

**UNIVERSIDAD DE MÁLAGA**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DEPARTAMENTO DE MEDICINA Y DERMATOLOGÍA**



**ANTICOAGULACIÓN ORAL DIRECTA EN FIBRILACIÓN AURICULAR  
NO VALVULAR. RESULTADOS DE LA PRÁCTICA CLÍNICA DIARIA**

**Tesis Doctoral**

**BEATRIZ PÉREZ VILLARDÓN**

**Málaga, 2015**

**Director de tesis: Dr. D. Eduardo De Teresa Galván**


**Co-director de tesis: Dr. D. Manuel De Mora Martín**

**Co-director de tesis: Dr. D. Miguel Angel Ramírez Marrero**



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

AUTOR: Beatriz Pérez Villardón

 <http://orcid.org/0000-0001-6129-1532>

EDITA: Publicaciones y Divulgación Científica. Universidad de Málaga



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional:

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/legalcode>

Cualquier parte de esta obra se puede reproducir sin autorización pero con el reconocimiento y atribución de los autores.

No se puede hacer uso comercial de la obra y no se puede alterar, transformar o hacer obras derivadas.

Esta Tesis Doctoral está depositada en el Repositorio Institucional de la Universidad de Málaga (RIUMA): [riuma.uma.es](http://riuma.uma.es)



**UNIVERSIDAD DE MÁLAGA**  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
**DEPARTAMENTO DE MEDICINA Y DERMATOLOGÍA**

D. Eduardo de Teresa Galván, Catedrático de Cardiología del Departamento de Medicina de la Universidad de Málaga, D. Manuel De Mora Martín, Jefe de Servicio de Cardiología y Director de la Unidad de Gestión del Corazón y enfermedades vasculares del Hospital Regional de Málaga, y D. Miguel Angel Ramírez Marrero, Facultativo Especialista de Cardiología,

CERTIFICAN: Que el trabajo de investigación que lleva por título "**Anticoagulación oral directa en fibrilación auricular no valvular. Resultados de la práctica clínica diaria**", presentado por D.ª Beatriz Pérez Villardón con DNI 53157537-Y, para optar al Grado de Doctor en Medicina, ha sido realizado bajo nuestra dirección; consideramos que tiene el contenido y rigor científico necesario para ser sometido al superior juicio de la comisión que nombre la Universidad de Málaga.

Una vez finalizada, autorizamos su presentación, y para que así conste, en cumplimiento de las disposiciones vigentes, expedimos y firmamos el presente certificado en Málaga, 2015.

Eduardo De Teresa Galván

Manuel De Mora Martín

Miguel Angel Ramírez Marrero

*A mi familia*

“La más larga caminata comienza con un paso”

## AGRADECIMIENTOS:

En primer lugar, al **Dr. D. Eduardo De Teresa Galván**, por ayudarme como director de tesis en la realización del presente trabajo, por sus consejos y orientaciones, y motivarme para su resolución y lectura.

Al **Dr. D. Manuel De Mora Martín**, por la co-dirección y apoyo en el desarrollo de esta tesis.

Al **Dr. D. Miguel Angel Ramírez Marrero**, por la co-dirección de esta tesis, por su asesoramiento y por su implicación en la realización de la misma.

Al **Dr. D. Jorge Rodríguez Capitán**, por su colaboración.

A todos los miembros del **Servicio de Cardiología** del Hospital Comarcal de la Axarquía, por ayudarme a conseguir este objetivo. En especial, al **Dr. D. Lorenzo Pérez Benito**, mi padre, por su paciencia y dedicación, sin cuya ayuda no hubiera sido posible realizar este trabajo.

A mi madre, a mi hermana, a Fernando. Por su apoyo incondicional, su paciencia, confianza, cariño, y dedicación.

A mi pequeña Inés.

A todos los **pacientes** que hicieron posible la realización de este trabajo.

# Índice

<b>1. Introducción. Razón del estudio</b> .....	1
<b>2. Epidemiología. Magnitud del problema</b> .....	3
<b>2.1 Importancia de la FA silente</b> .....	8
<b>3. Importancia clínica de la fibrilación auricular</b> .....	10
<b>3.1 Mortalidad</b> .....	10
<b>3.2 Accidentes cerebrovascular agudo y tromboembolismo</b> .....	11
<b>3.3 Insuficiencia cardíaca</b> .....	12
<b>3.4 Taquimiocardiopatía</b> .....	13
<b>3.5 Síndrome coronario agudo</b> .....	13
<b>3.6 Alteración de la calidad de vida</b> .....	14
<b>3.7 Hospitalización</b> .....	14
<b>3.8 Demencia vascular</b> .....	15
<b>4. Factores asociados</b> .....	16
<b>5. Mecanismos implicados en el desarrollo de fibrilación auricular</b> .....	21
<b>5.1 Cambios fisiopatológicos auriculares</b> .....	21
<b>5.2 Mecanismos electrofisiológicos</b> .....	21
<b>6. Balance entre riesgo embólico y riesgo hemorrágico</b> .....	23

<b>7. Tratamiento antitrombótico</b> .....	34
<b>8. Nuevos anticoagulantes orales</b> .....	40
<b>8.1 Dabigatrán</b> .....	47
<b>8.2 Rivaroxabán</b> .....	57
<b>8.3 Apixabán</b> .....	66
<b>8.4 Edoxabán</b> .....	73
<b>9. Hipótesis y objetivos</b> .....	79
<b>10. Pacientes y metodología</b> .....	80
<b>10.1 Población a estudio</b> .....	80
<b>10.2 Metodología</b> .....	81
<b>10.3 Análisis estadístico</b> .....	82
<b>11. Resultados</b> .....	84
<b>11.1 Análisis de la muestra total</b> .....	84
<b>11.1.1 Características epidemiológicas y clínicas</b> .....	84
<b>11.1.2 Eventos clínicos durante el seguimiento</b> .....	87
<b>11.2 Análisis de subgrupos: acenocumarol versus NACO</b> .....	94
<b>11.2.1 Características epidemiológicas y clínicas</b> .....	94
<b>11.2.2 Eventos clínicos durante el seguimiento</b> .....	98
<b>11.3 Análisis de subgrupos: según sexo</b> .....	110
<b>11.3.1 Características epidemiológicas y clínicas</b> .....	110
<b>11.3.2 Eventos clínicos durante el seguimiento</b> .....	111

<b>11.4 Análisis de subgrupos: edad <math>\geq</math> 75 años.....</b>	<b>113</b>
<b>11.4.1 Características epidemiológicas y clínicas .....</b>	<b>113</b>
<b>11.4.2 Eventos clínicos durante el seguimiento .....</b>	<b>115</b>
<b>11.5 Análisis de subgrupos: pacientes en tratamiento con nuevos anticoagulantes orales.....</b>	<b>117</b>
<b>11.5.1 Características epidemiológicas y clínicas .....</b>	<b>117</b>
<b>11.5.2 Eventos clínicos durante el seguimiento .....</b>	<b>120</b>
<b>11.6 Análisis multivariante.....</b>	<b>121</b>
<b>11.6.1 Predictores del objetivo primario de eficacia .....</b>	<b>121</b>
<b>11.6.2 Predictores independientes de hemorragia mayor .....</b>	<b>122</b>
<b>11.6.3 Predictores independientes de eventos clínicos de eficacia y de seguridad.....</b>	<b>123</b>
<b>12. Discusión .....</b>	<b>125</b>
<b>12.1 Características epidemiológicas .....</b>	<b>125</b>
<b>12.2 Características clínicas .....</b>	<b>127</b>
<b>12.3 Escalas de riesgo embólico y hemorrágico .....</b>	<b>128</b>
<b>12.4 Acenocumarol versus NACO.....</b>	<b>131</b>
<b>12.5 Eventos clínicos durante el seguimiento .....</b>	<b>134</b>
<b>12.6 Predictores de eventos .....</b>	<b>137</b>
<b>12.6.1 Predictores de eventos en el total de la muestra .....</b>	<b>138</b>
<b>12.6.2 Predictores de eventos en el grupo de acenocumarol .....</b>	<b>142</b>

<b>12.6.3 Predictores de eventos en el grupo de NACO</b> .....	145
<b>12.7 Aspecto económico</b> .....	149
<b>13. Limitaciones</b> .....	152
<b>14. Conclusiones</b> .....	153
<b>15. Bibliografía</b> .....	155
<b>16. Índice de tablas</b> .....	178
<b>17. Índice de figuras</b> .....	184

## ABREVIATURAS

**ACO:** Anticoagulación oral

**ACV:** Accidente cerebrovascular

**AEMPS:** Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

**AI:** Aurícula izquierda

**AIT:** Accidente isquémico transitorio

**AP:** Atención Primaria

**AVK:** Antagonistas de la vitamina K

**ECG:** Electrocardiograma

**FA:** Fibrilación auricular

**IAM:** Infarto Agudo de Miocardio

**IC:** Insuficiencia Cardíaca

**INR:** Cociente internacional normalizado

**NACO:** Nuevo anticoagulante oral

**TIT:** Tiempo en intervalo terapéutico



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

## 1. Introducción. Razón del estudio

La fibrilación auricular (FA) es la arritmia cardíaca sostenida más frecuente, la que con mayor frecuencia se diagnostica y la que más hospitalizaciones y gastos sanitarios origina. Su prevalencia en la población general es de aproximadamente el 1,5-2%, aumentando hasta el 5-15% en mayores de 80 años<sup>1-3</sup>. En las próximas décadas su prevalencia se incrementará como consecuencia del aumento en la esperanza de vida. No obstante, en la génesis de la actual “pandemia” de FA influyen también otros factores que cada vez son más frecuentes: hipertensión arterial, cardiopatía isquémica, diabetes mellitus, obesidad. Este tipo de arritmia es todo un desafío cardiovascular en la sociedad moderna, y se cree que sus aspectos médicos, sociales y económicos empeorarán durante las próximas décadas<sup>1</sup>.

La FA produce sintomatología que altera en mayor o menor grado la calidad de vida del paciente (palpitaciones, disnea, disminución de la capacidad de ejercicio, molestia precordial inespecífica,...) implicando además un aumento en la morbilidad y mortalidad cardiovascular<sup>1,2</sup>. La morbilidad de la arritmia se asocia principalmente con su sintomatología, la insuficiencia cardíaca y el riesgo de eventos tromboembólicos. La complicación de mayor relevancia clínica de la FA es el desarrollo de tromboembolismo arterial, que en el 75% de las ocasiones ocurre en la circulación cerebral<sup>1</sup>. La FA no asociada a valvulopatía conlleva un incremento de hasta cinco veces en la incidencia de ictus; la FA valvular aumenta el riesgo de ictus hasta en 18 veces. Dichos fenómenos embólicos suelen ser más extensos y se asocian a una mayor mortalidad y discapacidad residual, con mayor riesgo de recurrencias que las embolias de otras etiologías<sup>1,4-5</sup>.

El mecanismo responsable de esta alta incidencia de ictus embólico en la FA se encuentra en relación con el éstasis sanguíneo en la aurícula izquierda (AI), especialmente en la orejuela. El éstasis sanguíneo, conjuntamente con un estado de hipercoagulación presente en muchos pacientes en FA constituyen dos criterios de la triada de Virchow para la formación de trombos<sup>5</sup>.

La FA representa, por tanto, la primera causa de ictus cardioembólico en la práctica diaria, y supone una causa de ictus prevenible de la mayor relevancia en las estrategias de prevención y promoción de la salud a nivel poblacional<sup>6</sup>.

Dadas las catastróficas consecuencias del ictus asociado a FA, existe consenso entre las diferentes sociedades científicas implicadas en su manejo en que la mejor profilaxis es la primaria, con el objetivo de evitar las graves consecuencias clínicas y sociales del ictus, y reducir el gran impacto económico del mismo sobre los sistemas de salud<sup>1,7-8</sup>.

La eficacia del tratamiento anticoagulante con antagonistas de la vitamina K para la prevención del ictus asociado a FA y su impacto en la reducción de la mortalidad se ha demostrado en diferentes ensayos clínicos, por lo que ha sido una prioridad en el manejo de esta arritmia el diseñar estrategias que incrementen su implementación en la práctica diaria<sup>9-11</sup>. Sin embargo, estos fármacos, a pesar de sus demostrados beneficios, presentan numerosas limitaciones que hacen que se prescriban en una proporción insuficiente<sup>12</sup>. Para corregir esta situación se han desarrollado diversos esfuerzos en los últimos años. Por un lado, simplificar la decisión de los clínicos para prescribir anticoagulación mediante esquemas de estratificación del riesgo de embolia y hemorragia sencillos y más sensibles<sup>8,9</sup>. Por otro lado, el desarrollo de fármacos que carezcan de los inconvenientes de estos anticoagulantes orales (ACO), de mayor efectividad, seguridad y sencillez de uso; a este grupo de fármacos se les denomina genéricamente nuevos ACO<sup>8</sup>.

## 2. Epidemiología. Magnitud del problema

Aunque se tiene constancia en libros de medicina china de escritos acerca de FA, históricamente hay que remontarse a principios del siglo XVII para encontrar la primera descripción de FA en animales (William Harvey, 1628). Más de dos siglos llevó poder evidenciar una FA en un trazado electrocardiográfico. A principios el siglo XX, Willem Einthoven hizo posible el registro de la actividad eléctrica del corazón, y fue Thomas Lewis quien inició la descripción electrocardiográfica de las cardiopatías. El mismo T. Lewis, en 1909, obtuvo el primer registro electrocardiográfico de una FA. El ECG es una de las exploraciones complementarias en medicina que más éxito y perduración en el tiempo han tenido. Pese a los múltiples avances tecnológicos, tras 100 años, sigue utilizándose en el diagnóstico y pronóstico de cardiopatías<sup>13</sup>.

La mayoría de la literatura define la FA como una arritmia supraventricular caracterizada por una activación irregular, rápida y no coordinada de las aurículas, con pérdida de la eficacia mecánica de las mismas. Esta actividad se traduce en el ECG por la ausencia de ondas P, siendo sustituida la línea isoelectrónica por oscilaciones irregulares y de alta frecuencia llamadas ondas “F”. La respuesta ventricular depende de la conducción aurículo-ventricular, siendo en general rápida y totalmente irregular. Se han descrito múltiples factores, tanto cardíacos como extracardíacos, causantes o precipitantes de FA<sup>14,15</sup>.

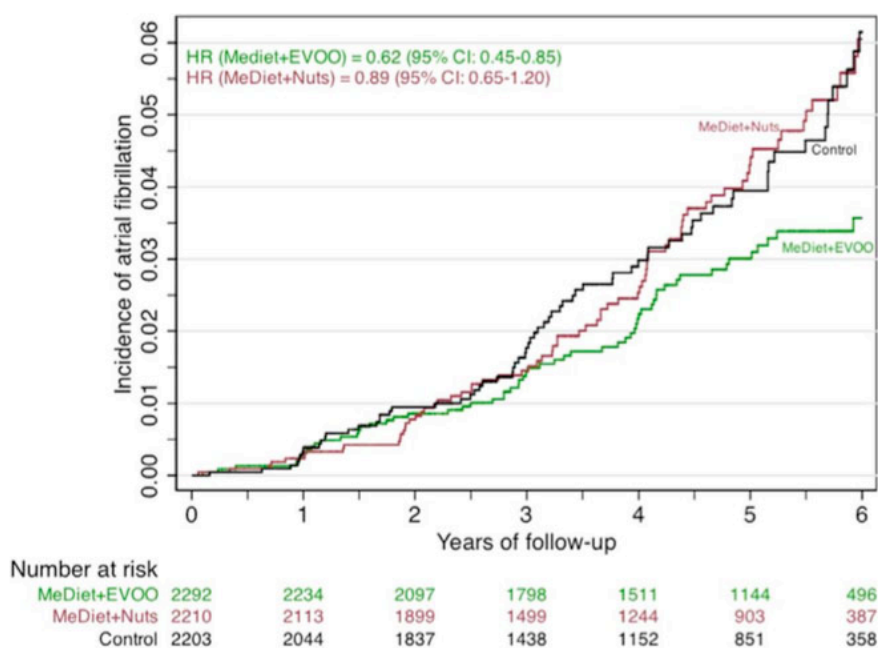
La FA es la arritmia cardíaca sostenida más frecuente. Su prevalencia en la población general es del 1,5-2%, produciéndose un aumento significativo con la edad, especialmente por encima de los 65 años, y alcanzando unos valores muy elevados a partir de la novena década de la vida (desde 0,5% a los 40-50 años hasta un 5-15% a los 80 años)<sup>1-2,8</sup>. La prevalencia no sólo aumenta con la edad, sino que además la incidencia en cada rango de edad ha ido aumentando en las últimas décadas debido al aumento de los factores predisponentes (hipertensión arterial, diabetes mellitus, obesidad, cardiopatía isquémica,...); se calcula, por tanto, que la prevalencia se haya duplicado en el año 2050. En nuestro país, la FA de reciente comienzo constituye más del 3% de las urgencias generales, más del 10% de los ingresos en el área médica, y es responsable de entre el 18 y el 26% de las consultas de Cardiología<sup>2,7-8</sup>.

Recientemente se han publicado los datos de un estudio transversal realizado en la población española de 40 o más años adscrita a un médico de AP, estudio **OFRECE**<sup>3</sup>. Se evaluó a 8.343 personas (media de edad, 59,2 años; 52,4% mujeres) realizándoles un electrocardiograma (ECG) el día de la visita. La prevalencia total de FA fue del 4,4% (intervalo de confianza del 95%, 3,8-5,1). La prevalencia fue similar en varones (4,4% [3,6-5,2]) y mujeres (4,5% [3,6-5,3]) con un incremento progresivo a partir de los 60 años de edad. En los mayores de 80 años, la prevalencia fue del 17,7% (14,1-21,3). Aunque no hay diferencias en la prevalencia total de FA según el sexo, sí las hay según las décadas analizadas, con mayor prevalencia en varones en las décadas inferiores a 80 años y predominio de mujeres en las superiores a 80 años. En un 10% de pacientes se diagnosticó una FA no conocida. Los autores concluyen que la prevalencia de FA en la población general española mayor de 40 años es elevada, del 4,4%. De acuerdo con los datos del censo de 2011, se estima en más de 1 millón de pacientes (1.025.846) la prevalencia de FA en la población española, de los que más de 90.000 (94.546) están sin diagnosticar. Este estudio OFRECE es el primer estudio que proporciona estimaciones de prevalencia de FA para la población española mayor de 40 años. Los estudios efectuados con anterioridad se han realizado a partir de registros de pacientes con otras enfermedades cardiovasculares o en áreas geográficas muy concretas, lo que ha ocasionado estimaciones muy variables:

- el estudio **REGICOR**<sup>16</sup> apreció una prevalencia del 0,7%, sin embargo, presentaba la importante limitación de la exclusión de población de más de 74 años;
- en el estudio **PREV-ICTUS**<sup>17</sup> se analizó exclusivamente a sujetos mayores de 60 años, estimando una prevalencia de FA del 8,5%;
- el estudio **CARDIOTENS**<sup>18</sup>, realizado en hipertensos, describió una prevalencia total de FA del 4,8%, pero incluyó a pacientes que acudían a las consultas de AP o de cardiología de forma consecutiva, razón por la que no puede considerarse de ámbito poblacional y supone un sesgo de selección que condiciona un aumento de la prevalencia.

En 2014 se publicaron los datos de un análisis secundario del estudio **PREDIMED**<sup>19</sup>, en el que se evaluó la relación entre la dieta mediterránea suplementada con aceite de oliva o frutos secos y la incidencia de FA. Incluyó a pacientes de alto

riesgo cardiovascular, pero sin evidencia de enfermedad cardiovascular al inicio del estudio, y se aleatorizaron a recibir una de las siguientes tres dietas: dieta mediterránea suplementada con aceite de oliva virgen extra, dieta mediterránea suplementada con frutos secos (nueces, almendras y avellanas) o dieta control baja en grasas. Se incluyeron 6.705 participantes en los que se estudió la incidencia de FA a través de revisiones anuales con ECG y revisiones exhaustivas de las historias clínicas. Tras una mediana de seguimiento de 4,7 años, la incidencia de FA, expresada en nuevos casos por cada 1000 participantes-año de seguimiento, fue de 6,8 casos en el grupo de dieta mediterránea suplementada con aceite de oliva, 9,9 casos en el grupo suplementado con frutos secos y 10,1 casos en el grupo control. La dieta rica en aceite de oliva se asoció a una reducción significativa del 38% del riesgo relativo de FA (*figura 1*). Mientras, la dieta mediterránea suplementada con frutos secos mostró un pequeño efecto protector pero sin alcanzar la significación estadística. Los autores explican estos resultados a través de tres posibles mecanismos: efecto anti-inflamatorio del aceite de oliva, reducción del estrés oxidativo y disminución de eventos cardiovasculares.



**Figura 1.** Incidencia de FA en los 3 grupos de sujetos del estudio PREDIMED<sup>19</sup> (reducción del 38% del riesgo de FA con dieta rica en aceite de oliva)

Hoy en día, la FA se acepta como una enfermedad progresiva que cursa por un continuo que incluye: primer episodio, paroxística, persistente, largamente persistente y permanente. La FA progresa desde episodios cortos y raros hacia ataques más frecuentes y prolongados. Con el tiempo, muchos pacientes adquieren formas persistentes de FA<sup>1,15</sup>.

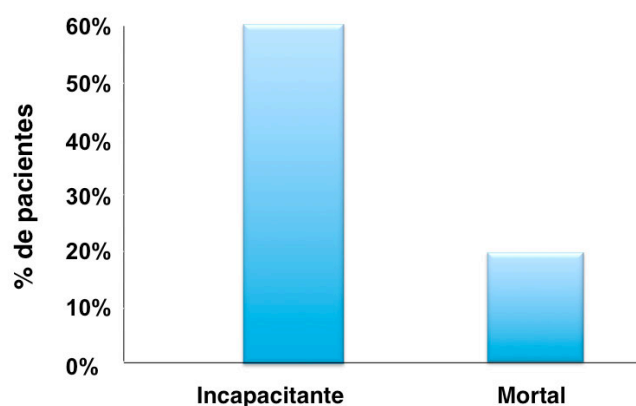
La FA es una arritmia que está muy presente en la práctica clínica diaria, tanto por el desarrollo de síntomas como por el deterioro en la capacidad funcional de los pacientes o la afectación de su calidad de vida<sup>1,7</sup>. Los estudios epidemiológicos han demostrado que duplica la tasa de mortalidad, independientemente de otros predictores conocidos de mortalidad<sup>20</sup>, y que conlleva una gran morbilidad asociada, como el accidente cerebrovascular (ACV), episodios embólicos periféricos, insuficiencia cardíaca, pérdida de calidad de vida, capacidad reducida para el ejercicio, disfunción ventricular izquierda e incremento en el número de hospitalizaciones<sup>1</sup>. La FA aumenta 5 veces el riesgo de ACV. Sin embargo, hasta un 15-30% de los casos son asintomáticos<sup>20</sup>. La FA paroxística conlleva el mismo riesgo de ACV que la FA persistente o permanente<sup>21</sup>. Los ACV isquémicos asociados a FA suelen ser más extensos y cursan con mayor déficit neurológico inicial; además, las secuelas son más importantes por lo que la probabilidad de quedar discapacitado tras un ictus con FA es 2,23 veces la de los pacientes con ritmo sinusal<sup>22</sup>. Esta mayor gravedad implica mayor duración de la hospitalización, teniendo además mayor propensión a sufrir recurrencias que los pacientes con otras causas de ACV. Asimismo, la presencia de FA es un factor independiente de riesgo de muerte hospitalaria para los pacientes con ictus isquémico, y este riesgo es mayor para la mortalidad tan hospitalaria como ambulatoria<sup>22-24</sup>.

En el estudio de Framingham<sup>25</sup>, se demostró que los pacientes que han sufrido un ictus por FA tienen mayor riesgo de recurrencia y mortalidad que los pacientes con ictus sin FA (*tabla 1*). En consecuencia, el riesgo de muerte por ACV relacionado con FA es el doble, y los costes de su manejo están aumentados 1.5 veces.

	Con FA	Sin FA	
Recurrencia de ictus a 1 año	23%	8%	p < 0,001
Mortalidad 30 días tras el ictus	25%	14%	OR = 1,84 (IC95%, 1,04-3,27)
Mortalidad 1 año tras el ictus	63%	34%	p < 0,001

**Tabla 1.** Riesgo de muerte y recurrencia de ictus en función de la presencia o ausencia de fibrilación auricular en el Framingham Heart Study<sup>25</sup>

Un estudio realizado en la población de Canadá que ingresaba por primer evento isquémico cerebral agudo secundario a FA, concluyó que hasta el 60% de estos ictus eran incapacitantes y el 20% mortales<sup>26</sup> (figura 2).



**Figura 2.** Efecto del primer ictus isquémico en pacientes con FA<sup>26</sup>

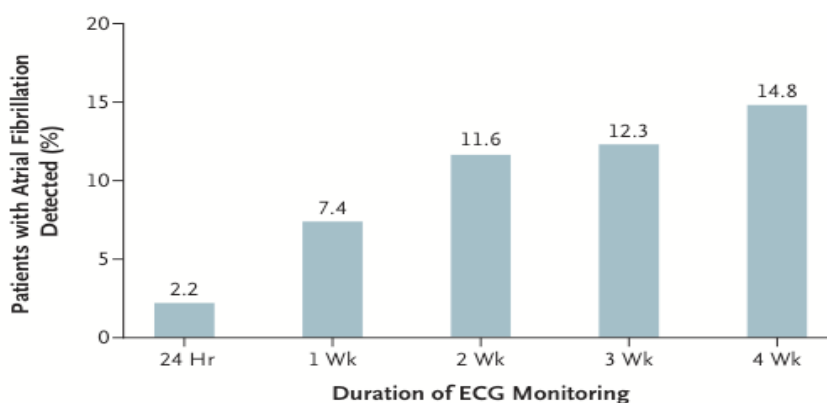
En cuanto al impacto económico, el coste hospitalario del ictus en España durante 2004 fue de 1.526 millones de euros. Si junto con este coste se consideran los costes indirectos y otros costes directos no sanitarios, se obtendrían estimaciones de coste total del ictus similares al 5% del gasto sanitario público español. Los ictus secundarios a FA suponen una mayor repercusión económica y social en comparación con aquellos sin FA (ingresos hospitalarios, costes laborales y de rehabilitación)<sup>8,22,27</sup>.

