

Pacientes con fibrilación auricular no valvular tratados con antivitamina K o anticoagulantes directos: perfil de paciente y efectos a largo plazo

Patients with non-valvular atrial fibrillation on vitamin k antagonists or direct-acting oral anticoagulants: patients profile and long-term follow up outcomes

Andrea Sigismondi^{1*}, Santiago J. Camacho-Freire¹, Javier León-Jiménez¹, Guillermo Isasti-Aizpurva¹, María D. García-Lizana¹, José I. Morgado-García de Polavieja¹, Francisco J. Caro-Fernández¹, Jessica Roa-Garrido¹, Francisco Navarro-Roldán² y José F. Díaz-Fernández¹

¹Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Juan Ramón Jiménez; ²Departamento de Ciencias Integradas, Facultad de Ciencias Experimentales, Universidad de Huelva, Huelva, España

Resumen

Introducción: La llegada de los anticoagulantes directos (ACD) ha supuesto un cambio en el tratamiento de la fibrilación auricular no valvular (FANV) en los últimos años. Los objetivos de este estudio son determinar el grado de control de la anticoagulación con antivitamina K (AVK) y su posible implicación en efectos cardiovasculares adversos mayores (ECAM) y evaluar las diferencias entre el grupo en tratamiento con AVK respecto del grupo con ACD. **Pacientes y métodos:** Estudio de cohorte prospectivo que incluyó a pacientes consecutivos diagnosticados con FANV valorados en el Servicio de Cardiología con un seguimiento de 18 meses. Se analizaron diferencias demográficas, clínicas y analíticas entre grupos, incluido el grado de control de la anticoagulación del grupo AVK y su posible relación con ECAM. **Resultados:** Se incluyó a 273 pacientes: 46.5% tratados con AVK, 42.5% con ACD y 11% sin tratamiento anticoagulante. El control de la anticoagulación con AVK fue del 62.1%, sin diferencias en ECAM en función de control. El grupo ACD presentó menos ECAM que el grupo de AVK (13.4 vs. 4.3%; HR, 0.90; 0.83-0.98; $p = 0.01$), con una menor mortalidad cardiovascular (0.0 vs. 5.5%; HR, 0.94; 0.90-0.98; $p = 0.01$) y total (0.9 vs. 12.6%; HR, 0.88; 0.82-0.94; $p < 0.01$), aunque sin diferencias significativas en eventos hemorrágicos (0.9 vs. 4.7%; $p = 0.07$) ni isquémicos (2.6 vs. 0.8%; $p = 0.27$). **Discusión:** Los pacientes con AVK poseen un perfil clínico diferente en comparación con los que reciben ACD. El control de anticoagulación del grupo de AVK fue inadecuado en casi la mitad de los casos. El grupo de AVK presentó más ECAM que el grupo de ACD.

Palabras clave: Fibrilación auricular no valvular. Antagonistas de la vitamina K. Anticoagulantes directos. Anticoagulación. Estudio REACOH.

Correspondencia:

*Andrea Sigismondi

E-mail: sigismondiandrea@gmail.com

1405-9940/© 2019 Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. Publicado por Permayner. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 04-01-2019

Fecha de aceptación: 19-06-2019

DOI: 10.24875/ACM.19000023

Disponible en internet: 10-09-2019

Arch Cardiol Mex. 2019;89(4):382-392

www.archivoscardiologia.com

Abstract

Introduction: The arrival of direct-acting oral anticoagulants (DOACs) has led to a change in the management of non-valvular atrial fibrillation (NVAf) in recent years. The objectives of this study are to determine the level of therapeutic control of anticoagulation with vitamin K antagonists (VKA) and its possible involvement in major adverse cardiovascular events (MACE) and to evaluate differences between the group on VKA with respect to the group on DOACs. **Patients and methods:** Prospective cohort study that included consecutive patients diagnosed with NVAf in Cardiology Consultations with a clinical follow-up of 18 months. Demographic, clinical and analytical differences between groups were analyzed, including the level of therapeutic control of anticoagulation on the VKA group and its association with MACE. **Results:** Overall, 273 patients were included: 46.5% on VKA, 42.5% on DOACs, 11% without antithrombotic treatment. Patients on VKA spent 62.1% of their time within therapeutic range (TTR by the Rosendaal formula). There were no differences in MACE depending on anticoagulation control. The DOACs group presented lesser MACE rate than the VKA group (13.4 vs. 4.3%; 0.90 ; HR 0.90 ; 0.83 - 0.98 $p = 0.01$) with lower cardiovascular mortality (0.0 vs. 5.5% ; HR, 0.94 ; 0.90 - 0.98 ; $p = 0.01$) and total mortality (0.9 vs. 12.6% ; HR, 0.88 ; 0.82 - 0.94 ; $p < 0.01$) although without significant differences in hemorrhagic (0.9 vs. 4.7% ; $p = 0.07$), or ischemic events (2.6 vs. 0.8% , $p = 0.27$). **Conclusions:** Patients on VKA have a different clinical profile than those who receive DOACs. Patients on VKA have an inadequate control of the anticoagulation in quite the half of the cases. The VKA group presented more MACE than the DOACs group.

Key words: Non-valvular atrial fibrillation. Vitamin K antagonists. Direct-acting oral anticoagulant. Anticoagulation. REACOH study.

Introducción

La fibrilación auricular (FA) representa una de las principales causas de morbilidad y mortalidad cardiovasculares y su prevalencia aumenta con la edad. Por lo regular se ha definido la FA no valvular (FANV) como aquella en ausencia de enfermedad valvular reumática (estenosis mitral al menos moderada) y prótesis valvular cardíaca mecánica¹.

Los fármacos antivitaminas K (AVK) se han utilizado de forma sistemática para la prevención de episodios tromboembólicos en pacientes con FA durante décadas. Aunque los AVK se han demostrado efectivos en la reducción de ictus isquémicos en múltiples estudios clínicos aleatorizados, existen diversas razones que han dado lugar a su infratutilización: el estrecho espectro terapéutico, las interacciones con fármacos y alimentos, y la exigencia de una estricta vigilancia periódica del INR²⁻⁶. A su vez, en estudios nacionales se ha documentado un escaso control de la anticoagulación con AVK y su posible relación con factores, como enfermedad renal, consumo de fármacos antiinflamatorios no esteroideos o antiagregantes, falta de tratamiento con bloqueadores de los receptores de la angiotensina, sexo femenino, diabetes mellitus, hábitos dietéticos y polimedicación. En estos estudios nacionales se ha identificado un mal control de los grados de anticoagulación, que oscila entre 39.4 y 47.3% de los pacientes, determinado mediante el tiempo en rango terapéutico (TRT) calculado mediante la fórmula de Rosendaal⁷⁻¹⁰.

