármaco o en el uso de los dispositivos [23]. La respuesta al tratamiento objetivo por el paciente y la ausencia de los síntomas asociados a la enfermedad, que en este estudio se trataría de los eventos tromboembólicos, resultan determinantes de los valores de utilidad [24].

En el caso concreto de la anticoagulación oral, se ha encontrado, por ejemplo, que pacientes mayores de 65 años prefieren un AO con un riesgo asociado de ictus anual del 4% frente a un riesgo del 12%, mostrándose más reacios a la aparición de un evento isquémico que a los sangrados [25]. Los pacientes

Tabla V. Valores de utilidad otorgados a los atributos y sus niveles por los segmentos de población identificados.

	Niveles	Estimación de la utilidad del segmento uniforme	Estimación de la utilidad del segmento eficacia	Estimación de la utilidad del segmento dosis y eficacia
Coagulación	No necesita control	0,491	0,042	-0,146
	Sí necesita control	-0,491	-0,042	0,146
Eficacia	11 embolias/año	0,039	1,978	1,100
	17 embolias/año	-0,039	-1,978	-1,100
Dosificación	Dosis fija	0,696	0,382	1,282
	Dosis variable	-0,696	-0,382	-1,282
Seguridad	3 hemorragias intracraneales	0,489	0,767	0,721
	7 hemorragias intracraneales	-0,489	-0,767	-0,721
Dieta	No requiere vigilar	0,746	0,183	0,157
	Requiere vigilar	-0,746	-0,183	-0,157

basaron sus preferencias en experiencias personales previas o en los efectos que ocasionaron los episodios de ictus en personas próximas. Ha de tenerse en cuenta que la interpretación que los pacientes hacen del riesgo de padecer una determinada enfermedad o un evento adverso grave por un tratamiento, y de su repercusión para la salud, varía según la experiencia personal previa y la situación vital del individuo en ese momento [26]. Ambas características condicionan el grado de temor asociado y afectan el modo en el que las personas interpretan la información sobre riesgos.

Al igual que en otros trabajos, la dosificación ha sido otro aspecto también considerado importante por los pacientes que, en general, prefirieron la dosificación fija del AO. La necesidad de variar las dosis puede limitar el cumplimiento terapéutico, llevar a olvidos e incomodidad en el seguimiento de la indicación médica [27]. Se ha observado que los pacientes con regímenes de administración de warfarina más complejos, debido a la necesidad de partir el comprimido o de alternar las dosis, tuvieron una peor adherencia terapéutica y una probabilidad menor de alcanzar niveles terapéuticos de razón internacional normalizada [28].

Si bien los pacientes tienden a priorizar atributos que afectan más directamente a su salud, como la eficacia y la seguridad, frente a otros que influyen más específicamente en sus actividades cotidianas,

como el control de la coagulación, pero con menor relevancia para su situación vital [29], se ha visto que disponen de escasa información sobre la relevancia de las interacciones medicamentosas en el contexto de la anticoagulación oral. Por ejemplo, en un estudio llevado a cabo entre pacientes con FA tratados con warfarina, únicamente un 17% tenía conocimientos acerca de las interacciones del fármaco con otros medicamentos [30]. A su vez, el control de la dieta tiene relevancia tanto en la seguridad del tratamiento como en su eficacia.

A través del análisis de las preferencias hacia los atributos, se identificaron tres segmentos poblacionales bien diferenciados por su comportamiento a la hora de definir sus preferencias por la anticoagulación oral. Mientras el primer segmento priorizó la dosificación como el atributo clave determinante de sus preferencias, el segundo grupo valoró claramente la eficacia, y el tercero, la no necesidad de vigilar la dieta y la medicación concomitante. Este deseo se asociaría con la gravedad de estos pacientes (proporción más alta con al menos una comorbilidad; $p = 0,033$), que valorarían la aportación clínica global de la atención primaria frente a la mera analítica de las unidades de control (segmento con proporción mayor de pacientes seguidos en atención primaria) [31].