Por todo esto, la detección precoz de la FA, antes de que ocurra la primera complicación, es una prioridad reconocida para prevenir los accidentes cerebrovasculares<sup>1,7,18</sup>.

## 2.1. Importancia de la FA silente

La “FA silente” no diagnosticada es una causa probable de algunos ACV criptogénicos. Datos recientes obtenidos de pacientes con dispositivos implantados y mediante electrocardiogramas-holter en estudios epidemiológicos refuerzan el supuesto de que incluso los episodios cortos de FA silente conllevan mayor riesgo de ACV<sup>29,30</sup>.

Un reciente estudio realizado en Canadá, EMBRACE<sup>31</sup>, aleatorizó a 572 pacientes de 55 años de edad o mayores, sin antecedentes conocidos de FA, que habían tenido un ACV o AIT criptogénico en los últimos 6 meses (causa indeterminada después de realizar las pruebas diagnósticas estándar), a monitorización ambulatoria no invasiva durante 30 días a través de un registrador de arritmias externo (grupo de intervención) o a un holter de 24 horas (grupo de control). Se detectó FA de una duración  $\geq 30$  segundos en 45 de 280 pacientes (16,1%) en el grupo de intervención, en comparación con 9 de 277 (3,2%) en el grupo control (diferencia absoluta, 12,9 %; intervalo de confianza del 95% [IC]: 8,0 a 17,6;  $P < 0,001$ ). A los 90 días, el tratamiento anticoagulante oral había sido indicado a más pacientes en el grupo intervención que en el grupo control (52 de 280 pacientes [18,6%] frente a 31 de 279 [11,1%]; diferencia absoluta, 7,5 %; IC del 95%, 1,6-13,3;  $P = 0,01$ ). La *figura 3* muestra que cuanto mayor era la duración de la monitorización, más rentable resultaba para detectar FA.



**Figura 3.** Rendimiento de la monitorización prolongada para detectar FA en pacientes con un ictus criptogénico<sup>31</sup>

Datos similares arrojó el estudio CRYSTAL-AF realizado en población europea y americana<sup>32</sup>; incluyó 441 pacientes  $> 40$  años, que habían sufrido un ictus criptogénico, aleatorizados a dispositivo implantable vs monitorización convencional

con holter 24 horas. Se detectó FA en el grupo de intervención en un 8,9% vs 1,4% en el grupo control.

En Reino Unido se diseñó un estudio con cerca de 15000 sujetos con edad igual o mayor de 65 años en 50 centros de AP, con el fin de analizar si la toma de pulso (seguida de un ECG en caso de pulso irregular) o realizar un ECG a toda la población de riesgo era más eficaz que el cuidado clínico habitual en las consultas<sup>ii3</sup>. Los pacientes fueron distribuidos en un grupo de intervención y un grupo control (práctica habitual) a razón 2:1. A su vez, el grupo de intervención se dividió en cribado sistemático (ECG a todos) u oportunista (toma de pulso a todos, y ECG sólo si el pulso era anormal). Los resultados muestran que la intervención aumenta la detección de FA en más de un 60% a lo largo de un año. La toma de pulso fue prácticamente similar a la realización de ECG a todos, siendo obviamente más coste-efectiva. Por tanto, una exploración tan simple como la toma de pulso en la consulta, aprovechando cualquier otro motivo de consulta (control de la hipertensión arterial, seguimiento de enfermedades crónicas, ...) es eficaz para diagnosticar precozmente la FA en la población de riesgo.

Las guías europeas de cardiología defienden la monitorización y la búsqueda sistemática de la arritmia, ya que una detección mucho más precoz de la arritmia puede facilitar la administración a tiempo de tratamiento para proteger al paciente no sólo de las consecuencias de la arritmia, sino también de la progresión de la FA desde una condición fácilmente tratable hacia un problema totalmente refractario. Por ello, recomiendan como clase I con nivel de evidencia B, en pacientes mayores de 65 años de edad, la detección con el pulso de una posible FA en consulta, seguida de la realización de un ECG para verificar el diagnóstico (*figura 4*)<sup>1</sup>.

Recomendaciones	Clase <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>
Se recomienda cribado oportunista de fibrilación auricular en pacientes de edad $\geq 65$ años tomando el pulso y un ECG para detectarla a tiempo	I	B

<sup>a</sup>Clase de recomendación.

<sup>b</sup>Nivel de evidencia.

**Figura 4.** Recomendaciones de la Sociedad Europea de Cardiología para el cribado de fibrilación auricular<sup>1</sup>

### 3. Importancia clínica de la fibrilación auricular

Los estudios epidemiológicos han demostrado que la FA es una arritmia que duplica la tasa de mortalidad y que conlleva una gran morbilidad asociada, como el accidente cerebrovascular, episodios embólicos periféricos, insuficiencia cardíaca, empeoramiento en la calidad de vida e incremento en el número de hospitalizaciones (*tabla 2*)<sup>1</sup>.

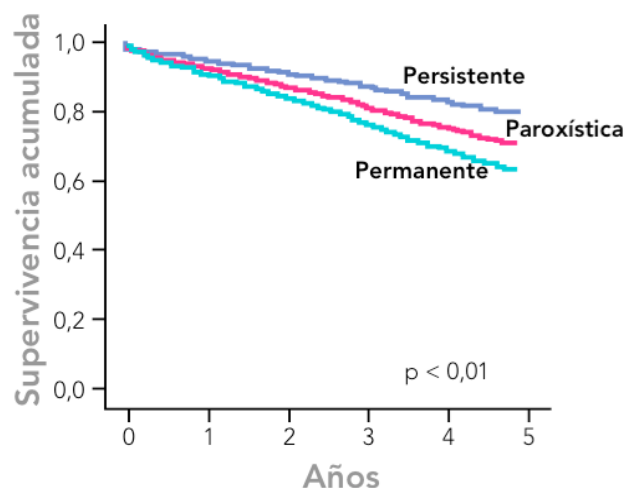
	Datos más relevantes
<b>Mortalidad</b>	Incrementada
<b>ACVA y tromboembolismo</b>	Incrementado (× 5)
<b>Insuficiencia cardíaca</b>	La FA produce IC, y la IC produce FA
<b>Taquicardiomiopatía</b>	Asociación clara
<b>Isquemia cardíaca</b>	Peor pronóstico en IAM
<b>Calidad de vida</b>	Empeoramiento
<b>Hospitalización</b>	Incrementada
<b>Demencia</b>	Probable asociación en algunos tipos
<b>Costes</b>	Gran impacto (1% de gasto sanitario)

ACVA: accidente cerebrovascular agudo; FA: fibrilación auricular; IAM: infarto agudo de miocardio; IC: insuficiencia cardíaca

**Tabla 2.** Morbimortalidad y costes asociados a la fibrilación auricular<sup>1</sup>

#### 3.1. Mortalidad

Numerosos estudios han demostrado que la FA reduce la supervivencia, independientemente de otros predictores conocidos de mortalidad. En el estudio de Framingham se evaluó pacientes con FA durante 40 años de seguimiento; la mortalidad de los pacientes con FA se multiplicó en 1,5 veces en los varones y 1,9 veces en las mujeres, ajustado respecto a las variables de confusión<sup>34</sup>. Tanto la FA paroxística como la persistente o la permanente empeoran el pronóstico de los pacientes durante el seguimiento a largo plazo, aunque el pronóstico parece peor en los pacientes con FA permanente<sup>35</sup>. Un estudio prospectivo realizado en Estocolmo para evaluar la mortalidad en relación con el tipo de FA en 2824 pacientes durante un seguimiento medio de 4,6 años, concluye que los pacientes con FA permanente y paroxística tienen peor pronóstico que aquellos con FA persistente (*figura 5*)<sup>35</sup>.



**Figura 5.** Mortalidad en relación con el tipo de FA<sup>35</sup>

Se han propuesto varios mecanismos por los que la FA incrementa la mortalidad, como el desarrollo de *insuficiencia cardíaca* (IC) por la hemodinámica cardíaca con pérdida de la contribución auricular al llenado ventricular izquierdo y derecho, o por la irregularidad del intervalo RR. La *disfunción ventricular izquierda* produce aumento del tamaño de la aurícula izquierda (AI) y, por tanto, mayor frecuencia de FA. Varios estudios han demostrado el incremento independiente de mortalidad de los pacientes que desarrollan FA en el contexto de un *síndrome coronario agudo*<sup>36</sup>. Otro aspecto importante relacionado con la mortalidad es el claro incremento de *eventos tromboembólicos*, teniendo los ictus asociados a FA mayor mortalidad que los no relacionados<sup>23,25,26</sup>. Lo que es muy probable es que la propia FA sea un marcador de enfermedad cardíaca más severa. Sólo el tratamiento antitrombótico se ha demostrado capaz de reducir las muertes relacionadas con la FA<sup>37</sup>.

### 3.2. Accidente cerebrovascular agudo y tromboembolismo

La evidencia de la relación entre FA y tromboembolismo es manifiesta. Entre el 70 y el 90% de dichos embolismos ocurren en la circulación cerebral, donde se manifiestan como ictus isquémicos<sup>1,6</sup>. La FA en el estudio de Framingham aumentó 5 veces el riesgo de ACV debido a la éstasis sanguínea y a las posibles enfermedades estructurales del corazón (1,5% para pacientes con edad de 50 a 59 años, y 23,5% para aquellos con edad entre 80 y 89 años)<sup>25</sup>. La orejuela izquierda es la fuente dominante de embolia en más del 90% de los casos; es un fondo de saco de aspecto cónico que predispone a la

éstasis sanguínea, siendo esto especialmente intenso en los pacientes con FA o la estenosis mitral, lo cual convierte esta estructura en ideal para la formación de trombos que pueden liberarse total o parcialmente y navegar hasta el ventrículo izquierdo, desde donde salen a la circulación general, pudiendo producirse un ACV o una embolia periférica.

La patogénesis de la formación del trombo en la FA es multifactorial y no se limita al hecho de la éstasis sanguínea en la AI, aunque éste constituya un factor esencial; existe además un estado de hipercoagulabilidad y protrombótico, así como alteraciones de la pared auricular en los pacientes con FA. Las *anomalías de flujo* en la FA se evidencian por la éstasis dentro de la AI, con velocidad de flujo reducida en la orejuela izquierda y se visualizan como ecocontraste espontáneo en la ecocardiografía transesofágica. Las *anomalías endocárdicas* incluyen la dilatación auricular progresiva, la denudación endocárdica y la infiltración edematosa/fibroelástica de la matriz extracelular. Las *anomalías de los elementos sanguíneos* incluyen la activación plaquetaria y hemostática, así como la inflamación y las alteraciones del factor de crecimiento<sup>38</sup>.

Como ya hemos comentado anteriormente, el riesgo de ictus es similar para la FA paroxística, persistente o permanente. Los ACV isquémicos asociados a FA son a menudo fatales, y los pacientes que sobreviven quedan más discapacitados por su episodio isquémico y son más propensos a sufrir recurrencias que los pacientes con otras causas de ACV<sup>23,24,27</sup>.

La identificación de varios factores de riesgo de ACV clínicos ha llevado a la publicación de diversos esquemas de riesgo de ACV, siendo los más utilizados la clasificación CHADS<sub>2</sub> y CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc. El riesgo embólico máximo lo presentan aquellos pacientes con FA y estenosis mitral reumática, prótesis valvular o antecedentes de embolia previa<sup>1,8</sup>.

### 3.3. Insuficiencia cardiaca

La FA es un factor de riesgo importante e independiente de insuficiencia cardiaca (IC) y, a menudo, las dos enfermedades coexisten, en parte debido a que tienen factores de riesgo comunes. La IC sintomática está presente en un 30% de los pacientes con FA, y

la FA se encuentra en hasta un 30-40% de los pacientes con IC. El desarrollo de FA en un paciente con IC suele conducir a un deterioro sintomático, aumenta el riesgo de accidentes tromboembólicos y empeora el resultado clínico a largo plazo. La pérdida aguda de la función mecánica auricular coordinada tras el inicio de FA reduce el gasto cardíaco en un 5-15%; las frecuencias ventriculares elevadas limitan el llenado ventricular debido a un intervalo diastólico corto. Por todos estos factores, en pacientes con FA, la función ventricular izquierda a menudo está deteriorada. Tanto el control de la frecuencia, como la restauración del ritmo sinusal mejoran la clínica de los pacientes con IC<sup>1,39,40</sup>.

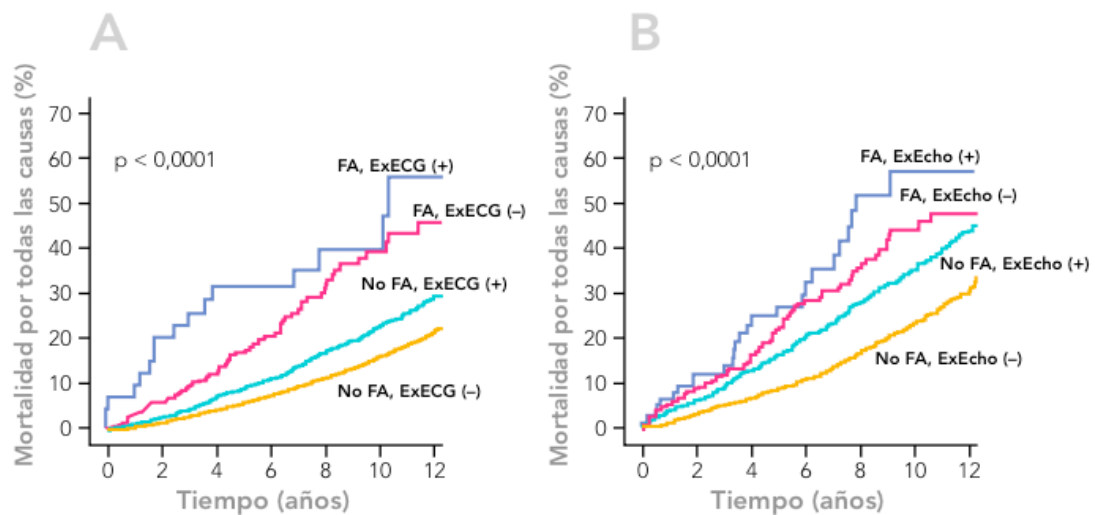
### **3.4. Taquimiocardiopatía**

Debe sospecharse cuando la disfunción ventricular izquierda se presenta en pacientes con ritmo ventricular rápido en ausencia de signos de cardiopatía estructural. Se confirma mediante normalización o mejoría de la función del ventrículo izquierdo cuando se consigue un buen control de la frecuencia cardíaca en la fibrilación auricular o una reversión a ritmo sinusal<sup>1</sup>.

### **3.5. Síndrome coronario agudo**

Aparece FA en un 2-21% de los pacientes con síndrome coronario agudo (SCA). El uso extendido de la intervención coronaria percutánea, sobretodo durante la fase aguda, se ha asociado a una disminución de la incidencia de FA. Igualmente, es probable que el uso precoz de IECA, ARA-II o bloqueadores beta después de un infarto agudo de miocardio (IAM) haya reducido la incidencia de FA. La FA se asocia más comúnmente a SCA en pacientes de edad avanzada y en aquellos con IC, frecuencias cardíacas más elevadas en el momento del ingreso y disfunción ventricular izquierda, y es independiente del tipo de terapia de reperfusión. La FA que se presenta como complicación de un SCA se asocia a aumento de mortalidad hospitalaria y mortalidad a largo plazo, y aumenta el riesgo de ACV isquémico durante la hospitalización y el seguimiento. El estudio GUSTO III<sup>36</sup> analizó la mortalidad en pacientes con IAM que desarrollaron FA; la aparición de FA o flutter auricular tras un IAM aumentó el riesgo de muerte (OR 1,63).

Esta relación pronóstica entre la FA y la cardiopatía isquémica se ha demostrado también en pacientes estables. Un trabajo del grupo de A Coruña<sup>41</sup> ha demostrado cómo la presencia de FA empeora el pronóstico en pacientes con FA remitidos a una prueba de valoración de isquemia, ya sea una ergometría convencional o un ecocardiograma de esfuerzo (figura 6).



**Figura 6.** Curvas de supervivencia en pacientes con y sin FA en relación con el resultado de la ergometría (A) y ecocardiograma de esfuerzo (B)<sup>41</sup>

### 3.6. Alteración en la calidad de vida

La FA provoca con frecuencia una disminución de la capacidad para realizar ejercicio; además, hasta una tercera parte de los pacientes presentan alteraciones psicológicas significativas, como ansiedad, temor o depresión<sup>42</sup>. Los episodios de FA paroxística sintomática son percibidos por los pacientes en muchas ocasiones como una clara limitación de la calidad de vida, ya que generan muchas visitas a urgencias e ingresos hospitalarios<sup>2</sup>. Existen estudios que indican que la FA globalmente reduce la calidad de vida y puede ser considerada de forma similar a la insuficiencia cardíaca crónica o al paciente con infarto de miocardio<sup>43</sup>.

### 3.7. Hospitalización

En la práctica clínica habitual se ha observado que la FA es una arritmia con una elevada prevalencia en los pacientes hospitalizados; está presente en uno de cada tres

ingresados en la planta de Cardiología, y en uno de cada siete de los hospitalizados en Medicina Interna en nuestro país. En estos servicios, la prevalencia alcanza el 33% en mayores de 70 años<sup>44</sup>.

Las hospitalizaciones debidas a FA son causa de un tercio de todos los ingresos por arritmias cardiacas. Las principales causas con el empeoramiento de la IC (en muchos casos como causa precipitante), el síndrome coronario agudo, las complicaciones tromboembólicas y el manejo agudo de la arritmia.

### **3.8. Demencia vascular**

La disfunción cognitiva, incluida la demencia vascular, puede estar relacionada con la presencia de FA. Algunos estudios observacionales indican que los episodios embólicos asintomáticos pueden contribuir a la disfunción cognitiva en pacientes con FA en ausencia de un ACV manifiesto. Asimismo, existe numerosa evidencia de lesiones isquémicas silentes en pacientes con FA<sup>45,46</sup>.

## 4. Factores asociados

Entre el 70 y el 80% de los casos de FA están asociados con alguna enfermedad cardiovascular. Son factores crónicos de cada paciente que actúan como sustrato (cardiopatía), condiciones médicas concomitantes que tienen un efecto aditivo en la perpetuación de la arritmia. Además, las enfermedades asociadas a FA son también marcadores del riesgo cardiovascular total y de daño cardíaco, y no sólo simples factores causales. En algunos casos la FA se relaciona con una causa aguda, pudiendo no volver a ocurrir si la causa desaparece (ingesta etílica, electrocución, pericarditis y miocarditis agudas, embolismo pulmonar, hipertiroidismo...)<sup>1,47</sup>.

No obstante, la FA puede ocurrir sin cardiopatía estructural subyacente; en este caso se habla de **fibrilación auricular solitaria** o aislada. Hasta un 30% de los casos tienen una asociación familiar con **base genética**, especialmente la FA de inicio temprano. Brugada y colaboradores<sup>48</sup> describieron por primera vez un locus de FA familiar, correspondiente al cromosoma 10 (10q22-24); desde entonces, se han identificado mutaciones en canales de sodio y de potasio, en proteínas de las uniones gap, así como en el péptido auricular natriurético<sup>49</sup>. En distintos estudios poblacionales se encontró aumento del riesgo de desarrollar FA en pacientes con historia familiar – los familiares de primer grado de pacientes con FA tienen casi el doble de riesgo de desarrollar la arritmia, y este riesgo es todavía mayor en los casos en que la FA había aparecido a edad temprana<sup>50</sup>.

La **hipertensión arterial (HTA)** es la condición que con más frecuencia encontramos en pacientes con FA (60-80%). La HTA y la cardiopatía hipertensiva son factores de riesgo independientes del desarrollo de FA y contribuyen a la progresión de la enfermedad<sup>51</sup>. En un subestudio del ensayo ALLHAT<sup>52</sup>, en el que se incluyeron 42.418 pacientes hipertensos, se analizó la prevalencia e incidencia de FA. Al inicio del estudio se había documentado FA en 403 pacientes, lo que correspondía a una prevalencia aproximada del 1%. Se observó aumento de la prevalencia con la edad, mayor prevalencia en los hombres con respecto a las mujeres y menor prevalencia en pacientes de raza negra. La incidencia de FA en el seguimiento se relacionaba más con las características demográficas y clínicas de los pacientes que con el tipo de tratamiento hipotensor recibido.

La **enfermedad vascular**, y concretamente la enfermedad coronaria, está presente en un 25-33% de los pacientes con FA; es especialmente frecuente en el contexto de un infarto agudo de miocardio y conlleva mayor riesgo de morbimortalidad durante el ingreso, a los 30 días y al año. En la cardiopatía isquémica estable, la FA es más frecuente en ancianos, varones y en sujetos con disfunción ventricular. Según los datos del registro CASS, no se encontró relación con el número de vasos afectados<sup>1,53</sup>.

La **insuficiencia cardiaca** está presente en el 30% de los pacientes con FA, y la arritmia aparece en el 30-40% de los sujetos con insuficiencia cardiaca (4% en pacientes en clase funcional I, hasta un 40-50% en pacientes en grado funcional IV de la NYHA). Las dos condiciones se promueven la una a la otra, la FA comprometiendo la función ventricular izquierda, y la disfunción ventricular causando aumento de la presión auricular y sobrecarga de volumen, disfunción valvular secundaria o estimulación neurohumoral crónica<sup>1,39</sup>.

Las **valvulopatías** eran la principal causa de FA hace 60 años, especialmente la valvulopatía mitral. Sin embargo, debido al empleo precoz de antibióticos para el tratamiento de infecciones estreptocócicas, la prevalencia de valvulopatías en pacientes con FA se ha reducido de un 50% a un 20% en los últimos años. La estenosis mitral, la insuficiencia mitral y la regurgitación tricuspídea constituyen el 70% de las valvulopatías asociadas a la FA. La FA ocurre en fases tardías de la valvulopatía aórtica. La FA no parece estar relacionada con la gravedad de la valvulopatía mitral, pero sí con el tamaño de la AI<sup>1,54</sup>.

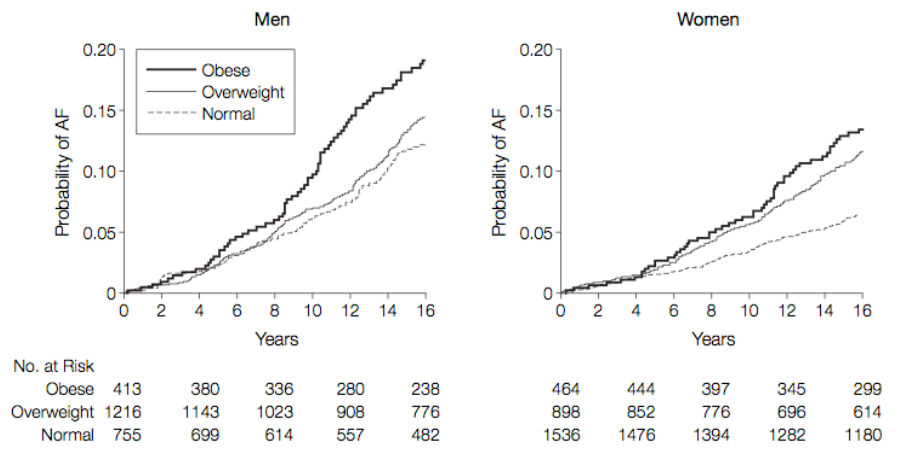
La **diabetes mellitus** y la FA coexisten frecuentemente debido a que en ambas afecciones hay relación con enfermedad coronaria, hipertensión y disfunción ventricular izquierda y, posiblemente, por disfunción autonómica y canalopatía iónica. Los estudios de población demuestran la presencia de diabetes en el 13% de los pacientes con FA. Asimismo, la diabetes es un factor de riesgo independiente (RR=1,4-1,8) de incidencia de FA<sup>55</sup>. La presencia de diabetes mellitus confiere un pronóstico adverso en la FA, con aumento de la mortalidad y los episodios cardiovasculares<sup>1</sup>.

La incidencia de FA en pacientes con **miocardiopatía hipertrófica** es mayor que en la población general; se estima que un 5% de los pacientes ya la tiene al

diagnóstico de la enfermedad, y un 10% la desarrolla en los 5 años siguientes. Con frecuencia, supone un deterioro clínico de los pacientes<sup>1</sup>.

La FA es frecuente en pacientes con **enfermedad pulmonar crónica** y tiene implicaciones pronósticas adversas durante las exacerbaciones agudas asociadas a la hipoxia<sup>1</sup>. La **apnea obstructiva del sueño (SAOS)** es un predictor importante de FA de novo, asociándose además a una mayor tasa de recidivas tras una cardioversión realizada con éxito; los mecanismos implicados son la hipoxemia e hipercapnia intermitente, la activación del sistema nervioso simpático y los cambios en la presión arterial. En pacientes con SAOS no tratado sometidos a cardioversión, la tasa de recurrencia de FA a los 12 meses fue del 82%, significativamente mayor que la del 42% encontrada entre los pacientes con SAOS correctamente tratados ( $p=0,013$ ), demostrando además que el factor determinante principal para evitar la recurrencia de la FA en estos pacientes era el correcto ajuste del tratamiento del síndrome<sup>56</sup>.