Durante los últimos años se ha observado el desarrollo de nuevos fármacos anticoagulantes directos (ACD) que inhiben a la trombina o al factor Xa¹¹⁻¹⁴. Estas moléculas ofrecen una ventaja potencial frente a la AVK, ya que disponen de un perfil farmacológico más predecible, una toma diaria fija y menos interacciones farmacológicas y alimentarias. En sus diferentes estudios clínicos fundamentales, y con posterioridad en grandes registros en vida real, han demostrado al menos igual seguridad y eficacia frente a la AVK para la prevención de ictus y tromboembolismo sistémico, datos que se han confirmado en recientes metaanálisis¹⁵. Sin embargo, estos resultados parecen diferir según sean las áreas geográficas y la población estudiada¹⁶.

A la luz de la nueva evidencia, las guías de práctica clínica para el tratamiento de la FA, europeas y americanas¹, proponen como primera opción el uso de un ACD en pacientes con FANV. Sin embargo, la implementación en la práctica clínica por parte de los profesionales en la "vida real" es inferior a la esperada¹².

El objetivo fue conocer el tratamiento de anticoagulación oral de pacientes con FANV en esta área y analizar por un lado el control de los grados de anticoagulación en pacientes en tratamiento con AVK y los posibles factores relacionados con un mal control y, por el otro, los efectos cardiovasculares adversos mayores (ECAM) ocurridos en el grupo de los ACD respecto de la AVK (acenocumarol) en el área hospitalaria de los autores.

Pacientes y métodos

Se diseñó un estudio de cohortes prospectivo y observacional en el que se incluyó a pacientes con FANV atendidos en las consultas externas del Servicio de Cardiología del hospital durante un periodo de tres meses consecutivos (mayo a julio de 2015). Los criterios de inclusión fueron el temporal y el diagnóstico de FANV, al margen de su edad y sexo. Se excluyó a los pacientes diagnosticados con fibrilación auricular valvular, es decir, los pacientes con prótesis valvular mecánica o individuos con estenosis mitral al menos moderada y quienes no concedieron su consentimiento para la recolección de datos. Los pacientes que acuden a las consultas externas del Servicio de Cardiología los deriva el médico de atención primaria, otros especialistas o el seguimiento tras una hospitalización en el Servicio de Cardiología. El comité ético correspondiente del centro hospitalario aprobó el protocolo del estudio en el año 2015.

La asignación de uno u otro fármacos a los pacientes ha sido una libre elección de los diferentes médicos que han instituido el tratamiento. Los factores que han guiado esta elección han sido la experiencia personal de cada profesional, las características clínicas del paciente y las recomendaciones de las guías de práctica clínica vigentes. De esta forma se ha intentado describir las características de la anticoagulación en la práctica clínica diaria, sin influencias externas que determinen la asignación del tratamiento, y sin ninguna injerencia de los fabricantes.

Se recogieron datos demográficos, clínicos y analíticos y se realizó un seguimiento clínico prospectivo a 18 meses.

Se analizaron las diferencias clínicas, analíticas y la aparición de ECAM entre los grupos de AVK y ACD durante el seguimiento, que incluían muerte cardiovascular y total, episodios hemorrágicos (ictus hemorrágico, sangrado intracraneal, sangrado gastrointestinal mayor) y eventos isquémicos (ictus isquémicos, embolia periférica, infarto del miocardio). Para la evaluación del riesgo trombótico y hemorrágico se utilizaron las escalas recomendadas, CHA2DS2-VASc, CHADS2 y HASBLED^{1,17,18}.

En el área hospitalaria de los autores se utilizó acenocumarol como AVK en todos los casos. Para el cálculo del grado de control de la anticoagulación con AVK se usó el TRT por el método directo y por la fórmula de Rosendaal¹⁹. Se consideró mal control cuando el TRT no alcanzó el 65% (grupo A) y buen control (grupo B) cuando superaba el 65%. Se analizaron diferencias entre ambos grupos.

Las variables discretas se presentan como número y porcentaje y se compararon con la prueba de la χ^2 o con la prueba exacta de Fisher (si los valores esperados en las celdas eran <5). Las variables continuas se presentan en forma de media \pm desviación estándar y se compararon mediante la prueba de la t de Student. Las variables continuas que no tenían una distribución normal se presentan como mediana y rango intercuartílico. En el caso de distribuciones asimétricas se utilizó una prueba no paramétrica (U de Mann-Whitney). El análisis multivariado se basó en regresión logística y la prueba de riesgos proporcionales de Cox para identificar factores de mortalidad en el seguimiento. Los modelos multivariados se aplicaron mediante las variables seleccionadas que estadísticamente se relacionaban en el análisis univariado. La curva ROC (*Receiver Operating Characteristic*) se empleó para determinar el valor predictivo del modelo obtenido en el estudio multivariado de regresión logística. Para evaluar diferencias entre los grupos de AVK y ACD, así como entre el grupo con INR bien y mal controlado, se utilizó un modelo de riesgos proporcional con regresión de Cox para el análisis de efectos adversos en el seguimiento (presentados como razones de riesgo [HR] con sus intervalos de confianza).

Por último, la probabilidad de supervivencia y eventos en el seguimiento se ha calculado mediante la prueba de Kaplan-Meier y la prueba *log rank* de Mantel se usó para comparar las curvas de supervivencia entre subgrupos. El análisis estadístico se realizó con el programa informático SPSS 22. Se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0.05$.