El modelo de regresión demostró que la procedencia de atención primaria, el tiempo desde el diag-

nóstico y con anticoagulación, padecer al menos una patología concomitante y el número de controles al año determinan la probabilidad de que ese individuo pueda pertenecer a uno de los tres segmentos hallados en este estudio. De esta forma, el primer segmento es uno de los que presenta mayor proporción de pacientes seguidos en atención primaria. Además, los pacientes presentan, al menos, una comorbilidad. El segundo segmento presenta el mayor número de antecedentes patológicos (hemorragias y tromboembolismos). El tercer segmento está conformado por pacientes con una edad media menor que los dos anteriores y con un tiempo en tratamiento también menor. Esta segmentación de la población nos permite conocer las preferencias distintivas de la población en función de diferentes variables clínicas y sociodemográficas de los pacientes, algo que puede ser de extraordinaria utilidad para mejorar la satisfacción con el tratamiento, el cumplimiento y, por lo tanto, la efectividad terapéutica.

En resumen, de acuerdo con estos hallazgos, el perfil más adecuado a las preferencias de los pacientes es el de un AO eficaz, en términos de reducir la probabilidad anual de embolias, que permita ser administrado en una dosis fija e igual todos los días y que garantice un número menor de sangrados graves, como las hemorragias intracraneales. El 90,1% de los pacientes estaría dispuesto a pagar por un AO con estas características, y un 54,1% pagaría 75 euros o más. Estos resultados han de interpretarse en un contexto de sistema público con aportación mínima o nula por parte del tipo de pacientes que han participado en este estudio, ya que se trata de una población mayoritariamente jubilada o pensionista que, en el ámbito sanitario público español, paga de 0,15 a 3 euros, o nada, por su AO. Esta circunstancia podría explicar la disponibilidad a pagar evidenciada.

La no relación de la disponibilidad a pagar con la renta ni con el nivel de estudios de los participantes difiere de otros estudios, en los que la máxima disposición a pagar de los individuos se ha relacionado positivamente con ambas [32]; sin embargo, coincide con otros hallazgos, en los que se ha visto que la importancia otorgada a un tratamiento en términos de ganancias para la salud supera a las consideraciones sobre la renta percibida por los pacientes [23]. De igual modo, otros trabajos han evidenciado que la máxima disposición a pagar puede variar con la edad de los pacientes, de acuerdo con la importancia otorgada a la percepción de mejoría de los síntomas, con la evitación de los efectos adversos derivados de los tratamientos, con diferencias en las expectativas de vida y en la adaptación a los problemas crónicos de salud que se alcanza con la mayor edad

[33,34]. En este estudio, la ausencia de diferencias en la máxima disposición a pagar de los individuos entrevistados puede explicarse por la pertenencia de toda la muestra a un grupo etario muy similar.

Existe una gran heterogeneidad dentro del sistema sanitario en los modelos de gestión de la terapia anticoagulante oral según el área geográfica en que habite el paciente, predominando en unas zonas el control hospitalario, y en otras el control en atención primaria, el control en consultas privadas, el autoanálisis y el autocontrol por parte del propio paciente. La incorporación de los nuevos fármacos AO con una dosis fija, que no precisan control y con una eficacia mayor, abre nuevas expectativas en este tratamiento. Desde la perspectiva clínica, en España existen posiciones a favor y en contra del uso del dabigatrán como fármaco de primera línea en el tratamiento preventivo del ictus embólico [35,36]. Estos resultados destacan la importancia de considerar las preferencias de los individuos en la elección del tipo de tratamiento y el control a seguir, así como contribuye a identificar las características que ha de reunir un AO para responder más convenientemente a las necesidades de los pacientes.