La **obesidad** es un reconocido factor de riesgo de FA, independiente de otros factores de riesgo, se encuentra en un 25% de los pacientes con FA; el mecanismo responsable es desconocido, si bien se especula que el incremento del tamaño de la AI asociado es un factor importante. En un estudio reciente se observó que, tras ajustar factores de riesgo clínico, el aumento de una unidad en índice de masa corporal se asociaba con un incremento del 4% en el riesgo de FA (*figura 7*)<sup>57</sup>. En conjunto, la obesidad origina un aumento de riesgo de 1,5 veces comparado con el de individuos con un índice de masa corporal normal. Se desconoce si la pérdida de peso puede reducir el riesgo de FA<sup>1</sup>.



Horizontal axis represents time since the baseline examination. Body mass index categories were as follows: normal, <25.0; overweight, 25.0 to <30.0; and obese,  $\geq 30.0$ .

**Figura 7.** Curvas de Kaplan-Meier que muestran la probabilidad de desarrollo de FA en hombres y en mujeres según su índice de masa corporal<sup>57</sup>

Las **cardiopatías congénitas** que con mayor frecuencia se asocian con la FA son la comunicación interauricular y la anomalía de Ebstein. En el caso de la comunicación interauricular, la incidencia aumenta con la edad; en los enfermos con anomalía de Ebstein, un factor decisivo para su asociación con la FA puede ser la frecuente existencia concomitante de un síndrome de Wolf-Parkinson-White y sus distintos mecanismos de taquicardia. Otros defectos cardíacos congénitos con riesgo de FA con los pacientes con ventrículos únicos, tras la operación de Mustard para la transposición de las grandes arterias o después de la cirugía de Fontan<sup>58</sup>.

La FA es la complicación más frecuente en el **postoperatorio de cirugía cardíaca**; 30% después de cirugía de revascularización coronaria, 40% después de cirugía valvular y 50% después de cirugía combinada de revascularización/valvular. Generalmente carece de implicaciones y es autolimitada, pero puede representar un compromiso hemodinámico, prolongar la hospitalización e incrementar el riesgo embólico. La causa suele ser multifactorial y aparentemente influyen factores como el abandono previo de betabloqueantes y la edad avanzada entre otros<sup>1,59</sup>. De entre las cirugías no cardíacas, la cirugía torácica es la que probablemente presenta mayor incidencia de FA en el postoperatorio.

Es conocido que los pacientes con insuficiencia renal tienen más riesgo de desarrollar enfermedad coronaria e insuficiencia cardíaca, además de otros factores, como la hipertensión arterial, que se han asociado a la aparición de FA. También se ha propuesto que alteraciones en el sistema renina-angiotensina-aldosterona y el aumento del tono simpático pueden contribuir al desarrollo de esta arritmia. En el estudio ARIC<sup>60</sup> se analizó la relación entre **insuficiencia renal crónica** y desarrollo de FA, encontrándose mayor riesgo de FA a menor tasa de filtrado glomerular, prácticamente triplicándose la incidencia en la insuficiencia renal estadio 4 con respecto a personas sin insuficiencia renal. También la presencia de macro o microalbuminuria se asoció con mayor riesgo de FA.

La **disfunción tiroidea**, especialmente el hipertiroidismo, está asociado a la fibrilación auricular – se identifica hipertiroidismo en el 2% de los pacientes con FA de

novo, y un 10-25% de los pacientes con hipertiroidismo tiene FA, por lo que se recomienda la determinación de hormonas tiroideas ante esta situación. El control adecuado de la enfermedad tiroidea con frecuencia es suficiente para controlar los episodios arrítmicos. El **sistema nervioso autónomo** también juega un papel en la génesis de la FA; la FA vagal ocurre predominantemente en varones jóvenes en situaciones de aumento del tono parasimpático (durmiendo o en periodo postprandial). Por otra parte, situaciones asociadas a un elevado tono adrenérgico (ejercicio físico, emociones...) también se relacionan con episodios de FA. En la práctica clínica habitual, aunque muchas crisis de FA paroxística tiendan a iniciarse en momentos de predominio vagal, esta asociación es en muchos pacientes y episodios totalmente inconsistente. Todo ello confirma la compleja interrelación entre el sistema nervioso autónomo y la FA<sup>61</sup>.

El consumo excesivo puntual de **alcohol** se ha asociado a la aparición de FA paroxística<sup>62</sup>, pero también el consumo elevado crónico de alcohol se ha asociado con mayor incidencia de FA en hombres.

La práctica de **ejercicio físico** de resistencia, o incluso una actividad física laboral intensa, a largo plazo multiplica por 5 el riesgo de sufrir episodios de FA o flutter auricular existiendo además un aparente efecto acumulativo a lo largo de la vida<sup>63</sup>. La FA es de 2 a 10 veces más prevalente en atletas de competición, en activo o ya retirados, y en quienes realizan deportes con entrenamiento intenso en su tiempo de ocio. Las razones para esta asociación probablemente sean funcionales (aumento de actividad simpática, sobrecarga de volumen durante el ejercicio, vagotonía en el reposo) y estructurales (hipertrofia auricular y dilatación).

## 5. Mecanismos implicados en el desarrollo de fibrilación auricular

### 5.1. Cambios fisiopatológicos auriculares

Cualquier tipo de cardiopatía estructural puede desencadenar un proceso lento pero progresivo de remodelado estructural, tanto en los ventrículos como en las aurículas. En las aurículas, la proliferación y diferenciación de los fibroblastos en miofibroblastos y el aumento del depósito de tejido conectivo y fibrosis son los marcadores distintivos de este proceso. El remodelado estructural produce una disociación eléctrica entre los haces musculares y heterogeneidad de la conducción local que facilita el inicio y la perpetuación de la FA. Este sustrato electroanatómico permite que se produzcan múltiples circuitos pequeños de reentrada que pueden estabilizar la arritmia<sup>1</sup>.

Después del inicio de la FA, se producen una serie de cambios en las propiedades electrofisiológicas, la función mecánica y la ultraestructura de las aurículas. Se ha documentado un acortamiento del periodo refractario efectivo auricular secundario a la regulación a la baja de la corriente de entrada de  $\text{Ca}^{2+}$  a través de los canales de tipo L y la regulación al alza de las corrientes rectificadoras de entrada de  $\text{K}^+$ .

### 5.2. Mecanismos electrofisiológicos

Todas las arritmias necesitan un *trigger* (factor desencadenante) para iniciarse y un sustrato favorable para mantenerse. En el caso de la FA, el mecanismo inicial más aceptado es la *actividad focal* de células presentes en las venas pulmonares. Debido a la existencia de periodos refractarios más cortos y los cambios abruptos en la orientación de las fibras de miocitos, las venas pulmonares tienen un potencial mayor para iniciar y perpetuar las taquiarritmias auriculares. Los mecanismos celulares de actividad focal pueden incluir tanto la actividad desencadenada como la reentrada. La ablación de las regiones que tienen una frecuencia dominante elevada, localizadas fundamentalmente en (o cerca de) las uniones entre las venas pulmonares y la aurícula izquierda, se acompaña de una prolongación progresiva de la longitud del ciclo de FA y la conversión a ritmo sinusal en pacientes con FA paroxística, mientras que en la FA

persistente las regiones con una frecuencia dominante elevada están dispersas por las aurículas y la ablación o conversión a ritmo sinusal es más difícil<sup>64</sup>.

La conducción desigual en los miocardiocitos auriculares da lugar a *múltiples frentes de onda* que colisionan, se bloquean o fusionan, originando otros nuevos, a modo de múltiples rotores, lo que determina el sustrato para que la fibrilación auricular se mantenga. Mientras que el número de frentes de onda no descienda por debajo de un nivel crítico, las múltiples ondas mantienen la arritmia. Aunque en la mayoría de los pacientes con FA paroxística se puede identificar el origen localizado de la arritmia, esto es mucho más difícil de conseguir en pacientes con FA persistente o permanente<sup>65,66</sup>.

## 6. Balance entre riesgo embólico y riesgo hemorrágico

El aspecto crucial para la toma de decisiones sobre el tratamiento del paciente con FA es cómo evaluar el riesgo embólico y el riesgo hemorrágico en cada paciente individual. Para ello, en primer lugar, se debe considerar si se trata de FA “valvular” o “no valvular”. No existe una definición uniforme o satisfactoria de estos términos, aunque, en general, se entiende por **FA valvular** aquella de origen reumático, que es con mucho la más embolígena, o la asociada a una valvulopatía hemodinámicamente significativa que requiera tratamiento específico programado o ya efectuado, así como todos aquellos pacientes portadores de una prótesis metálica. En los pacientes con FA valvular, la anticoagulación está siempre indicada, debido a que el riesgo embólico es muy elevado (en la estenosis mitral se multiplica por 17 veces el riesgo basal)<sup>1,67-68</sup>. La anticoagulación oral en la FA valvular debe realizarse con dicumarínicos, ya que los nuevos anticoagulantes orales no están testados y/o están formalmente contraindicados<sup>69</sup>.

En los pacientes con **FA no valvular** la probabilidad de ictus es variable en función de la presencia o no de factores de riesgo, de modo que aumenta significativamente si existen antecedentes de ictus u otro episodio embólico previo (fuerte predictor independiente de nuevos episodios embólicos). La hipertensión arterial, la diabetes mellitus, la insuficiencia cardíaca y la edad, así como la cardiopatía isquémica también incrementan el riesgo de ictus en la FA no valvular, siendo este efecto claramente aditivo si coinciden varios factores. Basándose en la combinación de estos factores de riesgo, se han elaborado diversas escalas de estratificación de riesgo<sup>70-71</sup>.

De ellas, la más conocida y con una mayor experiencia de uso hasta el momento es la escala **CHADS<sub>2</sub>** (*Cardiac failure, Hypertension, Age, Diabetes, Stroke*) es decir: insuficiencia cardíaca congestiva/disfunción ventricular izquierda (FEVI  $\leq$  40%), hipertensión, edad  $\geq$  75, diabetes, ictus/AIT/ embolismo previo[doble]; se asigna 1 punto por cada uno de los factores de riesgo, y 2 si existe ictus/AIT previo u otros embolismos sistémicos (*tablas 3 y 4*). Este sistema de puntuación proviene del Registro Nacional de FA (NRAF) y ha sido bien validado<sup>72</sup> (la *tabla 5* muestra el riesgo de ictus estratificado por la puntuación CHADS<sub>2</sub>).

Los pacientes con una puntuación de 0 puntos, son considerados de bajo riesgo embólico, 1 punto otorga un riesgo intermedio, y 2 puntos o más suponen alto riesgo y en estos pacientes en los que la anticoagulación oral está claramente indicada, salvo que el beneficio esperado sea superado por un alto riesgo de sangrado<sup>73</sup>.

Factores de riesgo	Riesgo relativo*
ACV o AIT previo	2,5
Diabetes mellitus	1,7
Historia de hipertensión	1,6
Cardiopatía isquémica	1,5
Insuficiencia cardiaca	1,4
Edad avanzada (continua, por década)	1,4

**Tabla 3.** Factores de riesgo de ictus isquémico y embolia sistémica en pacientes con FA no valvular. ACV: accidente cerebrovascular; AIT: accidente isquémico transitorio<sup>72</sup>.

\* El riesgo relativo se refiere a la comparación de los pacientes con FA con los pacientes sin estos factores de riesgo.

Antecedentes de ictus o AIT	2 puntos
Edad igual o mayor de 75 años	1 punto
Hipertensión	1 punto
Diabetes mellitus	1 punto
Insuficiencia cardiaca o FEVI $\leq$ 40%	1 punto

**Tabla 4.** Escala CHADS<sub>2</sub><sup>72</sup>. AIT: accidente isquémico transitorio; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

Puntuación CHADS <sub>2</sub>	Número de pacientes (n = 1.733)	Número de ictus (n = 94)	Tasa ajustada de ictus por 100 pacientes-año (IC 95%)
0	120	2	1,9 (1,2-3,0)
1	463	17	2,8 (2,0-3,8)
2	523	23	4,0 (3,1-5,1)
3	337	25	5,9 (4,6-7,3)
4	220	19	8,5 (6,3-11,1)
5	65	6	12,5 (8,2-17,5)
6	5	2	18,2 (10,5-27,4)

**Tabla 5.** Riesgo de ictus en el Registro Nacional de Fibrilación Auricular (NRAF) estratificado por el nivel de CHADS<sub>2</sub><sup>72</sup>.

Un reciente estudio realizado por cardiólogos españoles, registro *FAPRES*<sup>74</sup>, es uno de los primeros trabajos que valora el impacto pronóstico de la puntuación CHADS<sub>2</sub> para establecer el riesgo de ictus/AIT en una cohorte de pacientes hipertensos sin FA conocida; pone de manifiesto que los pacientes con una puntuación  $\geq 3$  tienen un riesgo aumentado de padecer un evento cerebrovascular a medio plazo, de manera que la puntuación CHADS<sub>2</sub> es un buen predictor de ictus/AIT en pacientes hipertensos sin FA conocida.

Sin embargo, distintas publicaciones recientes han puesto de relieve que muchos pacientes clasificados como de “bajo riesgo” utilizando la escala CHADS<sub>2</sub> (puntuación=0) tienen tasas de ictus superiores al 1.5% por año, por lo que una puntuación CHADS<sub>2</sub> de 0 puede no ser fiable para identificar pacientes con FA que son “verdaderamente de bajo riesgo”. Así mismo, pacientes clasificados como de “riesgo moderado” por una puntuación CHADS<sub>2</sub> de 1, es probable que tengan un beneficio significativo con el tratamiento anticoagulante oral por encima de la aspirina, a menudo con tasas bajas de hemorragias mayores<sup>75-77</sup>.

Todos estos datos respaldan que las Guías de Práctica Clínica de la Sociedad Europea de Cardiología sobre FA publicadas en 2010 recomienden una valoración del riesgo embólico basada en la definición de factores de riesgo mayores y factores de riesgo no mayores, pero clínicamente relevantes<sup>1,8,78,79</sup>. Esta forma de valoración del riesgo embólico se presenta en la escala denominada *CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc* (*Cardiac failure, Hypertension, Age $\geq$ 75, Diabetes, Stroke, Vascular disease, Age 65-74 y Sex category*)

(*tabla 6*), es decir: insuficiencia cardiaca congestiva/disfunción ventricular izquierda (FEVI  $\leq$  40%), hipertensión, edad  $\geq$  75 [doble], diabetes, ictus/AIT/ embolismo previo[doble], enfermedad vascular, 65-74 años de edad, sexo femenino.

Esta escala permite identificar mejor a los pacientes con riesgo verdaderamente bajo de ictus; entre los pacientes con puntuación CHADS<sub>2</sub>=0, las tasas de episodios embólicos a 1 año pueden variar entre el 0.84% (CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc=0), el 1.75% (CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc=1), el 2.69% (CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc=2) y el 3.2% (CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc=3) (*tabla 7*).

Factor de riesgo	Puntuación
Insuficiencia cardiaca o FEVI $\leq$ 40%	1
Hipertensión arterial	1
Edad $\geq$ 75 años	2
Diabetes mellitus	1
Ictus/AIT/Tromboembolia	2
Enfermedad vascular*	1
Edad 65-74 años	1
Categoría de sexo (sexo femenino)	1
<b>Puntuación máxima</b>	<b>9</b>

**Tabla 6.** Escala CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc<sup>1</sup>. AIT: accidente isquémico transitorio; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo (documentada por ecocardiografía, ventriculografía isotópica, cateterización cardíaca, resonancia magnética). \* Infarto de miocardio previo, enfermedad arterial periférica, placa aórtica.

Puntuación CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc	Pacientes (n = 7.329)	Tasa ajustada de ACV (%/año)
0	1	0
1	422	1,3
2	1.230	2,2
3	1.730	3,2
4	1.718	4
5	1.159	6,7
6	679	9,8
7	294	9,6
8	82	6,7
9	14	15,2

**Tabla 7.** Tasa ajustada de accidente cerebrovascular (ACV) de acuerdo con la puntuación de CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc<sup>1</sup>.

Los argumentos para justificar la introducción del sistema de puntuación CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc son:

- incorpora factores de riesgo mayores no incluidos en la escala CHADS<sub>2</sub>: enfermedad vascular, edad entre 65 y 74 años (se sabe que la edad es una variable continua, y se ha documentado que el riesgo aumenta significativamente ya en esta década), y sexo femenino;
- la aprobación de nuevos anticoagulantes orales con mejor perfil de seguridad que la warfarina y el acenocumarol.

No obstante, en la literatura científica, no hay consenso respecto a que los nuevos criterios incluidos, como el sexo femenino o la historia de enfermedad vascular limitada por ejemplo a la angina estable, se asocien a un mayor riesgo embólico en los pacientes con FA<sup>80</sup>.

La presencia de *enfermedad vascular aterosclerótica* puede contribuir al riesgo de ACV. En la mayoría de los estudios se observa un aumento del riesgo de ACV y tromboembolia cuando ya ha habido previamente un infarto de miocardio, pero un diagnóstico de “angina” es poco fiable, ya que la mayoría de este tipo de pacientes no tiene enfermedad coronaria<sup>81</sup>. Por otro lado, se sabe que la FA confiere un mal pronóstico a los pacientes con enfermedad arterial periférica, y la presencia de placas aórticas complejas en la aorta descendente en la ecocardiografía transesofágica es un factor de riesgo independiente de ACV y tromboembolia<sup>8</sup>.

Aunque la prevalencia de FA es menor en la *mujer* que en el hombre, la presencia de FA en la mujer se asocia a un mayor riesgo embólico que el hombre con un riesgo relativo, ajustado por otros factores, de tromboembolismo del 1.6 (IC 95% 1.3-1.9). Este dato se ha confirmado en diferentes estudios poblacionales, de cohorte y ensayos clínicos<sup>82,83</sup>. En un reciente estudio retrospectivo de cohorte realizado en 100.802 pacientes suizos con FA se evalúa el riesgo de ictus en pacientes con FA dependiente del género<sup>82</sup>. Los resultados muestran que las mujeres con FA tienen un aumento moderado (47% más) del riesgo de ictus comparadas con los hombres (6.2%

vs 4.2% por año,  $p < 0.0001$ ). Parte de este mayor riesgo se debe a un mayor número de factores de riesgo en las mujeres que en los hombres, pero una vez ajustado por ellos, la mujer sigue presentando un 18% más de riesgo que el hombre. Este incremento de riesgo en el caso de las mujeres se demuestra para todas las categorías de puntuación de la escala CHADS<sub>2</sub> (figura 8). Sin embargo, el riesgo de ictus en mujeres menores de 65 años sin otros factores de riesgo asociados es bajo, y similar al de los hombres, por lo que no estaría indicada la terapia antitrombótica (figura 9).



Figura 8. Tasa de ictus en relación a la puntuación CHADS<sub>2</sub><sup>82</sup>.

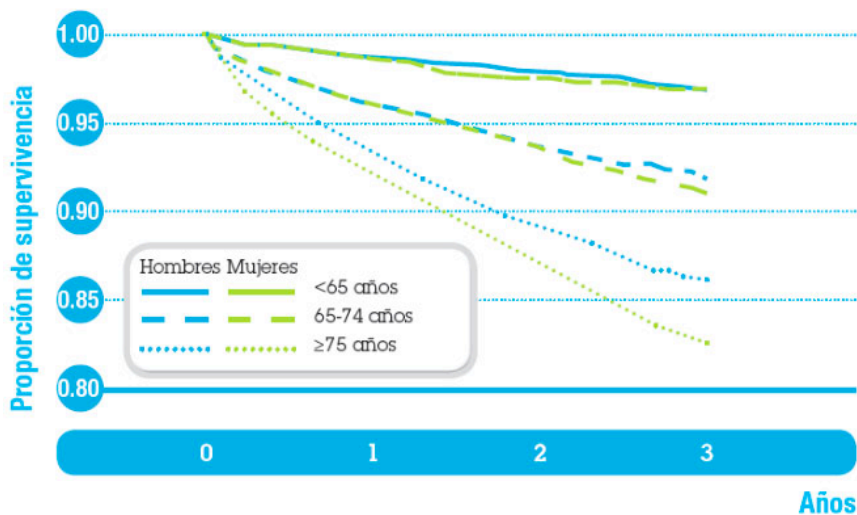


Figura 9. Incidencia acumulativa no ajustada de ictus, en relación a la edad.

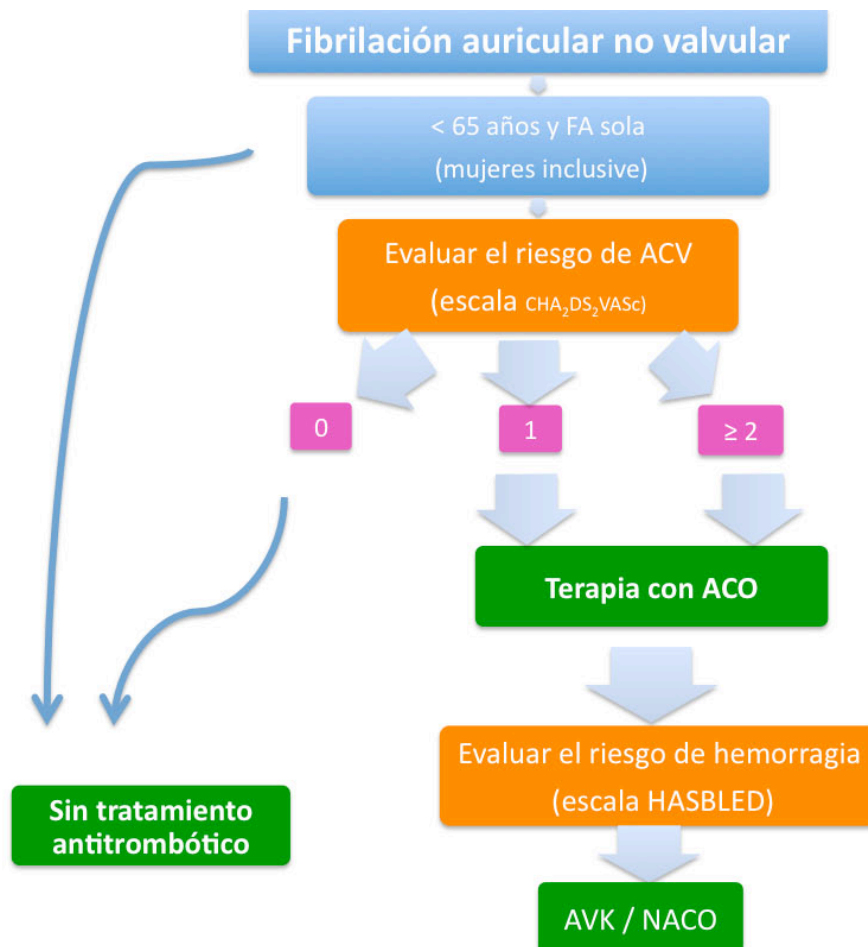
Regresión de Cox con términos de interacción para el sexo y la edad<sup>82</sup>.



La actualización de las guías de la Sociedad Europea de Cardiología<sup>8</sup> recomienda anticoagular con una puntuación CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc  $\geq 1$ , mientras que en los pacientes con una puntuación de 0 se recomienda no administrar ningún tratamiento antitrombótico u, opcionalmente, antiagregar (*figura 10*).

Recientemente se ha publicado un estudio con el objetivo de investigar el riesgo de ictus isquémico en pacientes con un solo factor de riesgo y el impacto de los diferentes componentes de la escala CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc. Los autores utilizaron la National Health Insurance Research Database de Taiwán<sup>84</sup>. En 186.870 pacientes con FA sin tratamiento antiagregante/anticoagulante, evaluaron los varones con un CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc de 1 y las mujeres con un CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc de 2. El endpoint clínico fue la aparición de ictus isquémico. En los 12.935 hombres con FA y CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc de 1, 1.858 (14.4%) sufrieron ictus isquémico durante el seguimiento, con una tasa anual de ictus del 2.75%. El riesgo de ictus varió de 1.96%/año para hombres con enfermedad vascular a un 3.5%/año para los que tenían entre 65 y 75 años. En las 7.900 mujeres con FA y CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc de 2, el 14.9% sufrieron ictus isquémico con una tasa anual de 2.55%. El ictus isquémico se incrementó de un 1.91%/año para mujeres con hipertensión a un 3.34%/año para aquellas entre los 65 y 75 años. Así pues, concluyen que no todos los factores de riesgo de la escala CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc tienen igual peso, siendo la edad entre 65 y 74 años la que está asociada con la mayor tasa de ictus.

Según esta estrategia, únicamente quedan fuera de la recomendación de recibir tratamiento anticoagulante los pacientes con FA menores de 65 años sin cardiopatía y sin factores de riesgo, es decir, los pacientes “verdaderamente de bajo riesgo” que han mostrado en distintos y amplios estudios tener tasas absolutas muy bajas de episodios embólicos. Los pacientes de menos de 65 años con FA aislada, es decir, sin historia clínica previa o evidencia ecocardiográfica de enfermedad cardiovascular, tienen un riesgo acumulado de ACV muy bajo, calculado en un 1.3% a los 15 años<sup>85-86</sup>. Pero no hay que olvidar que la probabilidad de ACV en los pacientes jóvenes con FA aislada no es estático, sino que irá cambiado a lo largo de la vida, no solamente con la edad sino con el desarrollo de hipertensión u otros nuevos factores de riesgo, lo que pone de relieve la importancia de reevaluar periódicamente los factores de riesgo trombótico en estos pacientes<sup>8</sup>.



**Figura 10.** Recomendaciones sobre el uso de anticoagulación oral para la prevención de los accidentes cerebrovasculares en la FA<sup>8</sup>

La escala CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc se obtuvo a partir de los datos de un solo estudio observacional, si bien son ya varios los trabajos que la han validado después en distintas poblaciones, comparándola también con la CHADS<sub>2</sub><sup>8,87-88</sup>. Esta evidencia acumulada muestra que CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc es mejor en la identificación de los pacientes con FA “verdaderamente de bajo riesgo” y es al menos tan buena y posiblemente mejor que CHADS<sub>2</sub> en la identificación de los pacientes en riesgo de presentar un ictus y otros embolismos arteriales. En todos los casos en que se considere la anticoagulación oral, es necesario discutir ventajas e inconvenientes con el propio paciente, evaluar el riesgo de complicaciones hemorrágicas, tener capacidad para mantener de forma segura una anticoagulación crónica y considerar las preferencias del paciente<sup>8</sup>.