Resultados

Perfil clínico y tratamiento de pacientes con FANV

Hasta 127 pacientes (46.5%) recibieron AVK (grupo 1), 116 (42.5%) un ACD (grupo 2) y 30 (11%) no recibieron ningún tratamiento (grupo 3). En el grupo 2, el 8.7% de los pacientes recibió dabigatrán (110 mg/12 h), el 3.3% dabigatrán (150 mg/12 h), el 11.4% rivaroxabán (20 mg/24 h), el 4.4% rivaroxabán (15 mg/24 h), el 7.4% apixabán (5 mg/12 h) y el 7.4% apixabán (2.5 mg/12 h). Sólo el 73% de los pacientes que recibieron un ACD tomaba la dosis recomendada según la ficha técnica del fármaco; en el 23% se utilizó una dosis reducida y en el 3% una dosis superior a la recomendada. La dosis reducida de forma inapropiada fue del 27% con dabigatrán, 21% con rivaroxabán y en el 31% con

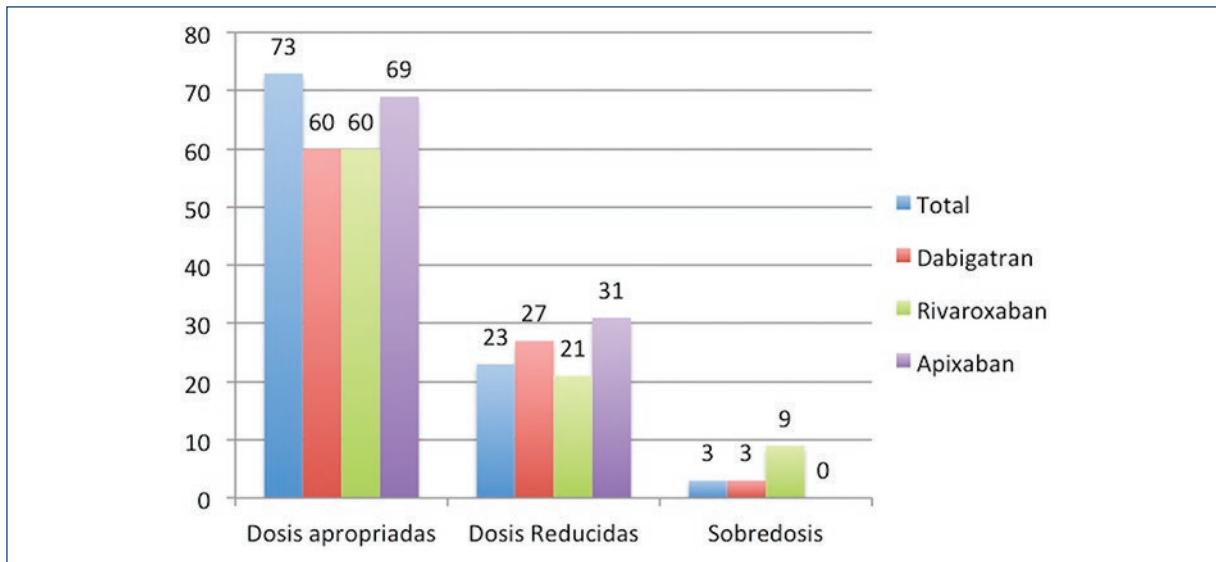


Figura 1. Dosis utilizadas de anticoagulantes directos.

apixabán (Fig. 1). El médico de la consulta eligió la dosis con base en la evaluación individualizada del riesgo trombótico y hemorrágico y las principales motivaciones que llevaron a utilizar una dosis reducida fueron la edad, la fragilidad, un alto riesgo de sangrado y la insuficiencia renal.

Los pacientes del grupo 3 ($n = 30$) no recibieron tratamiento por las siguientes razones: 15 pacientes (50%) tenían una puntuación CHA2DS2-VASc baja (11 sujetos con CHA2DS2-VASc de 0 puntos, 4 con CHA2DS2-VASc de 1 punto¹ mujer y 3 hombres que no se anticoagularon por tener indicación limítrofe), 4 pacientes (13.3%) por antecedentes de episodios hemorrágicos mayores (un ictus hemorrágico, tres sangrados gastrointestinales), 11 pacientes (37%) por voluntad suya de no recibir tratamiento anticoagulante a pesar de tener indicación clínica.

Se aportaron datos de 273 pacientes. En la [tabla 1](#) se expresan las características basales de la población de los pacientes de los grupos AVK y ACD. No existieron diferencias entre grupos en cuanto a género, dislipemia, antecedentes de cardiopatía isquémica, sangrado previo o tratamiento antiagregante concomitante, si bien, a pesar de no alcanzar una significación estadística, se reconocieron diferencias numéricas en las características basales de los pacientes de los grupos AVK y ACD. Los pacientes del grupo AVK fueron mayores, con más prevalencia de hipertensión, diabetes, insuficiencia renal crónica e insuficiencia cardíaca respecto del grupo ACD. A su vez, los valores medios de las escalas de riesgo tromboembólico fueron significativamente más altos en el grupo AVK respecto del ACD

(CHA2DS2, 2.24 ± 1.06 vs. 1.99 ± 1.20 , $p = 0.035$; CHA2DS2-VASc, 3.84 ± 1.53 vs. 3.44 ± 1.67 , $p = 0.046$) con tendencia a valores medios más altos también en la escala de riesgo hemorrágico, sin alcanzar la significación estadística (HASBLED, 2.31 ± 1.0 vs. 2.04 ± 1.08 , $p = 0.052$). A su vez, el tipo de fibrilación auricular fue más permanente en el grupo tratado con AVK.