Bibliografía

- Lloyd-Jones D, Adams RJ, Brown TM, Carnethon M, Dai S, De Simone G, et al. Executive summary: heart disease and stroke statistics –2010 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2010; 121: 948-54.
- Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2010; 31: 2369-429.
- Ghatnekar O, Glader E. The effect of atrial fibrillation on stroke-related inpatient cost in Sweden: a 3-year analysis of registry incidence data from 2001. *Value Health* 2008; 11: 862-8.
- Steger C, Pratter A, Martinek-Bregel M, Avanzini M, Valentin A, Slany J, et al. Stroke patients with atrial fibrillation have a worse prognosis than patients without: data from the Austrian Stroke registry. *Eur Heart J* 2004; 25: 1734-40.
- Heras M, Fernández A, Gómez JA, Iriarte JA, Lidón RM, Pérez F, et al. Guías de práctica clínica de la Sociedad Española de Cardiología sobre el uso de antiagregantes y anticoagulantes en cardiología. *Rev Esp Cardiol* 1999; 52: 801-20.
- Penning-Van Beest FJA, Van Meegen E, Rosendaal FR, Stricker BHC. Characteristics of anticoagulant therapy and comorbidity related to overcoagulation. *Thromb Haemost* 2001; 86: 569-74.
- Hirsh J, Dalen JE, Deykin E, Poller L, Bussey H. Oral anticoagulants. Mechanism of action, clinical effectiveness, and optimal therapeutic range. *Chest* 1995; 108 (Suppl): S231-46.
- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al; the RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361: 1139-51.
- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Reilly PA, Wallentin L; the RE-LY Steering Committee and Investigators. Newly identified events in the RE-LY trial. *N Engl J Med* 2010; 363: 1875-6.
- Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al; ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 883-91.
- Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al; ARISTOTLE Committees and Investigators.

- Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 981-92.
12. Howitt A, Armstrong D. Implementing evidence based medicine in general practice: audit. An qualitative study of antithrombotic treatment for atrial fibrillation. *BMJ* 1999; 318: 1324-7.
 13. Thomson R, Partin D, Eccles M, Sudlow M, Robinson A. Decision analysis and guidelines for anticoagulation therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation. *Lancet* 2000; 355: 956-962. [erratum in *Lancet* 2000; 355: 1466].
 14. Protheroe J, Fahey T, Montgomery AA, Peters TJ. The impact of patients' preferences on the treatment of atrial fibrillation: observational study of patient-based decision analysis. *BMJ* 2000; 320: 1380-4.
 15. Picón-Prado E. Una comparación Monte Carlo de tres métodos métricos de segmentación con análisis conjunto. *Psicológica* 2004; 25: 231-52.
 16. North E, De Vos R. The use of conjoint analysis to determine consumer buying preferences: a literature review. *Journal of Family Ecology and Consumer Sciences* 2002; 30: 32-9.
 17. González-Rojas N, Lizán L, Paz S. Preferencias de los pacientes con fibrilación auricular por los anticoagulantes orales para la profilaxis del ictus: resultados preliminares [poster 35]. XXX Jornadas de Economía de la Salud 'Servicios sanitarios: ¿cuáles?, ¿para quién?, ¿cómo?'. *Gac Sanit* 2010; 24: 1-108.
 18. Schwarz G. Estimating the dimension of a model. *Ann Stat* 1978; 6: 461-4.
 19. Bogdan M, Ghosh JK, Doerge RW. Modifying the Schwarz Bayesian Information Criterion to locate multiple interacting quantitative trait loci. *Genetics* 2004; 167: 989-99.
 20. Fleischman Foreit KG, Foreit JR. Willingness to pay surveys for setting prices in for reproductive health products and services. A user's manual. Washington DC: United States Agency for International Development; 2004.
 21. Ryan M. Using willingness to pay to assess the benefits of assisted reproductive techniques. *Health Econ* 1996; 5: 543-58.
 22. Johnson FR, Özdemir S, Mansfield C, Hass S, Miller DW, Siegel CA, et al. Crohn's disease patients' risk-benefit preferences: serious adverse event risks versus treatment efficacy. *Gastroenterology* 2007; 133: 769-79.
 23. Palumbo A, De la Fuente P, Rodríguez M, Sánchez F, Martínez-Salazar J, Muñoz M, et al. Willingness to pay and conjoint analysis to determine women's preferences for ovarian stimulating hormones in the treatment of infertility in Spain. *Hum Reprod* 2011; 26: 1790-8.
 24. Doyle S, Lloyd A, Walker M. Health state utility scores in advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2008; 62: 374-80.
 25. Devereaux PJ, Anderson DR, Gardner MJ, Putnam W, Flowerdew GJ, Brownell BF, et al. Differences between perspectives of physicians and patients on anticoagulation in patients with atrial fibrillation: observational study. *BMJ* 2001; 323: 1-7.
 26. Edwards A, Elwyn G, Mulley A. Explaining risks: turning numerical data into meaningful pictures. *BMJ* 2002; 324: 827-30.
 27. Pettinger-Waclawiw MA, Davis KB, Thomason T, Garg R, Griffin B, Egan DA. Compliance to multiple interventions in a high risk population. *Ann Epidemiol* 1999; 9: 408-18.
 28. Hixson-Wallace JA, Dotson JB, Blakey SA. Effect of regimen complexity on patient satisfaction and compliance with warfarin therapy. *Clin Appl Thrombosis/Hemostasis* 2001; 7: 33-7.
 29. Say RE, Thomson R. The importance of patient preferences in treatment decisions-challenges for doctors. *BMJ* 2003; 327: 542-5.
 30. Smith MB, Christensen N, Wang S, Strohecker J, Day JD, Weiss JP, et al. Warfarin knowledge in patients with atrial fibrillation: implications for safety, efficacy and education strategies. *Cardiology* 2010; 116: 61-9.
 31. Rohrer JE, Takahashi PY, Adamson SC. Age, obesity, and medical visits in family medicine. *Popul Health Manag* 2008; 11: 255-9.
 32. Cookson R. Willingness to pay methods in health care: a skeptical view. *Health Econ* 2003; 12: 891-4.
 33. Seculi E, Fusté J, Brugulat P, Juncá S, Rue M, Guillén M. Percepción del estado de salud en varones y mujeres en las últimas etapas de la vida. *Gac Sanit* 2001; 15: 217-23.
 34. Kleinman L, McIntosh E, Ryan M, Schmier J, Crawley J, Locke GR, et al. Willingness to pay for complete symptom relief of gastroesophageal reflux disease. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1361-6.
 35. Masjuán J. Controversia. Dabigatrán en el tratamiento preventivo del ictus embólico: a favor de su utilización como fármaco de primera línea. *Rev Neurol* 2012; 54: 257-9.
 36. Calleja-Puerta S. Controversia. Dabigatrán en el tratamiento preventivo del ictus embólico: en contra de su utilización como fármaco de primera línea. *Rev Neurol* 2012; 54: 260-2.