Para tomar la decisión de iniciar la tromboprolifaxis, la otra parte esencial a tener en cuenta es el balance entre la capacidad de prevenir ictus isquémicos y la de

evitar la aparición de complicaciones hemorrágicas graves, especialmente la hemorragia intracraneal que es la complicación más temida del tratamiento anticoagulante y confiere un alto riesgo de muerte y discapacidad<sup>8</sup>. Hasta hace poco, las herramientas para evaluar el riesgo de hemorragia se basaban en fórmulas complejas con ciertos factores de riesgo ponderados de distintas maneras o derivados de cohortes de pacientes anticoagulados en lugar de pacientes con FA específicamente. De las escalas de riesgo hemorrágico disponibles, sólo 3 proceden de poblaciones con FA y están validadas:

- **HEMORR<sub>2</sub>HAGES<sup>89</sup>**: Escala basada en el Registro Nacional Americano de Fibrilación Auricular (NRAF) que incluye 3.932 pacientes Medicare con FA. Trata de validar la escala HEMORR<sub>2</sub>HAGES y compararla con otros 3 sistemas de clasificación de riesgo hemorrágico preexistentes. Durante el seguimiento, se registraron 162 sangrados (5.2/100 pacientes/año); 67.3% fueron hemorragias gastrointestinales, 15.4% intracraneales, y 17.3% en otras localizaciones. La mortalidad a los 30 días de los pacientes ingresados con sangrado en cualquier localización fue de 21.6%. La escala HEMORR<sub>2</sub>HAGES demostró mayor precisión en la identificación del riesgo hemorrágico. Incluye 10 variables a las que se la asigna 1 punto a cada una excepto al sangrado previo que se le asignan 2 puntos: enfermedad **H**epática o renal, abuso de alcohol [**E**tanol], cáncer [**M**alignidad], mayores [edad  $\geq 75$  años: **O**lder], **R**edución o alteración de la función plaquetaria, **R**iesgo de sangrado [recurrencia], **H**ipertensión no controlada, **A**nemia, factores **G**enéticos, **E**xcesivo riesgo de caídas e ictus [**S**troke]. Se considera riesgo bajo cuando la puntuación en 0-1; riesgo intermedio con una puntuación 2-3;  $\geq 4$  es alto riesgo.
- **HASBLED<sup>90</sup>**: Esta escala se desarrolló a partir de una cohorte del “mundo real” formada por 3.978 sujetos europeos con FA del EuroHeart Survey. Se observaron 53 hemorragias mayores (1.5%) durante el primer año de seguimiento. Se identificaron 7 factores de riesgo de sangrado (*tabla 8*): **H**ipertensión  $> 160\text{mmHg}$ , función renal/hepática **A**normal, antecedentes de ictus o AIT [**S**troke], predisposición o historia de sangrado [**B**leeding], **I**NR **L**ábil, **E**dad avanzada  $\geq 65$  años, **D**rogas/alcohol concomitantemente. El riesgo anual de sangrado se incrementó con mayor número de factores de riesgo,

definiéndose como alto de riesgo de sangrado cuando la puntuación HASBLED es  $\geq 3$ .

Condición clínica	Puntuación	Criterio
"Hipertensión"	1 punto	Presión arterial sistólica > 160 mmHg
"Función renal alterada"	1 punto	Presencia de diálisis crónica o trasplante renal o creatinina sérica $\geq 200 \mu\text{mol/L}$ (2,27 mg/dL)
"Función hepática alterada"	1 punto	Enfermedad hepática crónica (p. ej., cirrosis) o evidencia bioquímica de trastorno hepático significativo (p. ej., bilirrubina > 2 veces el límite superior normal, en asociación con AST/ALT/fosfatasa alcalina > 3 veces el límite superior normal, etc.)
Ictus previo	1 punto	Ictus, AIT o embolismo sistémico previo
"Sangrado"	1 punto	Historia previa de sangrado y/o predisposición al sangrado (p. ej., diátesis, anemia, etc.)
"INR lábil"	1 punto	Valor de INR inestable/elevado o poco tiempo en el intervalo terapéutico (p. ej., < 60%)
"Fármacos o alcohol"	1 punto	Uso concomitante de fármacos, como antiplaquetarios, antiinflamatorios no esteroideos, abuso de alcohol, etc.

**Tabla 8.** Escala HASBLED para valorar el riesgo de sangrado<sup>90</sup>

- **ATRIA**<sup>91</sup>: Se realizó un seguimiento sobre 9.186 pacientes tratados con Warfarina. Se observaron 461 hemorragias mayores (1.4%/año). Se identificaron 5 variables independientes: *anemia* (3 puntos), *insuficiencia renal severa* – aclaramiento creatinina < 30ml/min ó diálisis (3 puntos), *edad  $\geq 75$  años* (2 puntos), *sangrado previo* (1 punto), *hipertensión* (1 punto). La tasa anual de hemorragia varió desde 0.4% (0 puntos) hasta el 17.3% (10 puntos). Se definen 3 categorías de riesgo: bajo riesgo (0-3 puntos, 0.8%/año), riesgo moderado (4 puntos, 2.6%), alto riesgo (5-10 puntos, 5.8%).

Tanto las Guías de la Sociedad Europea de Cardiología de 2010 como otros documentos de consenso recientes, recomiendan utilizar la escala HASBLED (tabla 8) por su mayor valor predictivo y mejor precisión, correlacionándose bien con el riesgo de hemorragia intracraneal<sup>92</sup>. Esta escala destaca los factores de riesgo que se pueden tratar activamente para reducir el riesgo de hemorragia. Esta escala se ha validado en varias cohortes independientes. Es importante destacar que la tasa de hemorragia

intracraneal y de hemorragia grave entre los pacientes tratados con AAS, a igual puntuación HASBLED, era similar a la de los aquellos que recibían warfarina<sup>93</sup>.

Muchos factores de riesgo hemorrágico también lo son de riesgo isquémico, por lo que es frecuente que los pacientes con un riesgo isquémico alto también puntúen alto en la escala HASBLED. Por ello, una puntuación HASBLED  $\geq 3$  indica “riesgo elevado” y que hay que tener precaución y controlar regularmente al paciente después de iniciar un tratamiento antitrombótico, es decir, no contraindica la anticoagulación sino que indica la necesidad de un control más estricto y un seguimiento más estrecho. Una puntuación alta en la escala HASBLED solamente debería influir en la decisión terapéutica cuando la indicación de anticoagulación es menos evidente (CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc=1)<sup>8</sup>. Debe prestarse especial atención a aquellos factores de riesgo de sangrado que son potencialmente reversibles, por ejemplo, la hipertensión no controlada, el INR lábil y el uso de fármacos que podrían aumentar el riesgo de sangrado (antiinflamatorios no esteroideos, antiagregantes plaquetarios, corticoides,...). Así mismo existen distintos factores que pueden desaconsejar o contraindicar formalmente la anticoagulación oral, entre los que se encuentran: enfermedad intracraneal con posibilidad de sangrado (por ejemplo, neoplasia), ictus hemorrágico, cirugía mayor reciente, traumatismo severo, hemorragia gastrointestinal o urogenital activa o reciente, úlcera péptica en actividad, enfermedad hepática grave que comprometa la coagulación del paciente (*tabla 9*)<sup>8,93</sup>.

Falta de colaboración del paciente (demencia, trastorno psiquiátrico grave, alcoholismo...)
Hemorragia aguda (en las 2 semanas previas), incluyendo la intracraneal
Pericarditis aguda, endocarditis
Cirugía reciente (o programada) del SNC
TCE significativo reciente
Hipertensión severa o no controlada
Enfermedades hepáticas o renales graves (con riesgo de sangrado aumentado)
Alteración de la hemostasia (coagulación, fibrinólisis, plaquetaria), hereditaria o adquirida con riesgo clínicamente relevante de hemorragia; por ejemplo, trombocitopenia significativa (plaquetas < 50.000/mm <sup>3</sup> )
Embarazo

**Tabla 9.** Contraindicaciones comunes a todos los anticoagulantes orales<sup>8</sup>

SNC: sistema nervioso central. TCE: traumatismo craneoencefálico.

## 7. Tratamiento antitrombótico

Se ha demostrado que la anticoagulación reduce el riesgo de tromboembolia en los pacientes con FA hasta en un 64%, con una disminución de la mortalidad global del 26%.<sup>1</sup> De hecho, los anticoagulantes orales (ACO) han sido los primeros fármacos en modular el pronóstico de la FA, mucho antes y de manera más relevante que los fármacos antiarrítmicos, dada su inequívoca asociación con la reducción de la mortalidad y el mantenimiento de la calidad de vida de los pacientes por su potente efecto de prevención de la tromboembolia arterial<sup>10</sup>. Por ello, comúnmente las sociedades científicas consideran la profilaxis de la tromboembolia como la estrategia fundamental a plantear en todos los pacientes con FA, independientemente del patrón temporal de la misma, con el objetivo de mejorar su pronóstico y calidad de vida<sup>1,7</sup>.

Desde 1950 los fármacos disponibles como anticoagulantes han sido los antagonistas de la vitamina K (AVK), warfarina y acenocumarol, las heparinas y sus derivados<sup>11</sup>. La mayoría de la evidencia existente a favor de los tratamientos anticoagulantes se ha obtenido con fármacos AVK. En múltiples ensayos clínicos se ha establecido el efecto beneficioso que produce la warfarina en los pacientes con FA no valvular. Se ha comparado la warfarina con placebo en cinco ensayos en prevención primaria<sup>94-98</sup>; en uno de ellos se comparó también el ácido acetilsalicílico con placebo<sup>98</sup>. Los datos combinados de estos ensayos reflejan una reducción del riesgo del 68% con warfarina (IC del 9%, 50-79%), y una reducción del 36% (IC del 95%, 4-57%) con ácido acetilsalicílico. En pacientes con alguna contraindicación o riesgo especial asociado al uso de los AVK, la alternativa ha sido el tratamiento con antiagregantes plaquetarios. El tratamiento con warfarina comporta una reducción anual del riesgo de ictus del 3,1% ( $p < 0,001$ ): se previenen 31 ictus isquémicos por cada 1.000 pacientes tratados<sup>11</sup>.

Este grupo de fármacos es bien conocido, su actividad es fácilmente medible mediante los tests habituales de coagulación y es posible revertir sus efectos mediante el uso de la vitamina K o la administración de agentes hemostáticos (concentrado de complejo protrombínico, plasma fresco). El uso de AVK requiere monitorización del tiempo de protrombina (TP), habitualmente expresado como cociente internacional normalizado (INR). Sin embargo, su manejo resulta complejo ya que la dosificación debe ser individualizada, el margen terapéutico es muy estrecho e interaccionan con

fármacos, alimentos, enfermedades intercurrentes y otros factores, lo que obliga a realizar controles exhaustivos periódicos que alteran la calidad de vida de los pacientes. Todo ello, junto con el principal efecto adverso, la aparición de hemorragias, ha condicionado su infrutilización como profilaxis de la tromboembolia en todos los ámbitos asistenciales de la práctica diaria<sup>12</sup>.

Numerosos estudios indican que al menos un 30% de los pacientes con indicación clara de anticoagulación oral no la reciben por las dificultades para su manejo<sup>99-103</sup>.

El uso de AVK está limitado por diversas propiedades de los mismos (*tabla 10*): su comienzo de acción lento (que exige la utilización de terapia concomitante inicial con heparina), su estrecho margen terapéutico, un metabolismo variable dependiente del citocromo P450, sus muy relevantes y abundantes interacciones con otros fármacos y con muchos alimentos (*tabla 11*), la existencia de polimorfismos comunes que influyen de un modo determinante el efecto anticoagulante (variaciones genéticas como los polimorfismos CYP2C9 y VKORC1 A/A, los también llamados “metabolizadores lentos”) y, sobre todo, el riesgo de complicaciones hemorrágicas (principalmente la hemorragia intracraneal por sus devastadoras consecuencias)<sup>7,9,12</sup>. Además, su mecanismo de acción es poco favorable en la clínica, ya que depende del nivel individual de factores de la coagulación vitamina K-dependientes, y la actuación a múltiples niveles presenta inconvenientes que pueden influir en la aparición de fenómenos hemorrágicos<sup>8,9,104</sup>.

Limitación	Implicación clínica
Requieren monitorización frecuente para mantener una actividad anticoagulante adecuada (INR: 2-3 en la FA no valvular)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Se logra en las mejores series solamente en el 55-60% de los pacientes</li> <li>Los mejores resultados se obtienen en centros especializados en terapia anticoagulante, lo que incrementa el coste del proceso</li> <li>Las frecuentes consultas y extracciones tienen un impacto negativo sobre la calidad de vida de los pacientes</li> </ul>
Estrecho margen terapéutico	Riesgo de complicaciones trombóticas (infradosificación) o hemorrágicas (sobredosificación)
Comienzo de acción lento	Según los niveles basales de factores vitamina K-dependientes, se necesitan 3-6 días para alcanzar un estado adecuado de anticoagulación (periodo ventana en riesgo de tromboembolia)
Existencia de polimorfismos comunes	Determinan una sensibilidad aumentada o bien resistencia a los dicumarínicos
Farmacocinética y farmacodinámica imprevisibles	Variabilidad interindividual en dosis y metabolismo (efecto anticoagulante impredecible que requiere monitorización)
Vida media muy larga (40-48 h)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Puede tener relevancia en el caso de complicación hemorrágica o enfermedad hemorrágica intercurrente o intervención quirúrgica</li> <li>En estos casos, la suspensión del tratamiento es compleja y a menudo obliga a terapias concomitantes con heparina</li> </ul>
Múltiples interacciones con otros fármacos, productos sanitarios y alimentos	<ul style="list-style-type: none"> <li>Incrementa el riesgo de complicaciones</li> <li>Dificulta la adherencia al tratamiento</li> </ul>

**Tabla 10.** Limitaciones al uso terapéutico de los anticoagulantes anti-vitamina K

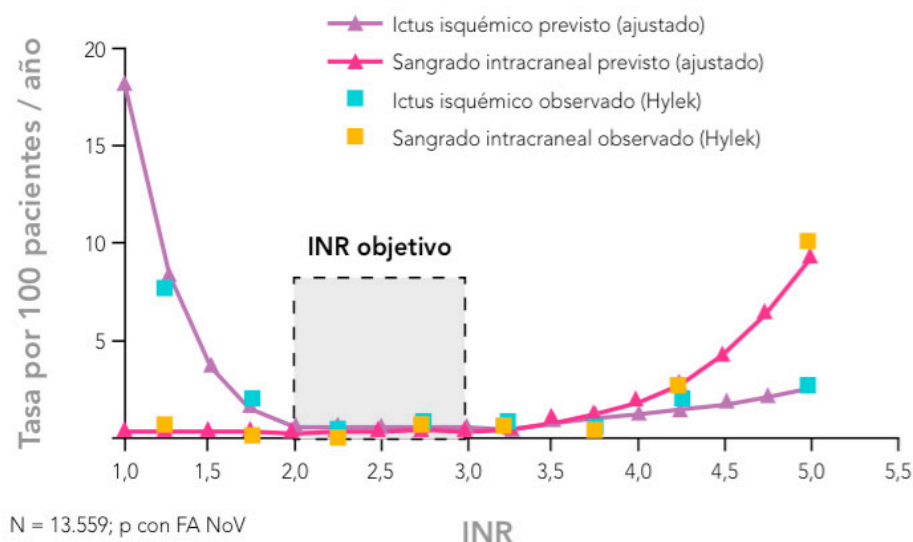
	Fármacos	Alimentos	Productos naturales/dietéticos
<b>Antibióticos</b>	Macrólidos, fluoroquinolonas, metronidazol, clotrimoxazol, rifampicina	Aguacate, ajo, jengibre, regaliz, verdura de hoja verde (grellos, berros, etc.), brócoli, coles de Bruselas,	Suplementos de aceite de pescado (con EPA y DHA), hierba de San Juan, vitamina E, vitamina C, vitamina K, vitamina A, <i>Ginkgo biloba</i> , hipérico, sauce, ginseng, coenzima Q10, bayas de Goji
<b>Antifúngicos</b>	Fluconazol, miconazol, itraconazol	mango, papaya, menta, té verde, productos de soja, frutos del bosque, castañas, anís, apio, manzanilla	
<b>Antidepresivos</b>	ISRS, citalopram, sertralina		
<b>Antiinflamatorios</b>	Aspirina, celecoxib		
<b>Antiulcerosos</b>	Cimetidina, omeprazol		
<b>Hipolipemiantes</b>	Fibratos, lovastatina, simvastatina, fluvastatina		
<b>Antiarrítmicos</b>	Amiodarona		
<b>Otros</b>	Alopurinol, tiroxina, sulfonilureas, carbamazepina, fenitoína		

DHA: ácido docosahexaenoico; EPA: ácido eicosapentaenoico; ISRS: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina

**Tabla 11.** Principales interacciones de los fármacos anti-vitamina K

Por todas estas circunstancias, los pacientes precisan una monitorización frecuente de su estado de anticoagulación mediante la medición del INR, y el subsiguiente ajuste de dosis, con el objetivo de alcanzar y mantener unos niveles de anticoagulación adecuados que optimice los resultados clínicos en cuanto a la prevención de ictus, con el menor número de complicaciones hemorrágicas posibles.

Este rango se obtiene generalmente con un INR ajustado entre 2 y 3 (figura 11). Por encima de 3.5-4, aumenta exponencialmente el riesgo de hemorragia intracraneal y de sangrado en general, mientras que por debajo de 2 aumenta el riesgo de ictus y otros tromboembolismos<sup>1,4,37</sup>.



**Figura 11.** Prevención de ictus y complicaciones hemorrágicas según el rango de INR<sup>37</sup>. FA: fibrilación auricular; NoV: no valvular.

En el estudio de Hylek et al se observa claramente la relación entre el INR y la tasa de eventos (ictus isquémicos y hemorrágicos) en 13.559 pacientes con FA no valvular. Se observa un incremento exponencial de la tasa de ictus isquémicos con INR < 2 y de la tasa de hemorragia intracraneal cuando el INR sube por encima de 4 elevándose exponencialmente a partir de ese punto<sup>37</sup>.

Se han realizado avances significativos en el manejo de los AVK mediante unidades de control del tratamiento anticoagulante y con la introducción del autocontrol y automanejo por los propios pacientes. No obstante, en la práctica habitual siguen existiendo muchos problemas y se calcula que los AVK están implicados en gran número de ingresos hospitalarios, urgencias y complicaciones hemorrágicas<sup>105</sup>.

Esto se debe a que el grado en que se logra mantener en rango terapéutico a estos pacientes está influenciado por múltiples factores, no sólo del propio individuo (masa corporal, características genéticas, medicación concomitante, comorbilidad o componentes de la dieta), sino también, y de forma muy relevante, por aspectos del

sistema sanitario y de las circunstancias que afectan a la monitorización del INR (frecuencia, adecuación, escalones asistenciales en que se realiza, etc)<sup>7,106,107</sup>. La calidad del control del tratamiento anticoagulante es muy inferior en la práctica clínica diaria respecto a la reflejada en los ensayos clínicos: el tiempo en el intervalo terapéutico (TIT) de 2,0-3,0 con AVK tiende a ser máximo (60%-70%) en contextos bien controlados, como los ensayos clínicos. Sin embargo, en la vida real, el TIT es de tan sólo el 45-50% (es decir, permanecen al menos la mitad del tiempo mal anticoagulados), y este valor es aún peor en los pacientes ancianos<sup>7,10,12</sup>. Se estima una media anual de 13 controles por paciente, por lo que la monitorización del INR supone una elevada carga para el paciente con la necesidad de frecuentes visitas médicas con impacto negativo en la calidad de vida de los pacientes, al mismo tiempo que encarece el proceso asistencial<sup>1,7-8,107-108</sup>. El estudio FIATE realizado para conocer las características de los pacientes y el abordaje terapéutico de la FA en Atención Primaria en España, demostró que el control de INR era aceptable en el 66% de la población si se analizaba el último INR disponible, descendiendo esta cifra al 33% si se consideraban conjuntamente los 3 últimos INR, lo que refleja la dificultad para mantener un control estable a medio plazo<sup>109</sup>.

Por otro lado, existen grupos de pacientes como aquellos con insuficiencia renal o los ancianos, ampliamente representados en la población con FA de la práctica diaria, que presentan un elevado riesgo de complicaciones, tanto en forma de tromboembolia como de hemorragia<sup>1,7,106</sup>. En particular, los ancianos constituyen la mayoría de la población con FA, presentan habitualmente un alto riesgo de embolia y sus características clínicas (limitaciones físicas a los controles terapéuticos, comorbilidad, polimedicación, aclaramiento renal) les hacen proclives a presentar complicaciones hemorrágicas. Así, aunque la tasa de prescripción de AVK en la población general con FA oscila entre el 50 y el 60% de los casos elegibles, claramente insatisfactoria, su prescripción cae dramáticamente en los ancianos a pesar de ser el subgrupo de pacientes que en general más se benefician, como han demostrado numerosos registros norteamericanos y europeos<sup>12</sup>. En el estudio ESFINGE<sup>44</sup> sólo el 56.6% de los pacientes ancianos que ingresaban en FA estaban recibiendo un tratamiento anticoagulante, estando solo antiagregados un 35% de ellos. Otro estudio reciente realizado en Glasgow en pacientes con FA que habían presentado previamente un ictus (prevención secundaria), puso de manifiesto que la tasa de anticoagulación fue tan sólo del 34%,

siendo la edad el factor que se asoció de forma clara a la no prescripción de tratamiento anticoagulante<sup>110</sup>.

De especial relevancia clínica resulta la baja tasa de adherencia al tratamiento crónico con AVK. A pesar de la monitorización frecuente del estado de anticoagulación que asegura a priori un contacto médico más estrecho que en otras patologías, y de la extendida educación a los pacientes, registros realizados en países escandinavos evidencian el alto nivel de abandono del tratamiento con ACO, incluso en los pacientes de más alto riesgo y más concienciados, como aquellos que han sufrido un ictus, en los que la proporción de pacientes que siguen en tratamiento anticoagulante a los 2 años del mismo es sólo del 43%<sup>111</sup>.

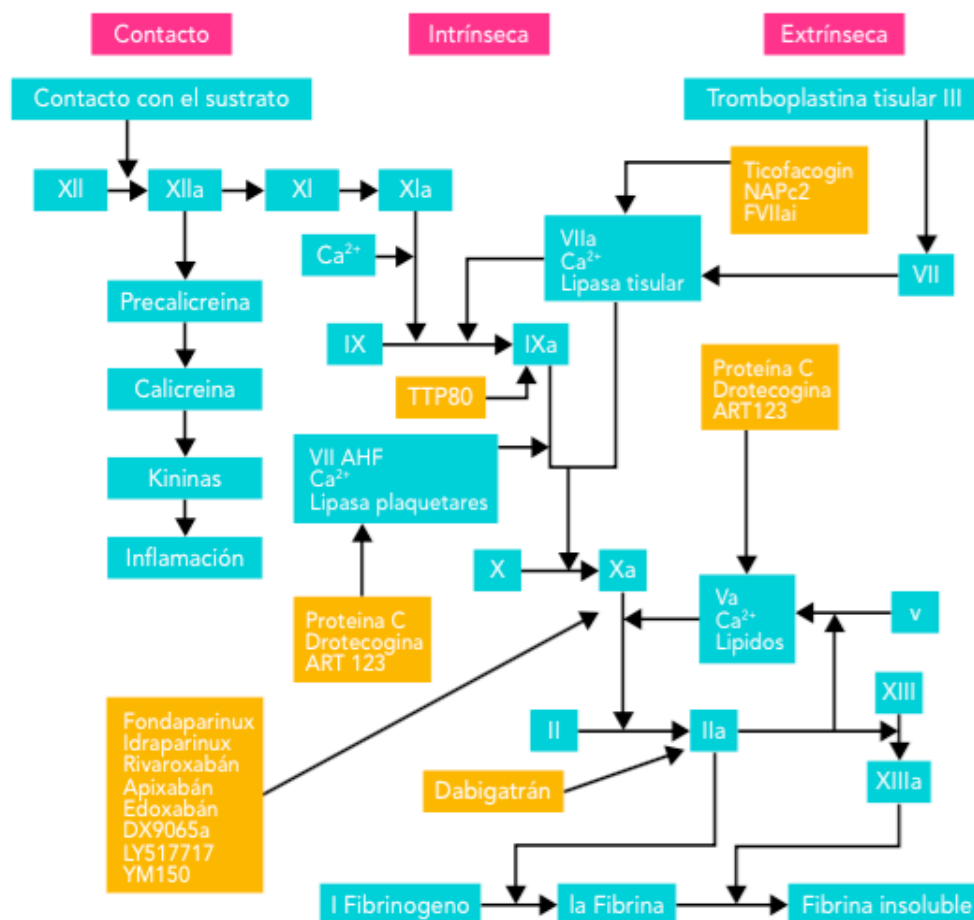
Esto evidencia que en la práctica habitual existen muchos problemas en el manejo de los AVK y por ello están implicados en gran número de visitas a los servicios de urgencias e ingresos hospitalarios debidos a complicaciones hemorrágicas<sup>7</sup>. De hecho, en Estados Unidos son los fármacos más frecuentemente implicados en hospitalizaciones urgentes debidas a efectos adversos de la medicación, especialmente en los ancianos, con un enorme impacto tanto económico como sobre la salud de los pacientes y la funcionalidad del sistema sanitario<sup>112</sup>.