Eventos cardiovasculares en el seguimiento

Durante un seguimiento clínico de 24 meses, la mortalidad por todas las causas se registró en un paciente en el grupo de ACD, y en 16 pacientes en el grupo de AVK (0.9 vs. 12.6%; HR, 0.88; 0.82-0.94; $p < 0.01$). En lo que concierne a la mortalidad por causas cardiovasculares no se identificó ningún evento en el grupo de ACD y siete en el grupo de AVK (0.0 vs. 5.5%; HR, 0.94; 0.90-0.98; $p = 0.01$); véase la [tabla 2](#). En términos de seguridad y eficacia no se observaron diferencias estadísticamente significativas, aunque sí numéricas entre los grupos de ACD y AVK. Los eventos isquémicos mayores fueron tres en el grupo de ACD y uno en el grupo de AVK (2.6 vs. 0.8%; $p = 0.27$). No se observaron eventos isquémicos en el grupo que no recibió anticoagulación. En cuanto a eventos hemorrágicos, ocurrió uno hemorrágico mayor en el grupo de ACD y seis en el grupo de AVK (0.9 vs. 4.7%; $p = 0.07$); de los cinco pacientes en tratamiento con AVK que sufrieron eventos hemorrágicos letales, tres pacientes (60%) se encontraban con un INR fuera de rango terapéutico cuando ocurrió el evento. En el

Tabla 1. Características basales de los grupos AVK y ACD

	AVK (n = 127)	ACD (n = 116)	Sig.
Edad (años)	75 ± 10	72 ± 10	0.01
Mujeres	60 (47%)	59 (51%)	0.57
Tabaquismo	20 (16%)	25 (22%)	0.34
Hipertensión	107 (84%)	103 (89%)	0.30
Diabetes <i>mellitus</i>	43 (34%)	33 (28%)	0.36
Dislipemia	53 (42%)	61 (53%)	0.09
Enfermedad renal*	43 (34%)	26 (22%)	0.08
Insuficiencia cardíaca	31 (24%)	20 (17%)	0.17
Ictus/AIT previo	14 (11%)	13 (12%)	0.63
Cardiopatía isquémica	25 (20%)	25 (22%)	0.72
Sangrado mayor previo	3 (2%)	6 (5%)	0.60
Tratamiento con AAS	22 (17%)	22 (19%)	0.72
SAME-TTR	1.5 ± 0.9	1.9 ± 1.1	<0.01
0	15 (12%)	8 (7%)	
1	56 (44%)	32 (28%)	
2	41 (32%)	40 (34%)	
3	14 (11%)	26 (22%)	
4	1 (1%)	6 (6%)	
5	0 (0%)	3 (3%)	
Número de comprimidos diarios	8.85	8.14	0.541
FEVI			
Normal (> 55%)	108 (85%)	104 (90%)	0.283
45-54%	6 (5%)	7 (5%)	
35-44%	5 (4%)	2 (2%)	
<35%	8 (6%)	3 (3%)	
Tipo de fibrilación auricular			<0.01
Paroxística	31 (24%)	49 (42%)	
Persistente	16 (13%)	35 (30%)	
Permanente	80 (63%)	32 (28%)	
Escalas de riesgo trombótico y hemorrágico			
CHADS2	2.24 ± 1.06	1.99 ± 1.20	0.035
CHA2DS2-VASc	3.84 ± 1.53	3.44 ± 1.67	0.046
HASBLED	2.31 ± 1.05	2.04 ± 1.08	0.052

*Se consideraron enfermedad renal valores de eFG < 60 ml/min/1.73 m² y valores de creatinina > 1.3 mg/dl en los hombres y > 1.2 mg/dl en las mujeres.
AAS: ácido acetilsalicílico; AIT: accidente isquémico transitorio; AVK: antivitaminas K; ACD: anticoagulantes directos.

análisis de supervivencia se documentaron diferencias estadísticamente significativas entre las curvas de ambos grupos (Fig. 2).

Al analizar el grupo de pacientes que recibieron ACD no hubo diferencias significativas de eventos entre los diferentes ACD ni entre las distintas dosis; sin embargo, había demasiados subgrupos con un tamaño muestral muy escaso para mostrar diferencias significativas.

En el análisis multivariado se reconocieron diversas variables predictoras de ECAM: uso de AVK ($p < 0.05$), edad ($p < 0.05$) y puntuaciones CHA2DS2-VASc

elevadas (CHA2DS2-Vasc, 3 y 4) que fueron significativas, por lo que se introdujeron en el modelo representado en la figura 3.

Control de anticoagulación en pacientes con AVK

Al analizar el grupo de AVK, el tiempo medio en rango terapéutico directo fue del $59.6 \pm 25.8\%$ y calculado mediante la fórmula de Rosendaal del $62.1 \pm 27.7\%$, sin diferencias en función del método empleado

Tabla 2. Eventos cardiovasculares adversos mayores en el seguimiento a 24 meses

	AVK (n = 127)	ACD (n = 116)	Sig.	HR (IC 95%)
Mortalidad CV	7 (5.5%)	0 (0)	0.01	0.94; 0.90-0.98
Mortalidad total	16 (12.6%)	1 (0.9%)	< 0.01	0.88; 0.82-0.94
Eventos tromboembólicos	1 (0.8%)	3 (2.6%)	0.27	1.02; 0.98-1.05
Eventos hemorrágicos	6 (4.7%)	1 (0.9%)	0.07	0.96; 0.92-1.00
ECAM total	17 (13.4%)	5 (4.3%)	0.01	0.90; 0.83-0.98

ACD: anticoagulantes directos; AVK: antivitamina K; CV: cardiovascular; ECAM: eventos cardiovasculares adversos mayores; HR: razones de riesgo; IC 95%: intervalo de confianza del 95%.

($p = 0.09$). El 55.1% de los pacientes resultó adecuadamente anticoagulado de acuerdo con el método de Rosendaal. Las características basales de los pacientes con mal control, según el método de Rosendaal, no difirieron respecto de aquéllos controlados (TRT > 65%) incluidos en el número medio de comprimidos diarios de tratamiento en la puntuación SAME-TTR ni en la función renal (Tabla 3). No obstante, si bien sólo de forma numérica no significativa, el grupo fuera de rango tuvo mayor puntuación media en la escala HAS-BLED (2,54 vs. 2.25; $p = 0.16$), y más eventos hemorrágicos (4.2 vs. 1.7%; $p = 0.44$) e isquémicos mayores (2.1 vs. 0%; $p = 0.27$), aunque con menor mortalidad por causas cardiovasculares (4.2 vs. 6.8%; $p = 0.56$) y mortalidad por todas las causas (8.3 vs. 15.3%; $p = 0.27$) en el grupo fuera de rango terapéutico (Tabla 3 y Fig. 4).