Preferences for oral anticoagulant treatment in the medium and long term prevention of stroke in non valvular atrial fibrillation

Introduction. About 40% of patients who receive oral anticoagulation would not start treatment with vitamin K antagonists due to the regular control they require and their interference with the diet and other concomitant medications.

Aim. To analyze the preferences of patients with non valvular atrial fibrillation for oral anticoagulants (OAs) for the stroke prevention.

Patients and methods. Observational, multicentric study on preferences and maximum willingness to pay based on conjoint analysis: literature review, focus groups and semi-structured interviews with physicians and patients ($n = 295$) to define the attributes of OAs and their levels. Definition of scenarios that patients ordered according to their preferences. Clusters analysis to identify population groups by their preferences.

Results. Eight scenarios were defined based on five attributes: efficacy, security, a fixed dose, need for coagulation controls and interactions with diet and medication. The most preferred attribute was the smaller number of embolisms in a year (importance: 30.15%) followed by the fixed dose of the OA (25.45%) and the smaller number of intracranial hemorrhage in a year (21.57%). Three clusters population were identified. The maximum amount patients' were willingness to pay for the OA was 66.76 ± 54.64 euros (mean) per month.

Conclusions. Efficacy and a fixed dose are the attributes of OA most valued by non valvular atrial fibrillation patients. There are groups of patients who differ in their preferences. This differences should be taken into account when deciding instauration or change on the OA treatment to ameliorate the accomplishment and prevention in this patients.

Key words. Oral anticoagulants. Patients' preferences. Stroke prevention.