Por todas estas razones, el uso de AVK para la prevención de la tromboembolia en la FA presenta numerosos obstáculos, y sus resultados no son óptimos. En resumen, en la práctica clínica diaria la anticoagulación con AVK tienen dos limitaciones fundamentales: están infrautilizados y, aun cuando son prescritos, su resultado es subóptimo (principalmente el tiempo en que el paciente permanece correctamente anticoagulado). Aunque algunos de estos problemas pueden llegar a solventarse con mejoras en los sistemas de atención a los pacientes y de monitorización del tratamiento, no parece plausible solucionar con estas estrategias todas las importantísimas necesidades médicas no cubiertas que ahora existen con estos fármacos. Con el objetivo de satisfacer estas necesidades, durante las últimas décadas se ha producido una amplia búsqueda de mejores agentes terapéuticos para la prevención de la tromboembolia en los pacientes con FA, que ha llevado a la aparición de toda una generación de nuevos ACO.

## 8. Nuevos anticoagulantes orales

Debido a las limitaciones del tratamiento con AVK y a la menor efectividad de la terapia antiagregante (incluida la doble antiagregación plaquetaria con AAS y Clopidogrel), existe una activa investigación para sintetizar mejores anticoagulantes orales para la prevención de la tromboembolia en la FA. Los esfuerzos se han dirigido a solventar los inconvenientes de los AVK, es decir, encontrar agentes con un amplio margen terapéutico y escasa variabilidad inter- e intraindividual, con un rápido comienzo de acción, una vida media más corta, menos interacciones con otros medicamentos o alimentos, y un efecto anticoagulante predecible que permita administrarlos a una dosis fija sin necesidad de monitorizar rutinariamente la actividad anticoagulante<sup>105,113-114</sup>. Las propiedades que debería poseer un fármaco anticoagulante para ser de la mayor utilidad en la práctica clínica se resumen en la *tabla 12*.

Así, se han desarrollado nuevos anticoagulantes orales con una **nueva diana terapéutica**, la inhibición directa y electiva de algún factor de la cascada de la coagulación (*figura 12*). Estos agentes bloquean selectivamente factores clave de la coagulación (trombina, factor X-activado) y, por tanto, bloquean la conversión de fibrinógeno en fibrina. Estos efectos de la hemostasia van dirigidos a inhibir la trombina, bien directamente (dabigatrán), bien en fases previas que impidan o regulen su formación por bloqueo directo del factor X-activado (rivaroxabán, apixabán y edoxabán). Estos inhibidores directos de factores de la coagulación presentan ventajas de acción frente a los inhibidores indirectos, y por su escasa unión a proteínas plasmáticas no se ven afectados por las grandes cantidades de factor IV presentes en los trombos ricos en plaquetas, por lo que su efecto es mucho más predecible. Además, tienen una vida media mucho más corta que los AVK (horas, en lugar de días, es decir, son rápidamente reversibles), lo que, unido a sus características farmacocinéticas, escasas interacciones y efecto anticoagulante potente, rápido y predecible a dosis fijas, los acercan mucho a la figura del ACO “ideal”<sup>113</sup>. Aunque su unión a la zona catalítica de la trombina o del factor Xa es reversible, actualmente aún no disponemos de antídotos.



**Figura 12.** Cascada de la coagulación y dianas terapéuticas de los nuevos anticoagulantes

El potencial terapéutico derivado de estas características es enorme y como resultado de ello han aparecido nuevos ACO, inhibidores directos de la trombina o inhibidores del factor X-activado, que han sido evaluados en varios ensayos clínicos (*tabla 13*)<sup>115-120</sup>. Es importante resaltar que estos ensayos clínicos engloban muchas decenas de miles de pacientes, su diseño es de alto rigor científico y han constituido una aportación a la evidencia de la tromboprolifaxis en la FA como no se había dispuesto hasta ahora. En ellos se compara el nuevo anticoagulante oral con warfarina, mientras que en España la terapia anticoagulante utilizada es acenocumarol y no warfarina, pero ambos pueden considerarse sustitutos perfectos tanto en eficacia y seguridad como en el uso de recursos que implican, por lo que los resultados de los diferentes estudios son aplicables a nuestra población. Se dispone, por tanto, de nuevos ACO de perfil farmacocinético atractivo y cuyo uso está apoyado por una evidencia científica sólida, y

que constituyen una alternativa terapéutica emergente de primer orden en la profilaxis de la tromboembolia en los pacientes con FA. En el momento de realizar este estudio, están comercializados en España el *dabigatrán* (inhibidor directo de la trombina, Pradaxa®), *rivaroxabán* (inhibidor directo del factor Xa, Xarelto®) y *apixabán* (inhibidor directo del factor Xa, Eliquis®). El *edoxabán* está aprobado por la FDA y la EMA, pero aún no comercializado en España. Hay otros fármacos en desarrollo, como el *darexabán* y el *betrixabán* (inhibidores del factor Xa y de la trombina respectivamente), pero no tienen aún estudios en fase III finalizados.

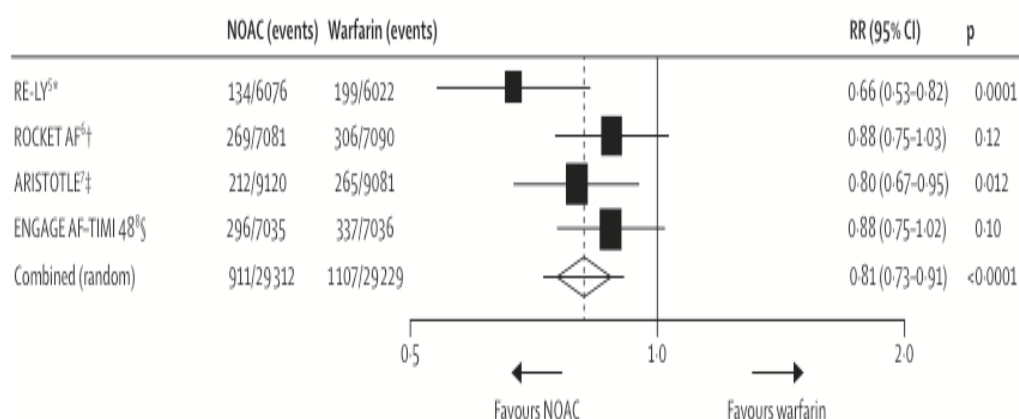
Propiedades	Implicación clínica
Administración oral	Facilitar el cumplimiento terapéutico
Efecto anticoagulante potente	Elevada efectividad en la reducción de episodios de tromboembolia
Acción rápida	Reducir ventana de riesgo sin anticoagulación efectiva sin necesidad de terapias asociadas con heparina
Inhibición de una única diana terapéutica de forma directa (no mediada por la inhibición de síntesis de factores)	Efecto más potente, predecible y homogéneo
Actuación tanto frente al factor libre en plasma como al unido al coágulo	
Efecto y farmacocinética predecibles a dosis fija	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Evitar la necesidad de monitorización rutinaria (repercusión en la calidad de vida)</li> <li>• Sin ajuste de dosis</li> <li>• Sin variabilidad inter- o intraindividual</li> </ul>
Semivida de eliminación corta	De utilidad ante complicaciones hemorrágicas, sobredosificación o realización de intervenciones quirúrgicas o procedimientos invasivos
Baja tasa de unión a proteínas plasmáticas	No se unen al factor IV circundante al trombo: respuesta predecible
Adecuado perfil de seguridad	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bajo riesgo de complicaciones hemorrágicas</li> <li>• Sin efectos adversos que limiten la adherencia al tratamiento</li> <li>• Ventana terapéutica amplia: margen de seguridad grande en un rango de dosis</li> </ul>
Baja proporción de interacciones con otros fármacos, productos sanitarios o alimentos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Facilitar adherencia</li> <li>• Evitar complicaciones hemorrágicas</li> <li>• Evitar deterioro de la calidad de vida</li> </ul>
Existencia de preparados que antagonicen su acción (antídoto)	Utilidad en complicaciones hemorrágicas/sobredosificación/cirugía urgente
Precio asequible	Asumible por el paciente y el Sistema Nacional de Salud: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mayor facilidad de prescripción y adherencia</li> </ul>

**Tabla 12.** Propiedades que debe cumplir un anticoagulante para una máxima utilidad clínica

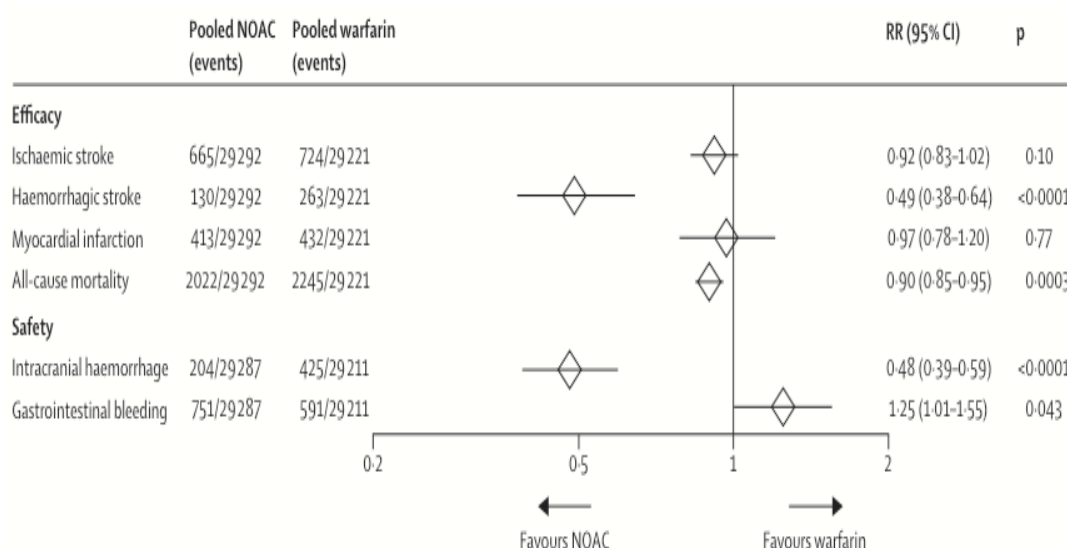
Un reciente metanálisis<sup>121</sup> de los estudios RELY, ROCKET-AF, ARISTOTLE y ENGAGE AF-TIMI 48, objetiva que, en comparación con warfarina, los NACO reducen significativamente el riesgo de ictus o embolia sistémica en un 19% ( $p < 0,0001$ ) (figura 13). Reducen de forma significativa la mortalidad total en un 10% ( $p = 0,0003$ ); sobre todo a expensas de una importante reducción del riesgo de hemorragia intracraneal

en un 51% ( $p < 0,0001$ ). Obtienen resultados similares a warfarina en la prevención del ictus isquémico y del IAM (*figura 14*). Los NACO muestran tendencia a una reducción de las hemorragias mayores ( $p = 0,06$ ), beneficio especialmente importante en los sujetos con peor control de INR (tiempo en rango terapéutico  $< 66\%$ ) (*figura 15*). El beneficio de los NACO comparados con warfarina fue consistente en todos los subgrupos analizados<sup>122</sup>.

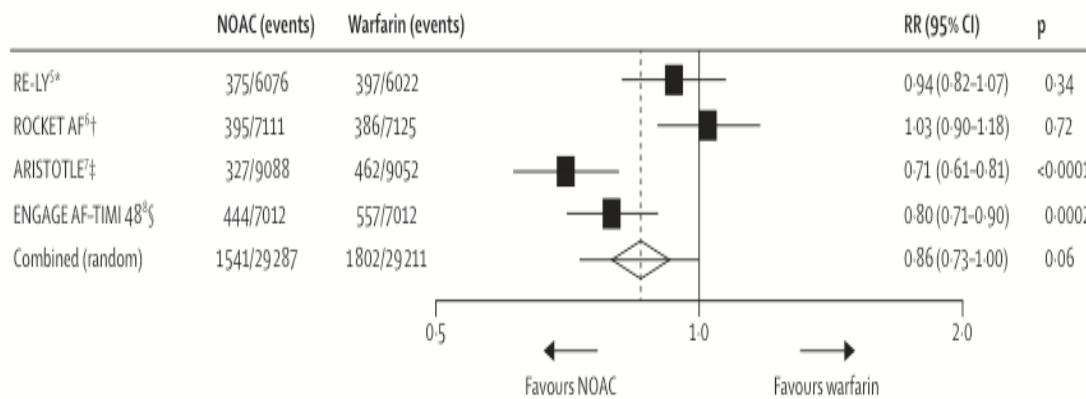
Además, han aparecido múltiples registros acerca del uso de los nuevos anticoagulantes orales en el mundo real que muestran una eficacia y unos riesgos de hemorragia similares a los de los estudios clínicos<sup>123-127</sup>.



**Figura 13.** Tasa de ictus o embolia sistémica en los distintos ensayos clínicos y en metaanálisis<sup>121</sup>



**Figura 14.** Objetivos secundarios de eficacia y seguridad<sup>121</sup>



**Figura 15.** Tasa de hemorragias mayores en los distintos ensayos clínicos y meta-análisis<sup>121</sup>

La **Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)** publicó en diciembre-2013 un informe de posicionamiento terapéutico con criterios y recomendaciones generales para el uso de nuevos anticoagulantes orales en la prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con FA no valvular<sup>128</sup>. Se trata de establecer una estrategia racional para su uso en el Sistema Nacional de Salud dado el impacto presupuestario de la sustitución de los AVK por los NACO. Dichas recomendaciones se basan en situaciones clínicas y situaciones relacionadas con la monitorización del INR.

#### Situaciones clínicas:

- Pacientes con hipersensibilidad conocida o con contraindicación específica al uso de acenocumarol o warfarina;
- Pacientes con antecedentes de hemorragia intracraneal (excepto durante la fase aguda) en los que se valore que los beneficios de la anticoagulación superan el riesgo hemorrágico;
- Pacientes con ictus isquémico que presenten criterios clínicos y de neuroimagen de alto riesgo de hemorragia intracraneal, definido como la combinación de HASBLED  $\geq 3$  y al menos uno de los siguientes: leucoaraiosis grado III-IV y/o microsangrados corticales múltiples;

—Pacientes en tratamiento con AVK que sufren episodios tromboembólicos arteriales graves a pesar de un buen control de INR.

**Situaciones relacionadas con el control de INR:**

—Imposibilidad de acceso al control de INR convencional;

—Pacientes que han iniciado tratamiento con AVK en los que no es posible mantener un control de INR dentro de rango a pesar de un buen cumplimiento terapéutico.

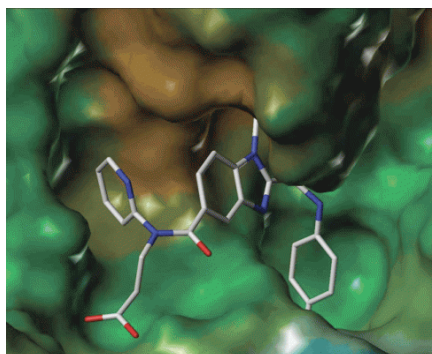
Sin embargo, a pesar de todas las evidencias y los estudios actualmente disponibles, la realidad es que el uso de NACO es inferior al esperado teniendo en cuenta el grado de control de INR que existe actualmente en España<sup>109,122,129-130</sup>.

	RE-LY <sup>22</sup>	ROCKET-AF <sup>23</sup>	AVERROES <sup>24</sup>	ARISTOTLE <sup>25</sup>	ENGAGE-AF-TIMI 48 <sup>26</sup>
<b>N.º pacientes</b>	18.113	14.264	5.599	18.201	20.500
<b>Diseño</b>	Aleatorizado abierto, adjudicación ciega de eventos	Doble ciego, doble enmascaramiento	Doble ciego, doble enmascaramiento	Doble ciego, doble enmascaramiento	Doble ciego, doble enmascaramiento
<b>Fármaco</b>	Dabigatrán 150 mg/12 h	Dabigatrán 110 mg/12 h (15 mg/24 h si CCr: 30-49 mL/min)	Apixabán 5 mg/12 h (2,5 mg/12 h si 2 factores: edad > 80 años, peso < 60 kg o CCr > 1,5 mg/dL)	Apixabán 5 mg/12 h (2,5 mg/12 h si 2 factores: que AVERROES)	30 mg/24 h o 60 mg/12 h (cohorte de alta exposición)
<b>Comparador</b>	Warfarina (INR 2-3)	Warfarina (INR 2-3)	AMS 80-325 mg/24 h	Warfarina (INR 2-3)	Warfarina (INR 2-3)
<b>TIT</b>	64%	55%	NA	62,2%	
<b>Población</b>	FA + ≥ 1 FR ictus	FA + ≥ 2 FR ictus	FA + ≥ 1 FR ictus (y contraindicación warfarina)	FA + ≥ 1 FR ictus	FA + ≥ 2 FR ictus
<b>CHADS2 (media)</b>	2,2	2,1	2,0	2,1	
<b>Antecedente ictus/AIT</b>	20,3%	19,9%	14%	19,2%	
<b>Edad (años)</b>	71,4	71,5	71	70	
<b>Resultados</b>	2009	2010	2010	2011	En curso
<b>Variable principal de eficacia</b>	Ictus (isquémico o hemorrágico) o embolia sistémica (fármaco vs. comparador, por intención de tratar)				
	1,1 vs. 1,69%/año (p < 0,001; RRR: 34%; NNT = 66)	1,53 vs. 1,69%/año (p = 0,41)	1,6 vs. 3,7%/año (p < 0,001; RRR: 55%)	1,27 vs. 1,6%/año (p < 0,001; RRR: 24%; NNT = 168)	
<b>Mortalidad global</b>	3,64 vs. 4,13%/año (p = 0,051)	3,75 vs. 4,13%/año (p = 0,13)	3,5 vs. 4,4%/año (p = 0,07)	3,52 vs. 3,94%/año (p = 0,047; RRR: 11%; NNT = 132)	
<b>Hemorragia mayor</b>	3,11 vs. 3,36%/año (p = 0,31)	2,71 vs. 3,36%/año (p = 0,003; RRR: 20%)	1,4 vs. 1,2%/año (p = 0,57)	2,13 vs. 3,09%/año (p < 0,001; RRR: 31%)	
<b>Hemorragia intracraneal</b>	0,30 vs. 0,74%/año (p < 0,001; RRR: 60%)	0,23 vs. 0,74%/año (p < 0,001; RRR: 69%)	0,4 vs. 0,4%/año (p = 0,47)	0,33 vs. 0,80%/año (p < 0,001; RRR: 58%)	
<b>Hemorragia digestiva</b>	1,51 vs. 1,02%/año (p < 0,001; HR = 1,50; NNH = 99)	1,12 vs. 1,02%/año (p = 0,43)	0,4 vs. 0,4%/año (p = 0,71)	0,76 vs. 0,86%/año (p = 0,37)	
<b>Jerarquización</b>					
<b>Mejor que comparador</b>	Ictus o embolia isquémico Hemorragia IC Mortalidad vascular	Hemorragia mayor Hemorragia IC (pacientes en tratamiento)	Ictus o embolia	Ictus o embolia Hemorragia mayor Hemorragia IC Mortalidad global	
<b>Similar al comparador</b>	Mortalidad global Hemorragia mayor	Ictus o embolia (análisis por intención de tratar) Hemorragia mayor Mortalidad	Mortalidad Hemorragia mayor Hemorragia IC Mortalidad	Hemorragia GI Ictus isquémico	
<b>Peor que comparador</b>	Hemorragia GI	Hemorragia GI			
<b>Conclusiones</b>	Mayor eficacia que warfarina y menor hemorragia IC; sangrado mayor equivalente	Reducción de hemorragia mayor e IC con similar eficacia que warfarina	Similar eficacia y tasa de hemorragia mayor que warfarina, con reducción del sangrado IC	Mayor efectividad que AAS sin incremento de hemorragia mayor ni IC global	Mayor eficacia que warfarina con reducción de las complicaciones hemorrágicas y de la mortalidad global

AAS: ácido acetilsalicílico; CCr: aclaramiento de creatinina; Cr: creatinina sérica; FA: fibrilación auricular; GI: gastrointestinal; HR: hazard ratio; IC: intracraneal; INR: número de pacientes que se necesita tratar para producir un episodio hemorrágico; NNT: número de pacientes que es necesario tratar para evitar un episodio de embolia; RRR: reducción del riesgo relativo

**Tabla 13.** Principales ensayos clínicos en fase III con nuevos anticoagulantes orales en la prevención de la tromboembolia en la fibrilación auricular no valvular<sup>122</sup>

## 8.1. Dabigatrán



### 8.1.1. Propiedades farmacológicas

El dabigatrán etexilato es un pro-fármaco que, tras su absorción oral, se convierte en la forma activa dabigatrán. Es un péptido mimético sintético, potente y competitivo que actúa como un inhibidor selectivo y reversible de la trombina, tanto libre como ligada al trombo.

Su biodisponibilidad vía oral es baja, del 6%; el pico plasmático se consigue a los 60-120 minutos, su vida media es de 8 horas tras una dosis única y de 12-17 horas tras múltiples dosis. Se elimina sin transformar por vía renal en el 90% de los casos, y por vía biliar en un 5-10%. La distribución a los tejidos es rápida: su concentración plasmática disminuye a menos del 30% a las 4-6 horas de su ingestión. La variabilidad entre individuos presenta un coeficiente de varianza del 28%, y en un mismo individuo, del 15%, lo que soporta su efecto a dosis fijas por su predecible farmacocinética, incluso en ancianos. Su absorción no se ve interferida por los alimentos, las concentraciones máximas no se alteran de forma importante por la ingesta de comida aunque el pico máximo de acción se retrasa de 2 a 4 horas; de hecho, se recomienda su administración concomitante con alimentos o bebidas (a excepción del pomelo, que puede reducir su efecto), para mejorar la tolerancia gástrica, en parte reducida por la aparición de *pirosis o epigastralgia* en algunos pacientes, en relación con la cubierta de ácido tartárico que tiene el preparado para facilitar su absorción<sup>105</sup>.

Se estudió el perfil farmacocinético / farmacodinámico de dabigatrán en poblaciones especiales; la biodisponibilidad de dabigatrán no se alteró en pacientes con insuficiencia hepática moderada. En estudios adicionales en pacientes sanos de edad avanzada (65-87 años de edad) que recibían dabigatrán 150mg/12h, las características

farmacocinéticas y farmacodinámicas estaban dentro de los valores previstos en poblaciones sanas, pero la biodisponibilidad de dabigatrán aumentó de 1,7 a 2 veces en los sujetos de edad avanzada, muy probablemente debido a una menor eliminación renal del fármaco en pacientes con alteraciones en el aclaramiento de creatinina. Se observó que la eliminación de dabigatrán se enlentecía en pacientes con aclaramiento de creatinina  $< 50$  ml/min. Estos datos sugieren que se debe tener precaución en la administración de dabigatrán en pacientes con insuficiencia renal y que antes de su administración se evalúe la integridad de la función renal<sup>113,114,131-133</sup>.

En relación con las interacciones medicamentosas, no tiene interferencia con el sistema del citocromo P450, lo que le proporciona un buen perfil para asociaciones con otros fármacos. Es un sustrato del sistema de la glicoproteína P, por lo que interacciona con los sustratos de la misma (amiodarona, verapamilo o claritromicina). El ketoconazol por vía sistémica, ciclosporina, itraconazol, tacrólimus y dronedarona están contraindicados en pacientes tratados con dabigatrán. Debe administrarse con precaución en grupos de pacientes que reciben tratamiento concomitante con fármacos que favorecen el sangrado: antiinflamatorios no esteroideos, incluyendo ácido acetilsalicílico u otros inhibidores de la agregación plaquetaria. Se liga sólo en el 35% a proteínas lo que permite que sea un fármaco dializable y que tenga pocas interacciones en su farmacodinámica<sup>132</sup>.

El dabigatrán prolonga el *tiempo de tromboplastina parcial activado* (TTPA) y tiene un efecto mínimo en el tiempo de protrombina (TP). Los efectos del dabigatrán se pueden cuantificar a través del TTPA, en especial cuando se sospecha sobredosificación, ya que es muy sensible a dosis supraterapéuticas. El dabigatrán también prolonga el tiempo de trombina de una manera dependiente de la dosis; aunque esta es una prueba habitual en los laboratorios de hemostasia y es muy sensible a fármacos inhibidores de la trombina, no es útil para monitorizar su efecto por ser demasiado sensible. Existe una variación del tiempo de trombina, el *tiempo de trombina diluido con plasma* (TTd), que tiene una excelente correlación con la concentración plasmática del dabigatrán; también prolonga el *tiempo de ecarina* de una forma dependiente de la dosis, por lo que ambos constituyen las pruebas de laboratorio más recomendables para evaluar las concentraciones de dabigatrán<sup>132,133</sup>.

### 8.1.2. Eficacia y seguridad

Los datos de eficacia y seguridad con dabigatrán que han motivado su aprobación en la prevención de la tromboembolia en pacientes con FA no valvular provienen del ensayo clínico RELY<sup>116</sup>. Es un estudio multicéntrico, multinacional, fase III, aleatorizado, que incluye grupos paralelos de dos dosis ciegas de dabigatrán etexilato (110 y 150mg, 2 veces al día) en comparación con un estudio abierto con warfarina en pacientes con FA y  $\geq 1$  factor de riesgo de tromboembolia.

El **objetivo principal** del estudio fue determinar si el dabigatrán etexilato era no inferior a la warfarina en la reducción de la aparición de la variable principal de eficacia: aparición de ictus (hemorrágico o isquémico) o embolia arterial sistémica. También se analizaron la superioridad estadística, las variables de seguridad (aparición de hemorragia: total, mayor, intracraneal y menor), otros eventos adversos (en especial, la hepatotoxicidad) y la mortalidad global y de origen vascular. Se definió sangrado mayor como una caída en los niveles de hemoglobina de al menos 2 g/dl, necesidad de transfusión de al menos 2 concentrados de hematíes o sangrado sintomático en un área u órgano crítico. Hemorragia amenazante para la vida era un subtipo de sangrado mayor consistente en sangrado fatal, sangrado intracraneal sintomático, caída de los niveles de hemoglobina de 5 g/dl o sangrado que requiere transfusión de al menos 4 unidades de sangre, precisa agentes inotrópicos, o cirugía urgente. Todo el resto de sangrados se consideraban menores.