Discusión

Los resultados del estudio REACOH reflejan el tratamiento de la FANV en una amplia muestra de pacientes anticoagulados representativa de la población del área hospitalaria de los autores atendida en el Servicio de Cardiología. Es importante señalar que la vigilancia de este trabajo fue muy meticulosa y se aplicó un riguroso control que permitiera garantizar la calidad de los datos registrados. Se muestran diferencias en el perfil de pacientes que reciben anticoagulación con AVK o un ACD. Los pacientes que recibieron AVK fueron más añosos y tenían más factores de riesgo cardiovasculares, incluidas insuficiencia cardíaca y enfermedad renal, lo que ocasionó que los pacientes que recibían un AVK tuvieran puntuaciones más elevadas en las escalas de riesgo trombótico y hemorrágico en comparación con los que recibieron un ACD (Tabla 1). La puntuación de la escala SAME-TTR fue mayor en el grupo de ACD y tiene sentido la elección de estos

fármacos para un grupo que podría ser más difícil mantenerse en el rango terapéutico con AVK.

Al analizar el subgrupo de pacientes en tratamiento con AVK (acenocumarol en este caso), llama la atención que casi la mitad de los pacientes carecía de un grado adecuado de control de anticoagulación. Sin embargo, no es de extrañar que aquéllos con mal control mostraran una tendencia no significativa a presentar más ECAM durante el seguimiento con respecto al grupo que tenía un adecuado control de anticoagulación. Se conoce que un control inadecuado de la INR incrementa tanto el riesgo de ictus como el de hemorragias²⁰. En realidad, se ha demostrado que en pacientes con FANV y puntuación CHADS2 ≥ 2 tratados con warfarina, en comparación con los no tratados, se observó mejoría significativa en el tiempo hasta la aparición de un ictus sólo en los sujetos que alcanzaron control de INR > 70% del tiempo en rango terapéutico²¹. El grado de control de anticoagulación, incluso en los estudios clínicos controlados, alcanza como máximo un 65 a 70%²⁰; no obstante, existe escasa evidencia del control en el medio en una población real. Los dos registros más amplios en el medio de los autores han documentado un control de anticoagulación pobre y han relacionado factores como sexo femenino, puntuación HASBLED elevada, diabetes mellitus, enfermedad renal, hipertensión, entre otros, con un peor control de INR^{7,8}. Fuera del medio de los autores, múltiples estudios han relacionado diversos factores con el mal control de INR, incluso opuestos a los encontrados en este medio^{20,22,23}. Este estudio dilucida en cierta manera lo anterior, pero no se han identificado factores predictores de mal control de INR (Tabla 3).

La mortalidad cardiovascular y la mortalidad total estaban significativamente reducidas en los pacientes que recibieron un ACD en comparación con los que recibieron AVK. Como ya se ha mencionado, estas diferencias podrían estar justificadas en parte

Comparaciones globales			
	χ^2	df	Sig.
Log rank (Mantel-Cox)	6.855	1	0.009

Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para los distintos valores de fármaco.

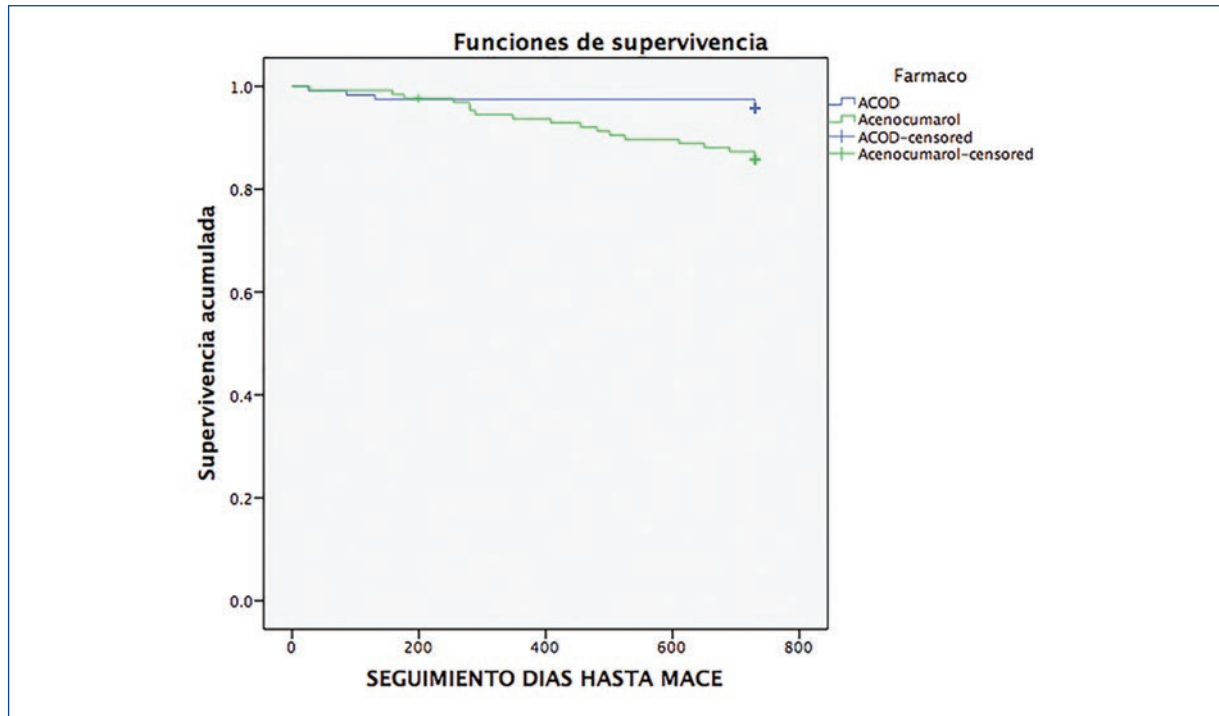


Figura 2. Curvas de supervivencia libre de ECAM en función del tratamiento anticoagulante recibido.

por la diferencia de edad y factores de riesgo cardiovascular entre los dos grupos. Sin embargo, este beneficio se explica sobre todo a expensas de una clara tendencia a la reducción de eventos hemorrágicos en los pacientes que recibían ACD. Por otro lado, en la población de estudio, y de forma similar a los estudios fundamentales con ACD en la prevención de eventos isquémicos, los ACD han demostrado similar eficacia que los AVK, con tasas de eventos isquémicos muy escasas en ambos subgrupos. Cabe resaltar que en un porcentaje elevado de pacientes que recibieron un ACD, las dosis no eran apropiadas, fundamentalmente a expensas de la infradosificación; este hecho coincide con lo reflejado en estudios previos en vida real²⁴ y podría justificar una diferencia numérica a mostrar más eventos respecto del grupo de AVK.