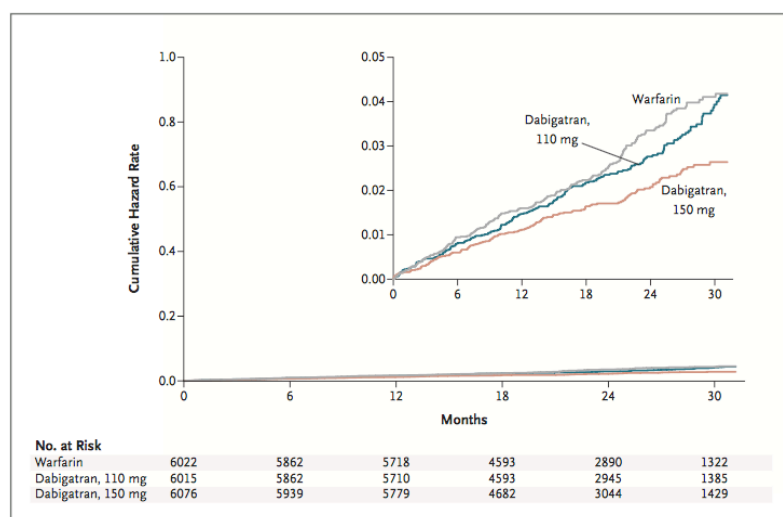
En total, 18.133 pacientes fueron aleatorizados, con una media de edad de 71,5 años, ligero predominio de varones; el índice de CHADS<sub>2</sub> medio fue de 2,1, se realizó un seguimiento medio de 2 años. No había diferencias en las características basales entre ambos grupos de tratamiento (*tabla 14*). Destacar que aproximadamente el 20% tenían antecedentes de ACV/AIT, el 16% antecedentes de IAM y hasta un 40% tomaban ácido acetilsalicílico concomitantemente. Los pacientes aleatorizados a recibir warfarina, el porcentaje medio del tiempo en rango terapéutico (INR 2-3) fue de un 64,4% (mediana del 67%, con diferencias muy relevantes entre los distintos países y algunos grupos de población).

La **tasa de ictus y embolia sistémica** por año fue del 1,69% en el grupo con warfarina, del 1,53% en el grupo de dabigatrán 110mg/12h (RR=0,91; IC 95%: 0,74-

1,11;  $p < 0,001$  para no inferioridad) y del 1,11% en el grupo de dabigatrán 150mg/12h (RR=0,66; IC 95%: 0,53-0,82;  $p < 0,001$  para superioridad) (figura 16). La tasa de ictus isquémico por año fue del 1,20% para la warfarina, 1,34% para dabigatrán 110mg/12h ( $p=0,35$ ) y del 0,92% para dabigatrán 150mg/12h ( $p=0,03$ ; RR=0,69).

Characteristic	Dabigatran, 110 mg	Dabigatran, 150 mg	Warfarin
Age — yr	71.4±8.6	71.5±8.8	71.6±8.6
Weight — kg	82.9±19.9	82.5±19.4	82.7±19.7
Blood pressure — mm Hg			
Systolic	130.8±17.5	131.0±17.6	131.2±17.4
Diastolic	77.0±10.6	77.0±10.6	77.1±10.4
Male sex — no./total no. (%)	3865/6015 (64.3)	3840/6076 (63.2)	3809/6022 (63.3)
Type of atrial fibrillation — no./total no. (%)			
Persistent	1950/6011 (32.4)	1909/6075 (31.4)	1930/6021 (32.0)
Paroxysmal	1929/6011 (32.1)	1978/6075 (32.6)	2036/6021 (33.8)
Permanent	2132/6011 (35.4)	2188/6075 (36.0)	2055/6021 (34.1)
CHADS <sub>2</sub> score†	2.1±1.1	2.2±1.2	2.1±1.1
0 or 1 — no./total no. (%)	1958/6014 (32.6)	1958/6076 (32.2)	1859/6022 (30.9)
2 — no./total no. (%)	2088/6014 (34.7)	2137/6076 (35.2)	2230/6022 (37.0)
3–6 — no./total no. (%)	1968/6014 (32.7)	1981/6076 (32.6)	1933/6022 (32.1)
Previous stroke or transient ischemic attack — no./total no. (%)	1195/6015 (19.9)	1233/6076 (20.3)	1195/6022 (19.8)
Prior myocardial infarction — no./total no. (%)	1008/6015 (16.8)	1029/6076 (16.9)	968/6022 (16.1)
Heart failure — no./total no. (%)	1937/6015 (32.2)	1934/6076 (31.8)	1922/6022 (31.9)
Diabetes mellitus — no./total no. (%)	1409/6015 (23.4)	1402/6076 (23.1)	1410/6022 (23.4)
Hypertension — no./total no. (%)	4738/6015 (78.8)	4795/6076 (78.9)	4750/6022 (78.9)
Medications in use at baseline — no./total no. (%)			
Aspirin	2404/6013 (40.0)	2352/6075 (38.7)	2442/6017 (40.6)
ARB or ACE inhibitor	3987/6013 (66.3)	4053/6075 (66.7)	3939/6017 (65.5)
Beta-blocker	3784/6013 (62.9)	3872/6075 (63.7)	3719/6017 (61.8)
Amiodarone	624/6013 (10.4)	665/6075 (10.9)	644/6017 (10.7)
Statin‡	2698/6013 (44.9)	2667/6075 (43.9)	2673/6017 (44.4)
Proton-pump inhibitor	812/6013 (13.5)	847/6075 (13.9)	832/6017 (13.8)
H <sub>2</sub> -receptor antagonist	225/6013 (3.7)	241/6075 (4.0)	256/6017 (4.3)
Long-term VKA therapy	3011/6015 (50.1)	3049/6076 (50.2)	2929/6022 (48.6)

**Tabla 14.** Características basales de los pacientes incluidos en el estudio RELY<sup>116</sup>



**Figura 16.** Tasas acumuladas para el objetivo primario del estudio RELY<sup>116</sup>

La **mortalidad total** por año fue del 4,13% en el grupo de warfarina, del 3,75% en el grupo de dabigatrán 110mg ( $p=0,13$ ) y del 3,64% en el grupo de dabigatrán 150mg ( $p=0,051$ ); la **mortalidad de causa vascular** por año fue del 2,69% para wafarina, del 2,43% para dabigatrán 110mg ( $p=0,21$ ) y del 2,28% para dabigatrán 150mg ( $p=0,04$ ;  $RR=0,84$ ). Los autores refieren un **beneficio clínico neto** con wafarina del 7,64%/año, del 7,09%/año con dabigatrán 110mg ( $p=0,10$ ) y del 6,91%/año con dabigatrán 150mg ( $p=0,04$ ;  $RR=0,91$ ).

La **tasa de hemorragia mayor** por año fue del 3,36% en el grupo de warfarina, frente al 2,71% en el grupo de dabigatrán 110mg ( $p=0,003$ ;  $RR=0,80$ ) y el 3,11% en el grupo de dabigatrán 150mg ( $p=0,31$ ). La **tasa de ictus hemorrágico** por año fue del 0,38% en el grupo de warfarina, del 0,12% con dabigatrán 110mg ( $p<0,001$ ;  $RR=0,31$ ), y del 0,10% con dabigatrán 150mg ( $p<0,001$ ;  $RR=0,40$ ). La aparición de **sangrado total** (mayor y menor) por año con warfarina fue del 18,2%, con dabigatrán 110mg del 14,6% ( $p<0,001$ ;  $RR=0,78$ ), y con dabigatrán 150mg del 16,4% ( $p=0,002$ ;  $RR=0,91$ ). La tasa de **sangrado menor** por año con wafarina fue del 16,4%, con dabigatrán 110mg del 13,2% ( $p=0,001$ ;  $RR=0,79$ ) y con dabigatrán 150mg del 14,8% ( $p=0,005$ ;  $RR=0,91$ ). La tasa de **sangrado gastrointestinal** por año con warfarina fue del 1%, 1,1% con dabigatrán 110mg ( $p=0,43$ ), y del 1,5% con dabigatrán 150mg ( $p<0,001$ ;  $RR=1,50$ ) (tabla 15). Los pacientes con wafarina presentaron **dispepsia** en el 5,8% de los casos, frente al 11,8% y 11,3% de los tratados con dabigatrán 110mg y 150mg respectivamente ( $p<0,001$ ). No existieron diferencias significativas entre los grupos de

tratamiento en la aparición de otros efectos adversos, incluidos los trastornos en la bioquímica hepática.

Event	Dabigatran, 110 mg		Dabigatran, 150 mg		Warfarin		Dabigatran, 110 mg, vs. Warfarin		Dabigatran, 150 mg, vs. Warfarin		Dabigatran, 150 mg vs. 110 mg	
	no. of patients	%/yr	no. of patients	%/yr	no. of patients	%/yr	Relative Risk (95% CI)	P Value	Relative Risk (95% CI)	P Value	Relative Risk (95% CI)	P Value
Major bleeding	322	2.71	375	3.11	397	3.36	0.80 (0.69–0.93)	0.003	0.93 (0.81–1.07)	0.31	1.16 (1.00–1.34)	0.052
Life threatening	145	1.22	175	1.45	212	1.80	0.68 (0.55–0.83)	<0.001	0.81 (0.66–0.99)	0.04	1.19 (0.96–1.49)	0.11
Non-life threatening	198	1.66	226	1.88	208	1.76	0.94 (0.78–1.15)	0.56	1.07 (0.89–1.29)	0.47	1.14 (0.95–1.39)	0.17
Gastrointestinal†	133	1.12	182	1.51	120	1.02	1.10 (0.86–1.41)	0.43	1.50 (1.19–1.89)	<0.001	1.36 (1.09–1.70)	0.007
Minor bleeding	1566	13.16	1787	14.84	1931	16.37	0.79 (0.74–0.84)	<0.001	0.91 (0.85–0.97)	0.005	1.16 (1.08–1.24)	<0.001
Major or minor bleeding	1740	14.62	1977	16.42	2142	18.15	0.78 (0.74–0.83)	<0.001	0.91 (0.86–0.97)	0.002	1.16 (1.09–1.23)	<0.001
Intracranial bleeding	27	0.23	36	0.30	87	0.74	0.31 (0.20–0.47)	<0.001	0.40 (0.27–0.60)	<0.001	1.32 (0.80–2.17)	0.28
Extracranial bleeding	299	2.51	342	2.84	315	2.67	0.94 (0.80–1.10)	0.45	1.07 (0.92–1.25)	0.38	1.14 (0.97–1.33)	0.11
Net clinical benefit outcome‡	844	7.09	832	6.91	901	7.64	0.92 (0.84–1.02)	0.10	0.91 (0.82–1.00)	0.04	0.98 (0.89–1.08)	0.66

**Tabla 15.** Eventos de seguridad en el estudio RELY<sup>116</sup>

Las conclusiones del RELY son:

—la dosis de dabigatrán de 150mg/12h demostró una eficacia superior a la warfarina en la variable principal de eficacia estudiada -prevención del ictus y embolia sistémica-, redujo también significativamente el riesgo de ictus isquémico, ictus hemorrágico, muerte vascular, hemorragia de tipo intracraneal, hemorragia potencialmente mortal y hemorragia total; se observó mayor riesgo hemorrágico gastrointestinal;

—la dosis de dabigatrán 110mg/12h fue no inferior a warfarina respecto a la variable principal de eficacia y superior en la variable principal de seguridad – hemorragia mayor, y redujo significativamente el ictus hemorrágico, la hemorragia intracraneal, hemorragia potencialmente mortal, hemorragia mayor y total;

—ambas dosis demostraron beneficio clínico neto (150mg/12h demostró superioridad y 110mg/12h no inferioridad).

Posteriormente se publicó el **estudio RELY-ABLE**<sup>124</sup> que incluyó a aquellos pacientes que no interrumpieron el tratamiento al final del estudio RELY; en la última

visita programada, si no habían discontinuado la medicación, los pacientes se incluían en este estudio observacional continuando la anticoagulación oral con la misma dosis de dabigatrán (doble ciego), con una mediana de seguimiento tras la finalización del ensayo RELY de 2,3 años. El objetivo era proporcionar información adicional sobre los efectos de ambas dosis a largo plazo. Se incluyeron 5.851 pacientes, con algunas diferencias en las características clínicas respecto a los pacientes incluidos en el RELY ya que había mayor proporción de varones, eran ligeramente más jóvenes, más presencia de FA paroxística vs permanente y habían presentado menos eventos mayores que los pacientes del RELY, ya que los pacientes que tuvieron un evento mayor durante el desarrollo del estudio RELY tenían más probabilidad de no poder ser incluidos en el RELY-ABLE por haber suspendido la medicación. Las características clínicas entre los pacientes asignados a una u otra dosis de dabigatrán eran similares. En cuanto a los eventos, no hubo diferencias significativas entre ambas dosis en la tasa de **ictus o embolismo sistémico**: 1,46%/año en los pacientes con la dosis de 150mg/12h frente a 1,60%/año con la dosis de 110mg/12h (RR 0,91; IC 95% 0,69-1,2). Tampoco hubo diferencias en la **mortalidad global**: 3,02%/año con dosis de 150mg/12h frente a 3,10%/año con dosis de 110mg/12h. Respecto a las complicaciones hemorrágicas, los **sangrados mayores** fueron más frecuentes en el grupo de dosis alta de dabigatrán, 3,74% vs 2,99% (RR 1,26; IC 95% 1,04-1,53), sobretodo a expensas de sangrados extracraneales. La incidencia de **ictus hemorrágico** fue muy baja y sin diferencias entre ambos grupos de tratamiento: 0,13%/año con la dosis de 150mg/12h, y 0,14% con la dosis de 110mg/12h; también fue muy baja la incidencia de **sangrado intracraneal** en ambos grupos de tratamiento (0,33%/año con la dosis de 150mg/12h y 0,25% con la dosis de 110mg/12h).

Los autores concluyen que los resultados de este estudio de seguimiento son consistentes con los observados en el ensayo clínico RELY. El beneficio clínico neto de ambas dosis de dabigatrán, analizado como el evento compuesto de los eventos mayores isquémicos, hemorrágicos y fatales, es similar entre ambas dosis. Se mantiene el perfil de seguridad en cuanto a una baja incidencia de sangrado intracraneal e ictus hemorrágico. No obstante, no se puede establecer la conclusión de que es tan seguro y efectivo como se observó en el RELY por la ausencia de grupo control.

Tras la publicación original, se han realizado múltiples subanálisis que, aunque no han cambiado esencialmente las conclusiones generales, han aportado datos muy valiosos para el manejo en la práctica diaria y han permitido confirmar los beneficios del fármaco y sus limitaciones.

- En **prevención secundaria**<sup>134</sup> (pacientes que ya han sufrido un ictus), comparados con los que no, se mantenía la mayor eficacia de la dosis de dabigatrán 150mg y la menor tasa de hemorragias de la dosis de dabigatrán de 110mg;
- otro análisis evaluó las **diferencias en pacientes con tratamiento previo con warfarina o sin él (naive)**<sup>135</sup>: no se observaron diferencias respecto a los beneficios del dabigatrán identificados en el estudio principal;
- también se evaluó si existían diferencias teniendo en cuenta las **diferentes puntuaciones del índice CHADS<sub>2</sub>**<sup>136</sup>: se encontró que las tasas de ictus o embolia sistémica, hemorragia intracraneal, hemorragia mayor y mortalidad se incrementaban con el aumento del índice CHADS<sub>2</sub> en todos los pacientes. Las tasas de ictus o embolia sistémica con dabigatrán 150mg/12h o de sangrado intracraneal con ambas dosis de dabigatrán fueron inferiores que con la warfarina en todos los subgrupos;
- otro subestudio analizó los **resultados en relación con la calidad del control del tratamiento warfarina**<sup>137</sup>: se observó que el beneficio del dabigatrán no estaba influido por la calidad de los controles de los centros, pero, para todos los eventos vasculares, eventos no hemorrágicos y mortalidad, el dabigatrán fue superior en los lugares con peor control de INR;
- también se analizó la validez del **dabigatrán como profilaxis de la tromboembolia durante la restauración del ritmo sinusal**<sup>138</sup>: durante el estudio RELY se realizaron 1.983 cardioversiones electivas en 1.270 pacientes. Se analizó la tasa de complicaciones tromboembólicas, que fue muy baja y similar en los tres brazos del estudio. Por ello, se concluyó que el dabigatrán en ambas dosis era igual de eficaz y seguro que la warfarina en los pacientes que precisan cardioversión eléctrica electiva. De hecho, el tamaño de muestra de este subestudio es el mayor de los que han evaluado anticoagulantes en esta

situación, sus resultados aportan soluciones muy prácticas, ya que, en la vida real, cuando se anticoagula a un paciente para este procedimiento, es difícil conseguir un nivel estable de anticoagulación y los procedimientos pueden posponerse debido a que el INR el día que se va a realizar no está en el intervalo deseado. Para estas situaciones puede ser preferible el dabigatrán, ya que, al acelerar el proceso y facilitar su logística, puede incrementar el número de pacientes en los que se realiza el control del ritmo y, al ser éste más precoz, puede contribuir a mejorar los resultados de esta estrategia (pues las posibilidades de restablecer el ritmo sinusal son mayores cuanto más precoz es el intento de cardioversión);

- de especial interés resulta el **análisis de las hemorragias intracraneales que complicaron el tratamiento tanto con warfarina como con dabigatrán**<sup>139</sup>. Una de las características del ACO ideal es la existencia de sustancias terapéuticas que antagonicen su acción (antídotos), y la ausencia de ellas es una barrera mayor al uso de los nuevos ACO en la práctica clínica. En este trabajo se analizaron los 154 episodios de hemorragia intracraneal recogidos en los 2 años de seguimiento del estudio RELY, y se observó una distribución anatómica similar en los 3 grupos de tratamiento: subdural, subaracnoidea e intraparenquimatosa, esta última, con mucho, la más frecuente ya que representó el 50% del total como corresponde a la localización habitual de la hemorragia no traumática en los pacientes anticoagulados. La tasa de hemorragia intracraneal fue muy inferior en los 2 brazos de tratamiento con dabigatrán (reducción de riesgo del 60 y 69% para las dosis de 150 y 110mg, respectivamente), y como dato de seguridad indirecta adicional se observó una tasa de hemorragia intracraneal postraumática significativamente menor con ambas dosis de dabigatrán (aproximadamente la mitad) que en los pacientes tratados con warfarina ( $p < 0,005$  para ambas comparaciones). Pero lo más importante, y de gran relevancia clínica, es que este subanálisis demostró una menor mortalidad por hemorragia intracraneal (aproximadamente un tercio) para ambas dosis de dabigatrán comparadas con warfarina ( $p < 0,001$  ambas comparaciones), pese a la existencia de antídoto para la warfarina (vitamina K) y el uso habitual y ampliamente consensuado de agentes procoagulantes (complejo protrombínico). Estos resultados demuestran que, dadas las catastróficas consecuencias de la

hemorragia intracraneal, una vez que ésta se produce, la existencia de antídoto es de un valor muy relativo, por lo que el uso de fármacos con un menor riesgo de desarrollarla aparece reforzado por estos datos;

- la **incidencia de eventos coronarios en pacientes tratados con dabigatrán** ha suscitado una amplia controversia desde la publicación de los primeros resultados del estudio RELY<sup>116</sup>, en el que ocurrieron más eventos en el brazo de dabigatrán, pero sin alcanzar significación estadística. Sin embargo, un subanálisis posterior<sup>140</sup> mostró una disminución de los eventos cardiovasculares totales en los pacientes tratados con dabigatrán respecto a los tratados con warfarina, con un aumento no significativo de IAM en el brazo de dabigatrán pero no de otros eventos isquémicos coronarios, tanto en pacientes de bajo como de alto riesgo cardiovascular. Un reciente registro danés realizado en población real demostró una reducción no significativa de la tasa de IAM en pacientes anticoagulados “de novo” con dabigatrán vs warfarina, mientras que en los pacientes que se cambiaban de warfarina a dabigatrán se observó una tendencia no significativa a mayor riesgo de IAM, sobretodo durante el seguimiento inmediato a < 60 días;<sup>141</sup>

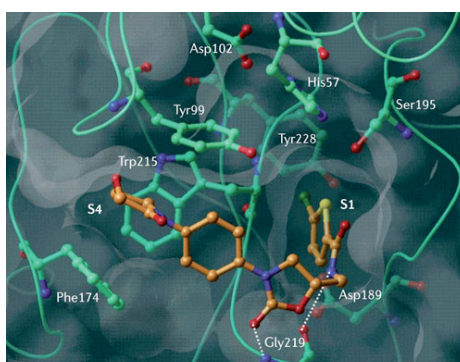
- se ha comparado la **eficacia de dabigatrán frente a la doble antiagregación** (AAS y Clopidogrel) mediante un subanálisis computarizado del estudio RELY<sup>142</sup>. Este trabajo mostró que dabigatrán 150mg reduciría significativamente la tasa de ictus de cualquier tipo en un 61% en comparación con la doble antiagregación y que dabigatrán 110mg también la reduciría, con una reducción significativa del ictus isquémico del 46%, sin incrementos en las tasas de hemorragia (tanto intracraneal como extracraneal) en ninguna dosis de dabigatrán frente a la doble terapia antiagregante;

- **seguridad de dabigatrán en los pacientes ancianos**: constituyen la mayoría de los pacientes con FA en la práctica diaria y, aunque los pacientes ancianos tienen mayor riesgo de tromboembolia, también tienen mayor riesgo de hemorragia, por lo que son el colectivo en el que habitualmente menos se prescribe la anticoagulación oral y en el que la calidad del tratamiento es menor. Por ello se realizó un análisis de las complicaciones hemorrágicas según la edad. En comparación con warfarina, los pacientes menores de 75 años tratados con

dabigatrán 150mg/12h mostraron menos complicaciones hemorrágicas intracraneales y extracraneales. En cambio, los mayores de 75 años sufrieron menos hemorragias intracraneales pero más hemorragias extracraneales, en especial de origen gastrointestinal;

- todos los estudios realizados hasta el momento con los nuevos ACO excluyeron aquellos pacientes con prótesis valvulares. Para completar el conocimiento en esta área se diseñó un nuevo estudio aleatorizado en fase III para comparar **dabigatrán y warfarina tras el implante de una prótesis valvular mecánica (estudio RE-ALIGN)**<sup>69</sup>: se incluyeron 470 pacientes que, tras el implante de una prótesis metálica en posición mitral (un brazo inmediatamente tras la cirugía y otro a los 3 meses de la misma), fueron aleatorizados 2:1 a dabigatrán (150, 220, 300mg) o warfarina (INR 2.5-3.5), con un diseño no enmascarado y un seguimiento de 12 semanas. Sin embargo, el estudio fue detenido precozmente por un exceso de complicaciones tanto en forma de tromboembolia (ictus, trombosis protésica) como de hemorragia (en particular, hemopericardio en el grupo de tratamiento precoz tras el implante). Por ello, la AEMPS ha contraindicado su uso en los pacientes portadores de prótesis valvulares cardíacas<sup>143</sup>.

## 8.2. Rivaroxabán



### 8.2.1. Propiedades farmacológicas

El rivaroxabán es un inhibidor potente directo, selectivo y reversible del factor Xa. Se une al centro activo del factor Xa y lo inhibe de manera reversible y competitiva, tanto el factor Xa libre en el plasma como el Xa unido al coágulo en el complejo

protrombinasa. Este dato es discriminativo en su efecto farmacológico con el de los inhibidores indirectos del factor Xa, como el fondaparinux, que no puede inactivar el factor Xa ya unido al coágulo<sup>114,131</sup>.

El rivaroxabán se absorbe por vía oral y su biodisponibilidad es superior al 80%. Cuando se administra concomitantemente con la alimentación, hay un discreto incremento de su absorción, sin relación con los tipos de alimentos, y además facilita una menor variabilidad en las concentraciones. Tras la administración de dosis múltiples, equivalentes a las utilizadas en la práctica clínica, el pico plasmático se consigue a las 3 horas, y la semivida es de 5-9 horas en adultos jóvenes y de 11-13 horas en ancianos. Se metaboliza por el citocromo P450 3A4, y se excreta un 33% por vía renal sin metabolizar, y el resto de forma inactiva por vía renal y en heces en partes iguales. Interactúa con el sistema del CYP450, especialmente con el CYP 3A4 y el CYP 212, y también es sustrato de las glicoproteínas P de transporte. A pesar de ello, sus interacciones con fármacos y alimentos son muy escasas, lo que es de gran valor en la práctica clínica. Los resultados de los estudios en fase I han demostrado que ni el sexo ni la edad ni la masa corporal son factores que modifiquen las concentraciones y la excreción de rivaroxabán, lo que permite que sea utilizado en un gran número de sujetos. El perfil farmacocinético de rivaroxabán no se afectado en los pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh A), aunque sí se afecta en pacientes con insuficiencia hepática más avanzada (Child-Pugh B y C). Debido a su eliminación renal, el rivaroxabán debe administrarse con precaución en los pacientes con insuficiencia renal grave<sup>114</sup>.

El rivaroxabán, como otros inhibidores directos del factor Xa, prolonga el *tiempo de protrombina* (TP) y el INR, con una sensibilidad que depende del tipo de reactivo utilizado, y reduce el TTPA. Aunque el INR carece de utilidad en la monitorización del tratamiento, el TP tiene un buen valor predictivo negativo, lo que puede ser de utilidad en la clínica. En cualquier caso, y como en otros NACO que comparten como diana de inhibición el factor Xa, el mejor test para monitorizar su concentración en plasma es la dosificación de unidades de inhibición del factor Xa (anti-Xa). Carece de antídoto, pero hay datos preclínicos de que la administración de concentrado de factores del complejo protrombínico puede ser de utilidad para corregir

las alteraciones biológicas en la hemostasia, aunque son necesarios datos de su efectividad en la práctica clínica<sup>105,113</sup>.