Llama la atención la gran diferencia en el número de complicaciones mayores en detrimento del grupo de

AVK, algo que en estudios más grandes se diluye en apariencia¹²⁻¹⁵. Es probable que una mayor potencia del estudio, gracias a un mayor tamaño muestral, además de las diferencias clínicas y un mayor tiempo en rango terapéutico en el grupo AVK, habría permitido acercar el número de complicaciones entre ambos grupos. Con todas estas limitaciones, los autores consideran que estas diferencias, incluso si fueran menos marcadas, evidencian una tendencia hacia un tratamiento de la anticoagulación más seguro y predecible con los ACD.

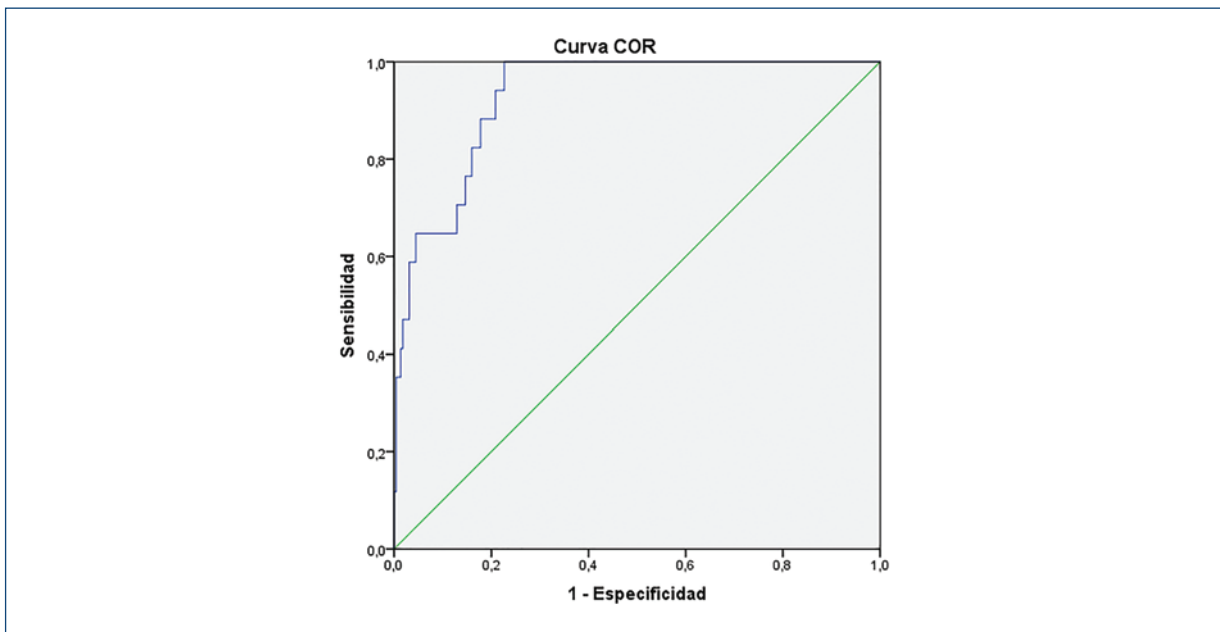
A pesar de que las evidencias científicas tanto en los estudios clínicos aleatorizados como en vida real demuestran una mayor o igual seguridad de los ACD en comparación con AVK¹⁵, la tendencia en este estudio fue administrar los AVK en pacientes con mayor edad y mayor número de comorbilidades, si bien conceptualmente podrían beneficiarse más de la posible disminución del riesgo hemorrágico que podrían aportar los

Variables en la ecuación								
	B	Error estándar	Wald	gl	Sig.	Exp(B) Inferior	IC 95% para EXP (B)	
							Inferior	Superior
Paso 1*								
Edad	0.169	0.046	13.610	1	0.000	1.184	1.082	1.295
Constante	-15.776	3.733	17.864	1	0.000	0.000		
Paso 2**								
SINTROM (acenocumarol)(1)	-2.576	1.053	5.989	1	0.014	0.076	0.010	0.599
Edad	0.162	0.049	10.848	1	0.001	1.175	1.068	1.294
Constante	-14.655	3.993	13.469	1	0.000	0.000		
Paso 3 [†]								
SINTROM (acenocumarol)(1)	-3.978	1.410	7.956	1	0.005	0.019	0.001	0.297
CHA2DS2-VASC			13.976	8	0.082			
CHA2DS2-VASC(1)	-17.581	15340.318	0.000	1	0.999	0.000	0.000	.
CHA2DS2-VASC(2)	-17.486	9167.695	0.000	1	0.998	0.000	0.000	.
CHA2DS2-VASC(3)	-3.123	2.308	1.830	1	0.176	0.044	0.000	4.062
CHA2DS2-VASC(4)	-4.629	2.318	3.988	1	0.046	0.010	0.000	0.918
CHA2DS2-VASC(5)	-4.930	2.178	5.123	1	0.024	0.007	0.000	0.516
CHA2DS2-VASC(6)	-4.024	2.175	3.422	1	0.064	0.018	0.000	1.271
CHA2DS2-VASC(7)	-2.927	2.176	1.809	1	0.179	0.054	0.001	3.813
CHA2DS2-VASC(8)	-0.096	2.201	0.002	1	0.965	0.909	0.012	67.877
EDAD	0.204	0.070	8.499	1	0.004	1.226	1.069	1.407
Constante	-14.196	5.793	6.006	1	0.014	0.000		

*Variables especificadas en el paso 1: edad.

**Variables especificadas en el paso 2: Sintrom (acenocumarol).

[†]Variables especificadas en el paso 3: CHA2DS2-VASC.



Área bajo la curva				
Variables de resultado de prueba: probabilidad pronosticada				
Área	Error estándar ^a	Significación asintótica ^b	95% de intervalo de confianza asintótico	
			Límite inferior	Límite superior
0.929	0.022	0.000	0.886	0.973

a. Bajo el supuesto no paramétrico.

b. Hipótesis nula: área verdadera = 0.5.