### 8.2.2 Eficacia y seguridad

Los datos de eficacia y seguridad con rivaroxabán que llevaron a su aprobación en la prevención de la tromboembolia en pacientes con FA no valvular provienen del ensayo clínico ROCKET-AF<sup>117</sup>. Es un estudio en fase III prospectivo, multicéntrico, multinacional, doble ciego con doble enmascaramiento: en una rama se administró warfarina para mantener el INR entre 2-3 y, en la otra, rivaroxabán 20mg/24h o 15mg/24h si el aclaramiento de creatinina era de 30-49 ml/min. Para mantener el enmascaramiento, los pacientes asignados a la rama del rivaroxabán recibían placebo de warfarina y seguían unos controles simulados de INR, con cambios de dosis del placebo.

El estudio fue diseñado para demostrar la no inferioridad del rivaroxabán frente a la warfarina. La variable principal de eficacia fue la combinación de ictus y embolismo sistémico. La variable principal de seguridad fue el sangrado mayor. Los resultados se presentan sobre 3 tipos de poblaciones:

—análisis de la población “por protocolo”: pacientes que han recibido al menos una dosis del tratamiento asignado y además con adherencia al protocolo sin cometer ninguna desviación mayor del mismo (con seguimiento de 590 días);

—análisis de la población “en tratamiento”: pacientes que han recibido al menos una dosis del tratamiento asignado (con seguimiento de 590 días). Es la población para el análisis de seguridad, pero en este estudio se emplea también para eficacia;

—análisis por “intención de tratar” (seguimiento medio de 707 días): evalúa los resultados según el brazo de tratamiento que se asignó en la aleatorización y mide hasta el final del período de seguimiento. Incluye, por tanto, a aquellos pacientes que abandonaron el tratamiento por diferentes razones (incluidos los efectos adversos y problemas de adherencia) y a aquellos que lo completaron. Es el análisis habitualmente utilizado para evaluar la aplicabilidad de los ensayos clínicos en la práctica clínica, ya que incluye los abandonos y, por tanto, la

eficacia en este análisis refleja mejor los resultados potenciales en el complejo mundo del tratamiento a largo plazo.

El análisis de no inferioridad se realizó en la población “por protocolo” en el período durante el que los pacientes recibían el fármaco a estudio y se comparó con la eficacia de la warfarina en esa misma población. Si se encontró no inferioridad, se investigó la posibilidad de superioridad en la población de seguridad (población “en tratamiento”, mientras reciben el fármaco a estudio). Finalmente, se realizaron también análisis de sensibilidad en la población “por intención de tratar” (comparación de los resultados finales de cada brazo de aleatorización, independientemente de la proporción de pacientes que siguieran con los fármacos del estudio).

Se incluyeron 14.264 pacientes, la exposición media al tratamiento fue de 590 días (1,6 años) y el período de seguimiento medio fue de 707 días (1,94 años). En este estudio, comparado con la población incluida en el estudio RELY del dabigatrán, los pacientes presentaban un riesgo mayor de ictus, con una media de edad ligeramente superior, una media de puntuación CHADS<sub>2</sub> más elevada (media de 3,48 vs 2,1), una mayor proporción de pacientes con ictus previo (55% vs 20%) y una menor calidad de control de la warfarina que en el estudio RELY (TIT del 55 frente al 64% en el RELY). Hasta un 36% de pacientes recibieron AAS concomitantemente con el tratamiento del estudio en algún momento (*tabla 16*).

En el análisis de eficacia, cuando se evaluó en los pacientes que completaron el ensayo clínico según el protocolo, durante el tratamiento con los fármacos del ensayo, el objetivo de eficacia (**ictus o embolia sistémica**) se observó en el 1,7% pacientes/año de los tratados con rivaroxabán y en el 2,2% pacientes/año de los tratados con warfarina (HR 0,79; IC 95: 0,66-0,96,  $p<0,02$ ). Al realizar el análisis por intención de tratar, el objetivo de eficacia se observó en el 2,1% pacientes/año en el grupo de rivaroxabán y el 2,4% pacientes/año en el grupo de warfarina (HR 0,88; IC 95%: 0,74-1,03,  $p<0,001$  para no inferioridad,  $p=0,12$  para superioridad) (*figura 17*).

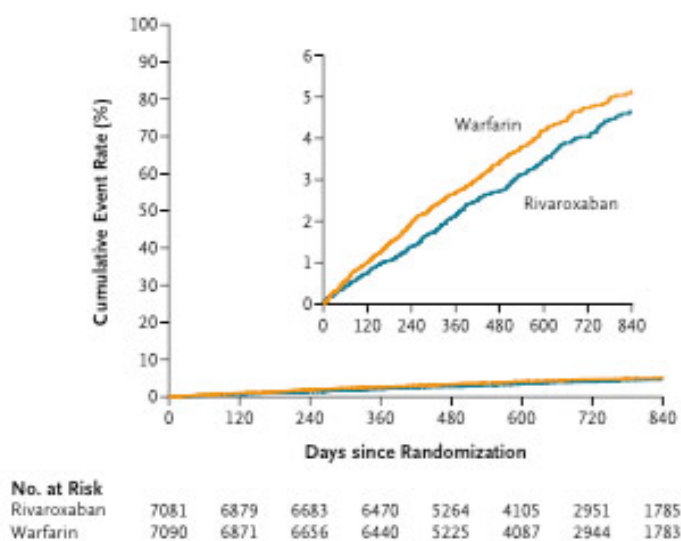
Characteristic	Rivaroxaban (N = 7131)	Warfarin (N = 7133)
<b>Age — yr</b>		
Median	73	73
Interquartile range	65–78	65–78
<b>Female sex — no. (%)</b>		
	2831 (39.7)	2832 (39.7)
<b>Body-mass index*</b>		
Median	28.3	28.1
Interquartile range	25.2–32.1	25.1–31.8
<b>Blood pressure — mm Hg</b>		
<b>Systolic</b>		
Median	130	130
Interquartile range	120–140	120–140
<b>Diastolic</b>		
Median	80	80
Interquartile range	70–85	70–85
<b>Type of atrial fibrillation — no. (%)</b>		
Persistent	5786 (81.1)	5762 (80.8)
Paroxysmal	1245 (17.5)	1269 (17.8)
Newly diagnosed or new onset	100 (1.4)	102 (1.4)
<b>Previous medication use — no. (%)</b>		
Aspirin	2586 (36.3)	2619 (36.7)
Vitamin K antagonist	4443 (62.3)	4461 (62.5)
<b>CHADS<sub>2</sub> risk of stroke†</b>		
Mean score (±SD)	3.48±0.94	3.46±0.95
<b>Score — no. (%)</b>		
2	925 (13.0)	934 (13.1)
3	3058 (42.9)	3158 (44.3)
4	2092 (29.3)	1999 (28.0)
5	932 (13.1)	881 (12.4)
6‡	123 (1.7)	159 (2.2)
<b>Coexisting condition — no. (%)</b>		
Previous stroke, systemic embolism, or transient ischemic attack	3916 (54.9)	3895 (54.6)
Congestive heart failure	4467 (62.6)	4441 (62.3)
Hypertension	6436 (90.3)	6474 (90.8)
Diabetes mellitus	2878 (40.4)	2817 (39.5)
Previous myocardial infarction‡	1182 (16.6)	1286 (18.0)
Peripheral vascular disease	401 (5.6)	438 (6.1)
Chronic obstructive pulmonary disease	754 (10.6)	743 (10.4)

**Tabla 16.** Características basales de los pacientes incluidos en el estudio ROCKET-AF<sup>17</sup>.

La **hemorragia mayor o no mayor pero clínicamente relevante** se observó en el 14,9%/año de los pacientes tratados con rivaroxabán y en el 14,5%/año de los tratados con warfarina (HR 1,03; IC 95%: 0,96-1,11, p=0,44), con una significativa reducción del sangrado intracraneal (0,5% vs 0,7%, p=0,02) y de la hemorragia mortal (0,2% vs 0,5%, p=0,003) en el grupo tratado con rivaroxabán. Aunque en este grupo se registraron más pacientes con descensos de hemoglobina superiores a 2 g/dl y más

transfusiones que en el grupo tratado con warfarina (2,8 vs 2,3%/año,  $p=0,02$ , y 1,6 vs 1,3%/año,  $p=0,04$ ). También se encontró una tasa superior de **hemorragia gastrointestinal** en el grupo del rivaroxabán que en el de la warfarina ( $p<0,001$ ). En cambio, las hemorragias en localizaciones anatómicas consideradas críticas (intracraneales, intraespinales, intraoculares, pericárdicas, intraarticulares, intramusculares con compromiso compartimental o retroperitoneal) fueron menos frecuentes en los pacientes que recibieron rivaroxabán (0,8 vs 1,2%/año,  $p=0,007$ ) (tabla 17). No se encontró mayor incidencia de dispepsia en el grupo de pacientes tratados con rivaroxabán que en el de warfarina, ni de otros efectos adversos no hemorrágicos (incluidas las alteraciones en la bioquímica hepática).

Los autores comunicaron una reducción significativa en la **variable compuesta secundaria de eficacia** (ictus, embolia sistémica o mortalidad vascular) en la población de seguridad: 3,11% pacientes/año con rivaroxabán y 3,63% con warfarina (HR 0,86;  $p=0,034$ ). Durante el tratamiento, la tasa de infarto de miocardio fue del 0,9%/año con rivaroxabán y del 1,1% con warfarina ( $p=0,12$ ). En la misma población “en tratamiento”, la mortalidad con rivaroxabán fue del 1,9%/año y con warfarina del 2,2%/año ( $p=0,07$ ). Durante el seguimiento, la tasa de abandono prematuro del estudio fue de 14,3%/año, algo más alta que en otros estudios (media del 11%). Esto puede ser debido al diseño de doble ciego del estudio o bien a la inclusión de pacientes con más comorbilidades. Destacar, que sólo aproximadamente la mitad de los pacientes que discontinuaron de forma permanente el estudio, recibieron después tratamiento con AVK.



**Figura 17.** Curvas de Kaplan-Meier para el objetivo de eficacia en el análisis por intención a tratar estudio ROCKET-AF<sup>117</sup>

Variable	Rivaroxaban (N = 7111)		Warfarin (N = 7125)		Hazard Ratio (95% CI) <sup>†</sup>	P Value <sup>‡</sup>
	Events	Event Rate	Events	Event Rate		
	no. (%)	no./100 patient-yr	no. (%)	no./100 patient-yr		
Principal safety end point: major and nonmajor clinically relevant bleeding <sup>§</sup>	1475 (20.7)	14.9	1449 (20.3)	14.5	1.03 (0.96–1.11)	0.44
Major bleeding						
Any	395 (5.6)	3.6	386 (5.4)	3.4	1.04 (0.90–1.20)	0.58
Decrease in hemoglobin $\geq 2$ g/dl	305 (4.3)	2.8	254 (3.6)	2.3	1.22 (1.03–1.44)	0.02
Transfusion	183 (2.6)	1.6	149 (2.1)	1.3	1.25 (1.01–1.55)	0.04
Critical bleeding <sup>¶</sup>	91 (1.3)	0.8	133 (1.9)	1.2	0.69 (0.53–0.91)	0.007
Fatal bleeding	27 (0.4)	0.2	55 (0.8)	0.5	0.50 (0.31–0.79)	0.003
Intracranial hemorrhage	55 (0.8)	0.5	84 (1.2)	0.7	0.67 (0.47–0.93)	0.02
Nonmajor clinically relevant bleeding	1185 (16.7)	11.8	1151 (16.2)	11.4	1.04 (0.96–1.13)	0.35

**Tabla 17.** Objetivo de seguridad en el estudio ROCKET-AF<sup>117</sup>

Concluyen que rivaroxabán, a dosis de 20mg en una sola toma diaria (15mg/día si existe insuficiencia renal), tiene una eficacia similar a los fármacos AVK para la prevención de eventos isquémicos, con una incidencia equiparable de hemorragias graves, una franca reducción de la tasa de hemorragias intracraneales y mortales, y una mayor tasa de hemorragia gastrointestinal. En el análisis por intención de tratar, no se encontró que rivaroxabán fuera superior a warfarina en el análisis de superioridad. Sin embargo, en el análisis de pacientes en tratamiento, mientras los pacientes siguen en tratamiento con rivaroxabán, la eficacia en la prevención de tromboembolia es superior a la de warfarina. Es importante recalcar que el rivaroxabán, a diferencia de otros NACO, ha alcanzado los resultados con una posología más cómoda de una sola toma al día<sup>115,117</sup>.

Aunque en menor número que con el dabigatrán (por su más reciente publicación), se han realizado también análisis de subpoblaciones y situaciones concretas de gran interés para la práctica clínica.

- **Eventos tras la discontinuación de rivaroxabán al finalizar el estudio**<sup>105,117</sup>. Tras finalizar el estudio, el 92,2% de los pacientes continuaron con AVK. Durante el periodo de transición, los pacientes que habían recibido rivaroxabán tardaron una media de 13 días en llegar al margen terapéutico del

INR (vs 3 días los que ya habían recibido warfarina). En este lapso se observaron más eventos en los pacientes que previamente habían recibido rivaroxabán (22 frente a 7;  $p=0,008$ ). esto puede explicarse porque la semivida del rivaroxabán es corta y su efecto desaparece rápidamente. En cambio, los AVK tardan varios días en llegar a concentraciones terapéuticas, por lo que los pacientes que realizaron el cambio de rivaroxabán a warfarina estuvieron desprotegidos cierto tiempo, mientras que los que siguieron con warfarina no;

- **subgrupos de pacientes preestablecidos en el estudio ROCKET-AF<sup>117</sup>**. Los resultados de eficacia y seguridad mostrados por el rivaroxabán fueron consistentes en los diferentes grupos preespecificados de análisis: edad, género, peso corporal, puntuación CHADS<sub>2</sub>, función renal (excluyendo aclaramiento de creatinina < 30 ml/min), antecedentes de insuficiencia cardiaca, diabetes o patrón temporal de la FA (paroxística, persistente o permanente);
- comparación de **eficacia del rivaroxabán dependiente de la calidad del control de la anticoagulación con warfarina<sup>117</sup>** (tiempo en intervalo terapéutico, TIT). El rivaroxabán mostró los mismos resultados de eficacia y seguridad que la serie general (tanto por intención de tratar como en tratamiento), independientemente de la calidad el control de la actividad anticoagulante con wafarina;
- **el rivaroxabán en la prevención secundaria<sup>117</sup>** (pacientes con ictus o accidente isquémico transitorio – AIT previos). Los perfiles de seguridad y eficacia en estos pacientes fueron consistentes con la población global del estudio;
- **el rivaroxabán como profilaxis en la restauración del ritmo sinusal**. Se analizaron 245 pacientes en los que se realizó una cardioversión (51% eléctrica, 49% farmacológica) durante el seguimiento del estudio ROCKET-AF<sup>117</sup>. Las tasas de embolia postcardioversión y muerte fueron muy bajas y sin diferencias entre los brazos de rivaroxabán y warfarina. También se analizaron 79 pacientes en los que se realizó ablación con catéter durante el estudio, y tampoco se encontraron diferencias en las variables e eficacia o seguridad entre rivaroxabán y warfarina<sup>144</sup>. El primer estudio prospectivo aleatorizado de un nuevo anticoagulante oral en pacientes con FA que van a ser sometidos a

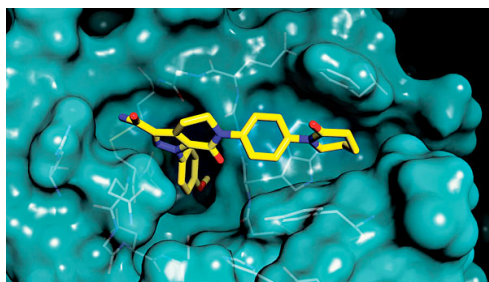
cardioversión electiva es el **XVERT**<sup>145</sup>. Se asignaron 1.504 pacientes a rivaroxabán o a una dosis ajustadas de AVK en una proporción 2:1. Los investigadores seleccionaron o bien una estrategia de cardioversión temprana (1-5 días tras la aleatorización) o retrasada (3-8 semanas). El objetivo primario de eficacia (compuesto de ictus, AIT, embolismo periférico, IAM y muerte cardiovascular) ocurrió en 0,51% en el grupo de rivaroxabán y 1,02% en el grupo de AVK (RR 0,50; IC 95%: 0,15-1,73). En el grupo de rivaroxabán, cuatro pacientes experimentaron los eventos del objetivo primario de eficacia tras la cardioversión temprana (0,71%) y uno tras la cardioversión retrasada (0,24%). En el grupo de AVK, tres pacientes tuvieron los eventos de objetivo primario de eficacia tras la cardioversión temprana (1,08%) y dos tras la cardioversión retrasada (0,93%). El rivaroxabán se asoció con un tiempo significativamente reducido para realizar la cardioversión comparado con AVKs ( $p < 0,001$ ). El sangrado mayor ocurrió en seis pacientes (0,6%) en el grupo de rivaroxabán y en cuatro pacientes (0,8%) en el grupo de AVK (RR 0,76; IC 95%: 0,21-2,67).

Por tanto, ante estos resultados, los autores concluyen que el rivaroxabán parece ser una alternativa efectiva y segura a la anticoagulación convencional para la prevención de la tromboembolia durante la restauración del ritmo sinusal, permitiendo una cardioversión inmediata.

- **El rivaroxabán en pacientes con insuficiencia renal**<sup>115,117</sup>. Otro subanálisis del estudio evaluó la eficacia y seguridad del rivaroxabán (15 mg/día) en pacientes con insuficiencia renal moderada, aclaramiento de creatinina entre 30 y 49 ml/min). Se encontraron tasas más altas de ictus y hemorragia total en aquellos pacientes con insuficiencia renal frente a aquellos con función renal normal, pero la eficacia y la seguridad del rivaroxabán frente a la warfarina fueron consistentes con las mostradas en la serie global del estudio tratada con 20 mg/día. Por tanto, el rivaroxabán es eficaz y seguro en pacientes con insuficiencia renal moderada;
- **complicaciones hemorrágicas**. Se ha publicado un metanálisis en el que se compara la seguridad del rivaroxabán frente a la warfarina con los datos de 5 ensayos clínicos con rivaroxabán para el tratamiento de la enfermedad

tromboembólica venosa (EINSTEIN-ACUTE DVT, EINSTEIN-PE, EINSTEIN-DVT EXT, ODIXa-DVT) y la profilaxis de la tromboembolia de la FA (ROCKET-AF)<sup>146</sup>. El número total de pacientes analizados fue de 26.023, y globalmente el rivaroxabán no se asoció con la variable compuesta de seguridad (hemorragia mayor o sangrado no mayor pero clínicamente relevante) frente a los AVK (RR 0,99; IC 95%: 0,93-1,06). El rivaroxabán asoció una reducción significativa de la hemorragia mortal (RR=0,48; IC 95%: 0,31-0,74) comparado con los AVK, pero no demostró reducción de la mortalidad global (RR=0,89; IC 95%: 0,73-1,09). Los autores concluyen que el rivaroxabán tiene un perfil de seguridad respecto a la hemorragia más favorable que los AVK, ya que presenta una menor tasa de hemorragia mortal sin un aumento en la mortalidad global.

### 8.3. Apixabán



#### 8.3.1. Propiedades farmacológicas

El apixabán es un inhibidor directo, selectivo y reversible del factor Xa que se une directamente al lugar activo del factor Xa con una elevadísima afinidad, ejerciendo por este mecanismo sus efectos anticoagulante y antitrombótico. El apixabán ejerce directamente su acción sin requerir una biotransformación previa y no necesita la presencia de antitrombina para manifestar su acción anticoagulante. Al igual que el rivaroxabán, inhibe el factor Xa libre y el que está unido en el complejo protrombinasa. Tiene cierta afinidad por el trombo unido al factor X activado y también inhibe la formación de trombina. El apixabán no tiene efectos directos sobre la agregación plaquetaria, sino que inhibe indirectamente la agregación plaquetaria inducida por la trombina<sup>113</sup>.

Se absorbe por vía oral y su biodisponibilidad es superior al 50%. Tras la administración de dosis múltiples, equivalentes a las utilizadas en la práctica clínica, el pico plasmático se consigue a las 3 horas y su semivida puede oscilar entre 8 y 15 horas. Se metaboliza por dos vías: la del CYP3A4 y el sistema CYP450, y se elimina en un 25% por vía renal y el resto por las heces (es el que tiene menor tasa de eliminación renal). Es sustrato para el sistema de glicoproteínas P transportadoras, por lo que interaccionará con los fármacos que también sean sustratos de este sistema, aunque de forma mínima.

En voluntarios sanos, el apixabán prolonga de forma dosis-dependiente el *tiempo de protrombina* (TP) y correlaciona bien con los niveles plasmáticos del fármaco, lo que puede ser de utilidad ante la aparición de complicaciones hemorrágicas y la eventualidad de sobredosificación o cirugía urgentes, pero no permite dosificar el fármaco. A dosis terapéuticas, tiene poco o ningún impacto sobre el tiempo parcial de tromboplastina activada (TTPA). Como con el rivaroxabán, el mejor test para monitorizar su concentración en plasma es la dosificación de unidades de inhibición del factor Xa (anti-Xa). Carece de antídoto y, aunque es posible que la administración de concentrado de factores del complejo protrombínico sea de utilidad, aún no existen datos clínicos suficientes al respecto<sup>114</sup>.

### 8.3.2. Eficacia y seguridad

Los datos de eficacia y seguridad con apixabán que han motivado su aprobación en la prevención de la tromboembolia en pacientes con FA no valvular, provienen de los ensayos clínicos AVERROES y ARISTOTLE<sup>118-119</sup>.

### 8.3.3. AVERROES

Estudio prospectivo, multinacional, multicéntrico, con doble enmascaramiento en fase III que comparó apixabán 5mg/12h (2.5mg/12h si se cumplían 2 o más de los siguientes criterios – el 6% del total de pacientes que recibieron apixabán - : peso < 60 kg, edad > 80 años o creatinina sérica > 1,5mg/dl) con AAS (de 81 a 324mg/día, según criterio del investigador) en la prevención del ictus en pacientes con FA para quienes no se consideraba adecuada la warfarina, basándose en unos criterios preespecificados<sup>118</sup>.

El estudio fue diseñado para valorar la efectividad y seguridad del apixabán frente al tratamiento con AAS en pacientes con FA no valvular. La variable principal de eficacia fue la combinación e ictus (isquémico o hemorrágico) y embolismo sistémico. La variable principal de seguridad fue el sangrado mayor.

Se incluyeron 5.599 pacientes con una edad media de 69,9 años, el índice CHADS<sub>2</sub> medio fue 2,9, y el 13,6% de los pacientes había sufrido previamente un ictus o accidente isquémico transitorio (uso en prevención secundaria). El seguimiento medio fue de 14 meses. Las razones o criterios preespecificados por lo que se consideró inadecuada la warfarina en los pacientes incluidos en el estudio fueron: incapacidad/imposibilidad para conseguir valores INR dentro del intervalo requerido (42,6%), rechazo por el paciente del tratamiento con AVK (37,4%), índice CHADS<sub>2</sub> de 1 junto a la recomendación del médico para no usar AVK (21,3%), grave duda sobre la adherencia a las instrucciones del tratamiento con AVK (15%) y dificultad real o potencial para contactar al paciente en caso de un cambio urgente de la dosis (11,7%).

El objetivo de eficacia (**ictus o embolia sistémica**) se observó en el 1,6%/año en el grupo de apixabán y el 3,7%/año en el grupo de AAS (HR 0,45; IC 95%: 0,32-0,62, p<0,001). Las tasas de mortalidad fueron del 3,5%/año en el grupo del apixabán y del 4,4%/año en el grupo del AAS (HR 0,79; IC 95%: 0,62-1,02, p=0,07).

La **hemorragia mayor** se observó en el 1,4%/año en el grupo de apixabán y el 1,2%/año en el grupo de AAS (HR 1,13; IC 95%: 0,74-1,75, p=0,57). Los **sangrados intracraneales** ocurrieron en el 0,4%/año en el grupo del apixabán y el 0,5%/año en el grupo del AAS. La **variable compuesta secundaria** (ictus, embolia sistémica, infarto de miocardio, muerte por causa vascular o hemorragia mayor) apareció con menor frecuencia en el brazo de tratamiento con apixabán (5,3% vs 7,2%/año con AAS; HR 0,74; IC 95%: 0,60-0,90, p=0,003 en análisis por intención de tratar). Los pacientes tratados con apixabán también presentaron una tasa inferior de hospitalizaciones por causa cardiovascular (12,6% vs 15,9%/año con AAS; HR 0,79; IC 95%: 0,69-0,91; p=0,001) y de efectos adversos graves (22% vs 27% con AAS, p=0,001). A los 2 años, la tasa de discontinuación permanente del tratamiento del estudio fue del 17,9%/año en el grupo de apixabán y de 20,5% en el grupo de AAS.

El beneficio del apixabán fue consistente en los diferentes subgrupos de pacientes analizados. En los pacientes que habían sufrido un ictus o AIT previo, 764 pacientes de alto riesgo, la reducción de la tasa de ictus o embolismo sistémico con apixabán comparado con AAS fue de 2,5%/año vs 8,3%/año.

El estudio tuvo que suspenderse prematuramente al observarse una clara superioridad del apixabán: los pacientes que recibían apixabán mostraban menos eventos tromboembólicos sin incremento del riesgo hemorrágico, en comparación con el grupo del AAS. Este dato es de gran importancia en la práctica diaria, y ha contribuido a relegar el papel de la antiagregación como profilaxis de la tromboembolia en la FA no valvular, ya que los nuevos anticoagulantes orales son mucho más eficaces sin asociar mayor riesgo de hemorragia. Basándose en los resultados, los autores concluyeron que el apixabán se asociaba a un beneficio clínico neto muy sustancial en pacientes con FA y riesgo de tromboembolia que no son candidatos al tratamiento con AVK.