Figura 3. Curva ROC relacionada con el análisis multivariado de factores predictores de ECAM. Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para los distintos grados de rango.

Tabla 3. Diferencias entre pacientes anticoagulados con AVK en función del grado de control

	Buen control (TRT > 60%) (n = 59)	Mal control (TRT < 60%) (n = 48)	Sig.
Edad (años)	75 ± 10	74 ± 10	0.46
Mujeres	28 (48%)	24 (50%)	0.79
Tabaquismo	6 (10%)	8 (17%)	0.61
Hipertensión	51 (86%)	38 (79%)	0.31
Diabetes <i>mellitus</i>	18 (31%)	14 (29%)	0.88
Dislipemia	21 (36%)	22 (46%)	0.28
Enfermedad renal*	23 (39%)	15 (30%)	0.18
Insuficiencia cardíaca	16 (27%)	10 (21%)	0.45
Ictus/AIT previo	8 (14%)	3 (6%)	0.22
Cardiopatía isquémica	12 (20%)	9 (19%)	0.84
Sangrado mayor previo	1 (2%)	2 (4%)	0.47
Tratamiento con AAS	10 (17%)	11 (22%)	0.63
SAME-TTR	1.3 ± 0.8	1.50 ± 0.9	0.70
0	9 (15%)	5 (10%)	
1	27 (46%)	20 (42%)	
2	18 (31%)	18 (38%)	
3	5 (9%)	4 (8%)	
4	0 (0%)	1 (2%)	
Número de comprimidos diarios	8.83	9.00	0.12
FEVI			0.30
Normal (>55%)	51 (86%)	39 (81%)	
45-54%	2 (3%)	3 (6%)	
35-44%	1 (2%)	4 (8%)	
<35%	5 (9%)	2 (4%)	
Escalas de riesgo trombótico y hemorrágico			
CHADS2	2.31 ± 0.95	1.96 ± 0.97	0.05
CHA2DS2-VASc	3.98 ± 1.48	3.56 ± 1.41	0.08
HASBLED	2.25 ± 1.03	2.54 ± 1.12	0.15
Eventos cardiovasculares adversos mayores en el seguimiento a 24 meses			
Mortalidad CV	4 (6.8%)	2 (4.2%)	0.56
Mortalidad total	9 (15.3%)	4 (8.3%)	0.28
Eventos tromboembólicos	0 (0%)	1 (2.1%)	0.27
Eventos hemorrágicos	1 (1.7%)	2 (4.2%)	0.44
ECAM total	9 (15.3%)	7 (14.6%)	0.92

*Se consideraron enfermedad renal valores de eFG < 60 ml/min/1.73 m² y valores de creatinina > 1.3 mg/dl en los hombres y > 1.2 mg/dl en las mujeres.

AAS: ácido acetilsalicílico; AIT: accidente isquémico transitorio; AVK: antivitamina K; ACD: anticoagulantes directos; CV: cardiovascular; ECAM: eventos cardiovasculares adversos mayores; TRT: tiempo en rango terapéutico por método de Rosendaal.

ACD, sobre todo si se considera que justo en esta población resulta más difícil alcanzar un adecuado control terapéutico²⁰.

Limitaciones

La principal limitación de este registro, su carácter observacional y no controlado, introduce un posible

sesgo de selección que podría afectar su validez externa. Por una parte, una clara limitación del estudio es su tamaño muestral reducido que afecta en particular a las comparaciones entre los diferentes subgrupos. El subgrupo con edoxabán no queda representado en el estudio por no hallarse en el mercado cuando se realizó la inclusión de pacientes y sólo se utilizó acenocumarol como fármaco AVK. Por último, habría que mencionar

Comparaciones globales			
	χ^2	df	Sig.
Log rank (Mantel-Cox)	0.017	1	0.898

Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para los distintos grados de rango.

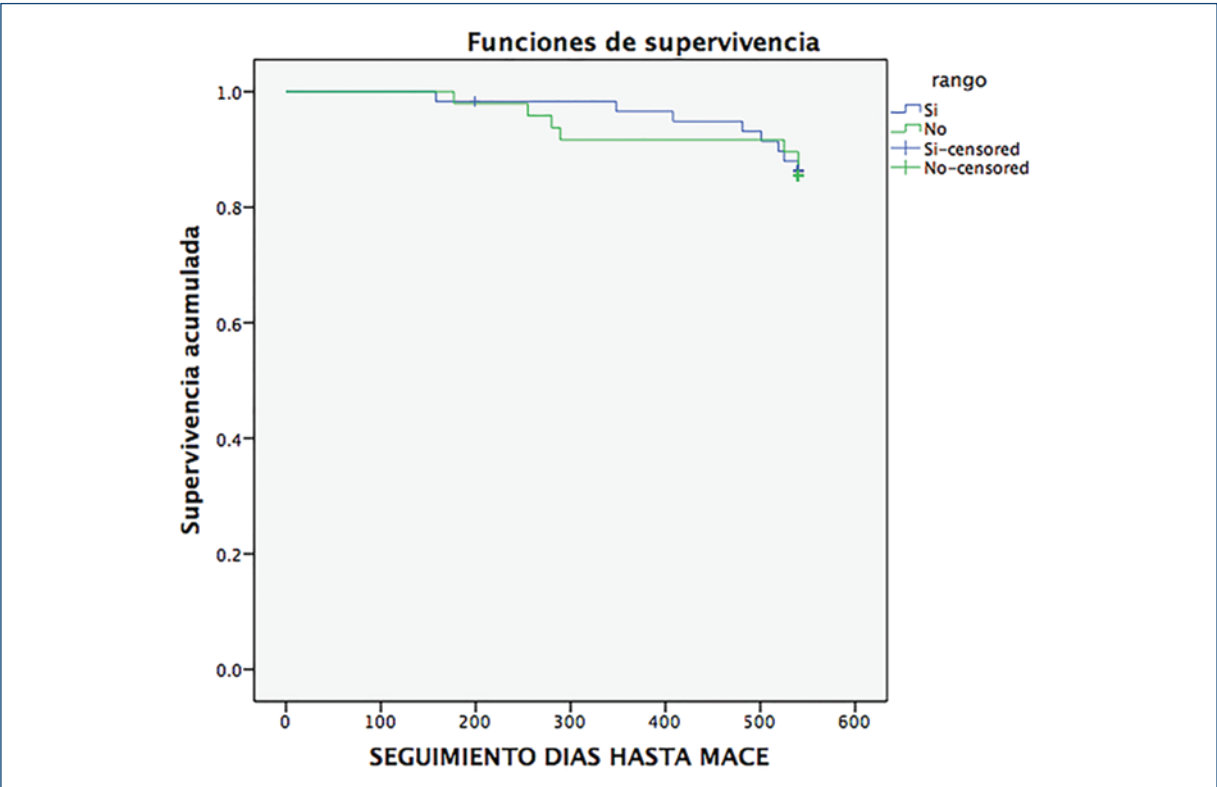


Figura 4. Curvas de supervivencia libre de ECAM del grupo AVK en función del grado de control de anticoagulación.

que las comparaciones de eventos entre el grupo de AVK y ACD son limitadas dadas las características basales diferentes de ambos grupos y deben tomarse a modo de referencia. Todo ello indica que los resultados de este trabajo deben considerarse tan sólo como generadores de hipótesis y que son necesarios nuevos estudios para confirmar los hallazgos.

Conclusiones

Los resultados de este estudio indican, en primer lugar, que el perfil del paciente anticoagulado por FANV es diferente en caso de tratarse con AVK o ACD. Los pacientes anticoagulados con AVK se encontraban casi la mitad del tiempo fuera de rango terapéutico. Este hecho, junto con un perfil de riesgo más elevado en comparación con los tratados con ACD, ha podido justificar un aumento de ECAM en este subgrupo.

Financiamiento

La presente investigación no ha recibido ninguna beca específica de agencias de los sectores públicos, comercial o sin ánimo de lucro.

Conflicto de intereses

El investigador principal no tiene conflicto de intereses.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Bibliografía

- Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al., and Group ESCSD. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2016;37:2893-962.
- Glazer NL, Dublin S, Smith NL, French B, Jackson LA, Hrachovec JB, et al. Newly detected atrial fibrillation and compliance with antithrombotic guidelines. *Arch Intern Med*. 2007;167:246-52.
- Lewis WR, Fonarow GC, LaBresh KA, Cannon CP, Pan W, Super DM, et al. Differential use of warfarin for secondary stroke prevention in patients with various types of atrial fibrillation. *Cardiol*. 2009;103:227-31.
- Ogilvie IM, Newton N, Welner SA, Cowell W, Lip GY. Underuse of oral anticoagulants in atrial fibrillation: a systematic review. *Am J Med*. 2010;123:638-45 e4.
- Waldo AL, Becker RC, Tapson VF. Hospitalized patients with atrial fibrillation and a high risk of stroke are not being provided with adequate anticoagulation. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:1729-36.
- Zimetbaum PJ, Thosani A, Yu HT, Xiong Y, Lin J, Kothawala P, et al. Are atrial fibrillation patients receiving warfarin in accordance with stroke risk? *Am J Med*. 2010;123:446-53.
- Anguita Sánchez M, Bertomeu Martínez V, Cequier Fillat A. Quality of vitamin k antagonist anticoagulation in Spain: prevalence of poor control and associated factors. *Rev Esp Cardiol*. (english ed). 2015;68:761-8.
- Barrios V, Escobar C, Prieto L, Osorio G, Polo J, Lobos JM, et al. Anticoagulation control in patients with nonvalvular atrial fibrillation attended at primary care centers in Spain: the PAULA study. *Rev Esp Cardiol*. 2015;68:769-76.
- Suárez Fernández C, Castilla-Guerra L, Cantero-Hinojosa J, Surinach JM, Acosta de Bilbao F, Tamarit JJ, et al. Satisfaction with oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Patient Preference Adherence*. 2018;12:267-74.
- Cinza-Sanjurjo S, Rey-Aldana D, Gestal-Pereira E, Calvo-Gómez C. Assessment of degree of anticoagulation control in patients with atrial fibrillation in primary health care in Galicia, Spain: ANFAGAL Study. *Rev Esp Cardiol*. (english ed). 2015;68:753-60.
- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al., Committee R-LS and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361:1139-51.
- Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al. 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. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:981-92.
- Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2013;369:2093-104.
- Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2014;383:955-62.
- Gómez-Outes A, Terleira-Fernández AI, Calvo-Rojas G, Suárez-Gea ML, Vargas-Castrillón E. Direct oral anticoagulants for stroke prevention in patients with atrial fibrillation: meta-analysis by geographic region with a focus on European patients. *Br J Clin Pharmacol*. 2016;82:633-44.
- Olesen JB, Torp-Pedersen C, Hansen ML, Lip GY. The value of the CHA2DS2-VASc score for refining stroke risk stratification in patients with atrial fibrillation with a CHADS2 score 0-1: a nationwide cohort study. *Thrombosis Haemostasis*. 2012;107:1172-9.
- Pisters R, Lane DA, Nieuwlaar R, de Vos CB, Crijns HJ, Lip GY. 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;138:1093-100.
- Rosendaal FR, Cannegieter SC, van der Meer FJ, Briet E. A method to determine the optimal intensity of oral anticoagulant therapy. *Thrombosis Haemostasis*. 1993;69:236-9.
- 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. *Thrombosis J*. 2016;14:14.
- 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. *Thrombosis Research*. 2009;124:37-41.
- Razouki Z, Ozonoff A, Zhao S, Rose AJ. Pathways to poor anticoagulation control. *J Thrombosis Haemostasis: JTH*. 2014;12:628-34.
- Costa GL, Lamego RM, Colosimo EA, Valacio RA, Moreira Mda C. Identifying potential predictors of high-quality oral anticoagulation assessed by time in therapeutic international normalized ratio range: a prospective, long-term, single-center, observational study. *Clinical Therapeutics*. 2012;34:1511-20.
- Yao X, Shah ND, Sangaralingham LR, Gersh BJ, Noseworthy PA. Non-vitamin k antagonist oral anticoagulant dosing in patients with atrial fibrillation and renal dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69:2779-90.