#### **8.3.4. ARISTOTLE**

Estudio prospectivo, multinacional, multicéntrico, con doble enmascaramiento en fase III que comparó apixabán 5mg/12h (2,5mg/12h si se cumplían 2 o más de los siguientes: peso < 60kg, edad > 80 años o creatinina sérica > 1,5 mg/dl) con warfarina (INR 2-3) en pacientes con FA no valvular y riesgo moderado-elevado de tromboembolia<sup>119</sup>.

El objetivo principal de este estudio fue determinar si el apixabán era no inferior a la warfarina en la reducción de la aparición de la variable principal de eficacia: aparición de ictus (isquémico o hemorrágico) o embolia arterial sistémica. También se analizaron la superioridad estadística, las variables de seguridad (aparición de hemorragia: total, mayor – y su localización-, intracraneal y menor), otros efectos adversos (en especial la hepatotoxicidad), la aparición de infarto de miocardio y la mortalidad global.

Se incluyó a 18.201 pacientes, con una edad media de 70 años, una puntuación CHADS<sub>2</sub> media de 2,1 y una proporción de uso en prevención secundaria (pacientes con ictus o AIT previo) del 19% (*tabla 18*). El seguimiento medio fue de 20 meses. En cuanto a la calidad del tratamiento anticoagulante, el tiempo en rango terapéutico en el grupo de la warfarina fue del 62%. Es importante destacar que en este estudio se

incluyeron pacientes con un nivel más bajo de función renal que en los demás ensayos con los nuevos anticoagulantes orales: la cifra límite de aclaramiento de creatinina fue de 15 mL/min.

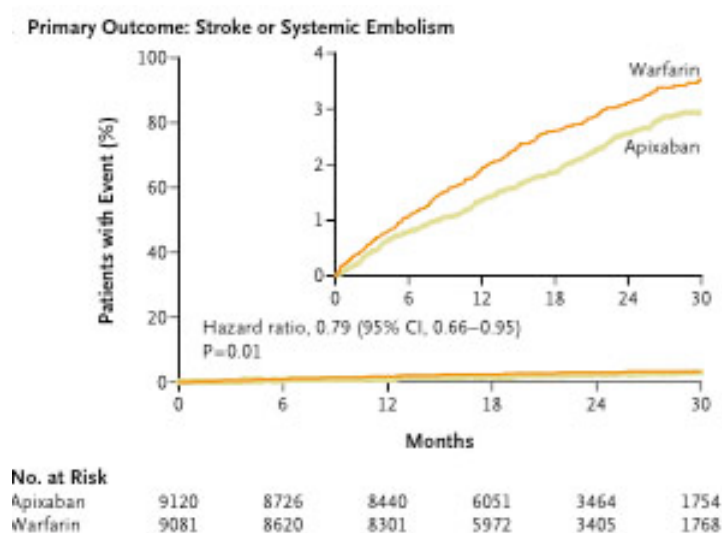
Characteristic	Apixaban (N = 9120)	Warfarin (N = 9081)
Age — yr		
Median	70	70
Interquartile range	63–76	63–76
Female sex — no. (%)	3234 (35.5)	3182 (35.0)
Region — no. (%)		
North America	2249 (24.7)	2225 (24.5)
Latin America	1743 (19.1)	1725 (19.0)
Europe	3672 (40.3)	3671 (40.4)
Asian Pacific	1456 (16.0)	1460 (16.1)
Systolic blood pressure — mm Hg		
Median	130	130
Interquartile range	120–140	120–140
Weight — kg		
Median	82	82
Interquartile range	70–96	70–95
Prior myocardial infarction — no. (%)	1319 (14.5)	1266 (13.9)
Prior clinically relevant or spontaneous bleeding — no. (%)	1525 (16.7)	1515 (16.7)
History of fall within previous year — no. (%)	386 (4.2)	367 (4.0)
Type of atrial fibrillation — no. (%)		
Paroxysmal	1374 (15.1)	1412 (15.5)
Persistent or permanent	7744 (84.9)	7668 (84.4)
Prior use of vitamin K antagonist for >30 consecutive days — no. (%)	5208 (57.1)	5193 (57.2)
Qualifying risk factors		
Age ≥75 yr — no. (%)	2850 (31.2)	2828 (31.1)
Prior stroke, TIA, or systemic embolism — no. (%)	1748 (19.2)	1790 (19.7)
Heart failure or reduced left ventricular ejection fraction — no. (%)	3235 (35.5)	3216 (35.4)
Diabetes — no. (%)	2284 (25.0)	2263 (24.9)
Hypertension requiring treatment — no. (%)	7962 (87.3)	7954 (87.6)
CHADS <sub>2</sub> score		
Mean	2.1±1.1	2.1±1.1
Distribution — no. (%)		
1	3100 (34.0)	3083 (34.0)
2	3262 (35.8)	3254 (35.8)
≥3	2758 (30.2)	2744 (30.2)

**Tabla 18.** Características basales de los pacientes incluidos en estudio ARISTOTLE<sup>119</sup>

La **tasa combinada de ictus isquémico o hemorrágico y embolia sistémica** fue del 1,27%/año en el grupo del apixabán y del 1,60%/año en el grupo de la warfarina (HR 0,79; IC 95%: 0,66-0,95, p<0,001 para no inferioridad, p=0,01 para superioridad) (tabla 19) (figura 18).

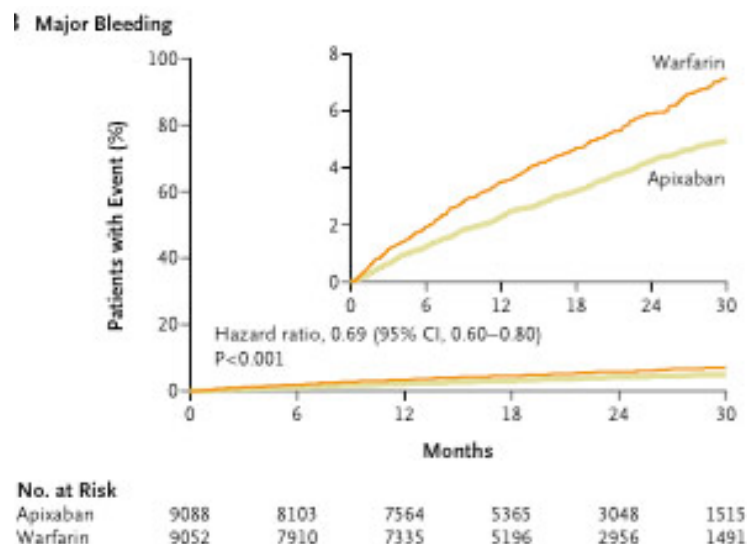
Outcome	Apixaban Group (N=9120)		Warfarin Group (N=9081)		Hazard Ratio (95% CI)	P Value
	Patients with Event	Event Rate	Patients with Event	Event Rate		
	no.	%/yr	no.	%/yr		
Primary outcome: stroke or systemic embolism	212	1.27	265	1.60	0.79 (0.66–0.95)	0.01
Stroke	199	1.19	250	1.51	0.79 (0.65–0.95)	0.01
Ischemic or uncertain type of stroke	162	0.97	175	1.05	0.92 (0.74–1.13)	0.42
Hemorrhagic stroke	40	0.24	78	0.47	0.51 (0.35–0.75)	<0.001
Systemic embolism	15	0.09	17	0.10	0.87 (0.44–1.75)	0.70
Key secondary efficacy outcome: death from any cause	603	3.52	669	3.94	0.89 (0.80–0.998)	0.047
Other secondary outcomes						
Stroke, systemic embolism, or death from any cause	752	4.49	837	5.04	0.89 (0.81–0.98)	0.02
Myocardial infarction	90	0.53	102	0.61	0.88 (0.66–1.17)	0.37
Stroke, systemic embolism, myocardial infarction, or death from any cause	810	4.85	906	5.49	0.88 (0.80–0.97)	0.01
Pulmonary embolism or deep-vein thrombosis	7	0.04	9	0.05	0.78 (0.29–2.10)	0.63

**Tabla 19.** Objetivo de eficacia en el estudio ARISTOTLE<sup>119</sup>



**Figura 18.** Curvas de Kaplan-Meier para el objetivo de eficacia en el estudio ARISTOTLE<sup>119</sup>

La tasa de **sangrado mayor** fue más baja en el grupo del apixabán que en el de la warfarina (2,13 vs 3,09%/año; HR 0,69; IC 95: 0,60-0,80,  $p<0,001$ ), y la tasa de **ictus hemorrágico** también fue menor (0,24 vs 0,47%/año; HR 0,51; IC 95%: 0,35-0,75,  $p<0,001$ ) (figura 19). Ambos tratamientos presentaron similares tasas de **hemorragia gastrointestinal** (apixabán 0,76%/año, warfarina 0,86%/año;  $p=0,3$ ). En el análisis por intención de tratar, el apixabán mostró una reducción del 27% en la aparición de hemorragia mayor<sup>119,147</sup>.



**Figura 19.** Curvas de Kaplan-Meier para el objetivo de seguridad en el estudio ARISTOTLE<sup>119</sup>

Se observó una menor **mortalidad** por cualquier causa en el grupo del apixabán (3,52% frente al 3,94% con wafarina; HR 0,89; IC 95%: 0,80-0,99, p=0,047). No hubo diferencias en la aparición de efectos adversos no hemorrágicos, alteraciones en la bioquímica hepática. La tasa de infartos de miocardio fue inferior con apixabán, pero no alcanzó significación estadística. También redujo el número de hospitalizaciones por causa cardiovascular respecto a la wafarina<sup>147</sup>.

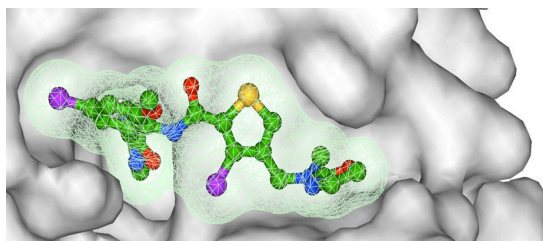
El apixabán ofrece claramente mejores resultados que la anticoagulación terapéutica con wafarina. Es superior en eficacia y seguridad y además asocia una reducción significativa en la mortalidad global. Estos hallazgos convierten al apixabán en una alternativa adecuada a los AVK en la profilaxis de la tromboembolia en pacientes con FA no valvular.

En el estudio ARISTOTLE se analizaron en varias subpoblaciones preespecificadas la efectividad y la seguridad del apixabán frente a la wafarina: edad, género, peso, insuficiencia cardíaca, diabetes, insuficiencia renal, diferentes patrones temporales de la FA (paroxística, persistente, permanente) y prevención secundaria. En todos ellos, el apixabán mostró los mismos beneficios que en la población global.

Resulta de especial interés el análisis de los pacientes con **insuficiencia renal**, ya que es el ensayo clínico que incluyó pacientes con cifras más bajas de aclaramiento

de creatinina<sup>148</sup>. En este subanálisis se observa que, en los pacientes con FA, la insuficiencia renal se asocia con un incremento en la aparición de eventos cardiovasculares y de hemorragia. Comparado con wafarina, el apixabán reduce las tasas de ictus, muerte por cualquier causa y sangrado mayor con independencia de la función renal; de hecho, los pacientes con deterioro de la función renal tratados con apixabán son los que tienen la mayor reducción de la tasa de sangrado mayor. Este dato puede tener una gran relevancia en la práctica clínica, ya que la insuficiencia renal es una barrera en contra de la prescripción de los NACO.

## 8.4. Edoxabán



### 8.4.1 Propiedades farmacológicas

El edoxabán es un inhibidor oral directo y reversible del factor X activado. Tiene una farmacocinética lineal y predecible, con una buena disponibilidad oral, 62%. Entre sus características farmacocinéticas se encuentran su rápido inicio de acción (alcanza concentración máxima en 1-2 horas), con una vida media de 9-11 horas<sup>149,150</sup>. Un estudio randomizado en fase 2 de búsqueda de dosis, controlado con warfarina, que incluyó 1.146 pacientes con FA demostró que la dosis única diaria (30 ó 60mg) era más segura que la administración dos veces al día<sup>151</sup>. Se elimina por vía renal en un 50%, por lo que es preciso ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal moderada; también hay que ajustar la dosis en pacientes con peso < 60kg, uso concomitante de inhibidores potentes glicoproteína P (verapamilo, dronedarona, quinidina)<sup>152</sup>. Como otros inhibidores del factor X, edoxabán tiene un perfil favorable que incluye mínimas interacciones con alimentos o con otros fármacos, dosis fija diaria, con una respuesta predecible por lo que no necesita monitorización del efecto anticoagulante<sup>152</sup>.

### 8.4.2 Eficacia y seguridad

El estudio que respalda la eficacia y seguridad del edoxabán es el ENGAGE-AF<sup>120</sup>, ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, multicéntrico, que compara dos regímenes diarios de edoxabán frente a warfarina en 21.105 pacientes con FA de moderado a alto riesgo ( $\text{CHADS}_2 \geq 2$ ); es el estudio de nuevos anticoagulantes que incluye mayor número de pacientes y el seguimiento más extenso (seguimiento medio fue de 2,8 años). El tiempo en rango terapéutico con warfarina fue del 68,4%. Las dosis utilizadas de edoxabán fueron 30 ó 60 mg en administración única diaria. En pacientes con bajo peso - < 60kg -, insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina 30-50 ml/min), o con uso concomitante de inhibidores potentes de la glicoproteína P, la dosis de edoxabán se debía reducir en un 50%. Se excluyeron pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30ml/min), alto riesgo de sangrado, uso de doble terapia antiagregante, estenosis mitral moderada o severa, síndrome coronario agudo, ACV o revascularización coronaria en los 30 días anteriores.

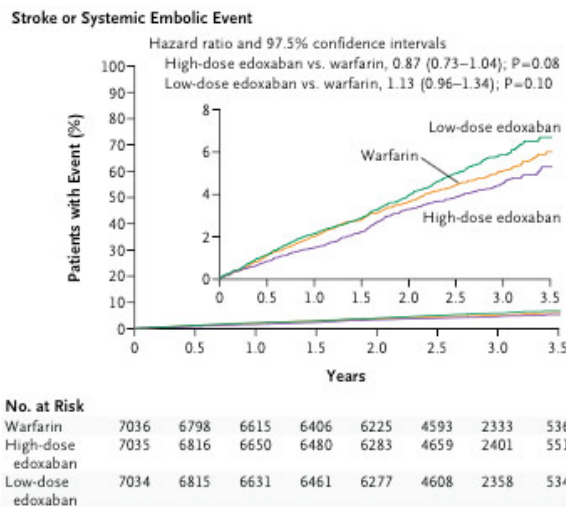
Cada régimen de edoxabán (30 ó 60mg) se testó para no-inferioridad con warfarina durante el periodo de seguimiento (aleatorización 1:1:1). En cada grupo de edoxabán, la dosis podía ser reducida a la mitad durante el estudio en caso de disminución del filtrado glomerular a 30-50 ml/min, reducción de peso a 60 kg o menos, o toma de verapamilo/dronedarona/quinidina. Las características de los 3 grupos fueron similares, incluyéndose más de 7.000 pacientes en cada uno de los brazos de tratamiento. Un 77% de los pacientes tenían un  $\text{CHADS}_2 \leq 3$  y sólo un 22% un  $\text{CHADS}_2$  entre 4 y 6 (*tabla 20*). El objetivo principal fue el ictus o embolismo sistémico. El principal criterio de seguridad fue el sangrado mayor.

La incidencia anual de **ictus o embolismo sistémico** durante el tratamiento fue de 1,50% con warfarina (mediana de tiempo en rango terapéutico fue de 68,4%) en comparación con 1,18% con altas dosis de edoxabán (HR 0,79; IC 97,5%: 0,63-0,99;  $p < 0,001$  para no inferioridad y  $p = 0,02$  para superioridad) y 1,61% con dosis bajas de edoxabán (HR 1,07; IC 97,5%: 0,87-1,31;  $p = 0,005$  para no inferioridad y  $p = 0,44$  para superioridad) (*figura 20*). La tasa anual de **ictus hemorrágico** fue de 0,47% con warfarina, 0,26% con altas dosis de edoxabán (HR 0,54; IC 95%: 0,38-0,77;  $p < 0,001$ ) y 0,16% con dosis bajas de edoxabán (HR 0,33; IC 95%: 0,22-0,50;  $p < 0,001$ ). La tasa anual de **ictus isquémico** fue 1,25% con warfarina, 1,25% con altas dosis de edoxabán

(HR 1,0; IC 95%: 0,83-1,19; p=0,97), y 1,77% con bajas dosis de edoxabán (HR 1,41; IC 95%: 1,19-1,67; p<0,001).

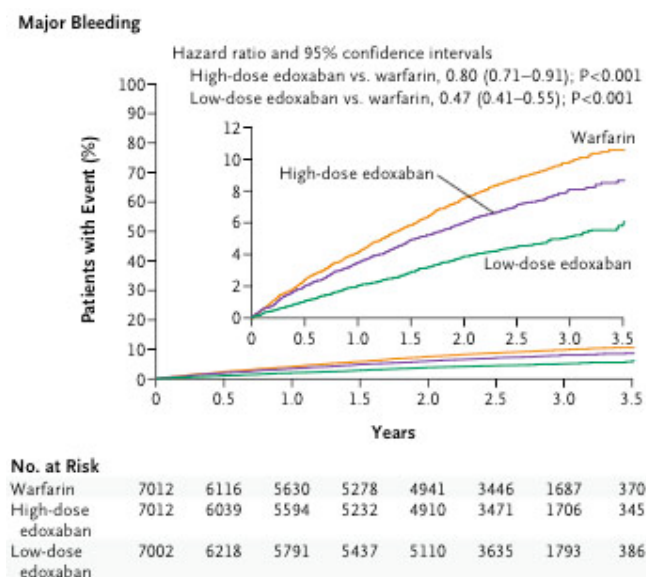
Characteristic	Warfarin (N = 7036)	High-Dose Edoxaban (N = 7035)	Low-Dose Edoxaban (N = 7034)
<b>Age — yr</b>			
Median	72	72	72
Interquartile range	64–78	64–78	64–78
Female sex — no. (%)	2641 (37.5)	2669 (37.9)	2730 (38.8)
<b>Region — no. (%)</b>			
North America	1562 (22.2)	1559 (22.2)	1560 (22.2)
Latin America	888 (12.6)	886 (12.6)	887 (12.6)
Western Europe	1078 (15.3)	1079 (15.3)	1079 (15.3)
Eastern Europe	2381 (33.8)	2383 (33.9)	2380 (33.8)
Asia–Pacific region and South Africa	1127 (16.0)	1128 (16.0)	1128 (16.0)
Paroxysmal atrial fibrillation — no. (%)	1778 (25.3)	1753 (24.9)	1835 (26.1)
<b>Qualifying risk factor — no. (%)</b>			
Age ≥75 yr	2820 (40.1)	2848 (40.5)	2806 (39.9)
Prior stroke or transient ischemic attack	1991 (28.3)	1976 (28.1)	2006 (28.5)
Congestive heart failure	4048 (57.5)	4097 (58.2)	3979 (56.6)
Diabetes mellitus	2521 (35.8)	2559 (36.4)	2544 (36.2)
Hypertension requiring treatment	6588 (93.6)	6591 (93.7)	6575 (93.5)
<b>CHADS<sub>2</sub> score†</b>			
2.8±1.0		2.8±1.0	
≤3 — no. (%)	5445 (77.4)	5422 (77.1)	5470 (77.8)
4–6 — no. (%)	1591 (22.6)	1613 (22.9)	1564 (22.2)
<b>Dose reduction at randomization — no. (%)‡</b>			
Creatinine clearance ≤50 ml/min	1361 (19.3)	1379 (19.6)	1334 (19.0)
Weight ≤60 kg	701 (10.0)	684 (9.7)	698 (9.9)
Use of verapamil or quinidine	243 (3.5)	258 (3.7)	260 (3.7)
Previous use of vitamin K antagonist for ≥60 days — no. (%)	4138 (58.8)	4140 (58.8)	4163 (59.2)
<b>Medication at time of randomization — no. (%)</b>			
Aspirin	2092 (29.7)	2070 (29.4)	2018 (28.7)
Thienopyridine	164 (2.3)	174 (2.5)	149 (2.1)
Amiodarone	827 (11.8)	866 (12.3)	799 (11.4)
Digoxin or digitalis preparation	2176 (30.9)	2078 (29.5)	2073 (29.5)

**Tabla 20.** Características basales de los pacientes incluidos en el estudio ENGAGE-AF<sup>120</sup>



**Figura 20.** Curvas de Kaplan-Meier para objetivo primario de eficacia en el estudio ENGAGE-AF<sup>120</sup>

La frecuencia anual de **sangrado mayor** fue 3,43% con warfarina vs 2,75% con altas dosis de edoxabán (HR 0,80; IC 95%: 0,71-0,91;  $p < 0,001$ ) y 1,61% con dosis bajas de edoxabán (HR 0,47; IC 95%: 0,41-0,55;  $p < 0,001$ ) (figura 21). Además, edoxabán se asoció con tasas consistentemente más bajas de todos los tipos de hemorragia, incluyendo hemorragia grave, hemorragia intracraneal y hemorragia potencialmente mortal. La única excepción fue la **hemorragia digestiva**, que ocurrió más frecuentemente con altas dosis de edoxabán comparado con warfarina (1,51% vs 1,23%) pero con menos frecuencia con edoxabán a dosis bajas (0,82%).



**Figura 21.** Curvas de Kaplan-Meier para el objetivo primario de seguridad en el estudio ENGAGE-AF<sup>120</sup>

La tasa anual de **mortalidad por causa cardiovascular** fue 3,17% con warfarina vs 2,74% con dosis altas de edoxabán (HR 0,86; IC 95%: 0,77-0,97;  $p = 0,01$ ) y 2,71% con dosis bajas de edoxabán (HR 0,85; IC 95%: 0,76-0,96;  $p = 0,008$ ). La frecuencia anual del **objetivo secundario** (compuesto de ictus, embolia sistémica o muerte de causa cardiovascular) fue 4,43% con warfarina vs 3,85% con dosis altas de edoxabán (HR 0,87; IC 95% 0,78-0,96;  $p = 0,005$ ) vs 4,23% con dosis bajas de edoxabán (HR 0,95; IC 95%: 0,86-1,05;  $p = 0,32$ ). No hubo diferencias entre los grupos en la tasa de IAM.

Si se analiza el **beneficio clínico neto**, que suma tanto la reducción del riesgo de ictus y embolia junto con la reducción de sangrado mayor y de mortalidad por todas las causas, éste es superior con edoxabán frente a warfarina, siendo un 11% superior en la dosis de 60mg/día y un 17% en la de 30mg/día.

El objetivo primario de eficacia y seguridad fue consistente en los diferentes subgrupos, excepto con 3 excepciones. En primer lugar, los pacientes que no habían recibido previamente AVK tuvieron significativamente menores tasas de ictus o embolismo sistémico con altas dosis de edoxabán comparados con warfarina, mientras que las tasas fueron similares en pacientes que previamente habían recibido AVK. En segundo lugar, los pacientes que recibían concomitantemente amiodarona y dosis bajas de edoxabán, o aspirina y dosis bajas de edoxabán, tenían un mayor efecto de la dosis bajas de edoxabán – hallazgo que se puede explicar por el moderado incremento de los niveles de edoxabán con amiodarona y una mayor prevención de ictus con aspirina. En tercer lugar, una reducción de la dosis de edoxabán en aquellos pacientes con insuficiencia renal moderada, peso corporal < 60kg, o uso concomitante de inhibidores potentes de la glicoproteína P, se asoció con un descenso del riesgo de hemorragia sin una aparente reducción en la eficacia.

Los autores concluyen que los dos regímenes de una dosis diaria de edoxabán fueron no inferiores a warfarina con respecto a la prevención de ictus o embolia sistémica, y se asociaron con menos sangrados y muerte cardiovascular.

	Dabigatrán	Rivaroxabán	Apixabán	Edoxabán
<b>Diana terapéutica</b>	Ila	Xa	Xa	Xa
<b>Profármaco</b>	Sí	No	No	No
<b>Administración</b>	Oral	Oral	Oral	Oral
<b>Pico acción</b>	2 h	3 h	3 h	1-2 h
<b>Vida media</b>	12-17 horas	7-11 horas	9-14 horas	9-11 horas
<b>Posología</b>	150 mg /12 h 110 mg /12 h en: • > 80 años • Riesgo HD • Verapamilo • CCr: 30-60 mg/dL	20 mg /24 h 15 mg /24 h si: CCr: 15-60 mL/min	5 mg/12 h 2,5 mg /12 h si 2 de los siguientes: • > 80 años • CCr > 1,5 mg/dL • Peso < 60 kg	30 mg/24 h 60 mg/24 h alta exposición (no establecida, ensayo en fase III) 30 mg/24 h 60 mg/24 h alta exposición (no establecida, ensayo en fase III)
<b>Biodisponibilidad</b>	6%	80%	60%	> 50%
<b>Monitorización</b>	No	No	No	No
<b>Eliminación renal</b>	80%	66% (35% activo)	25%	35%
<b>Biliar-Fecal</b>	20%	33%	70%	
<b>Unión a proteínas</b>	3%	> 90%	87%	54%
<b>Dializable</b>	Sí	No	No	No
<b>Transporte de GpP</b>	Sí	Sí	Sí	Sí
<b>Metabolismo Cyt P450 3A4</b>	No	30%	15%	< 5%

CCr: aclaramiento de creatinina; Cyt: citocromo; GpP: glicoproteína P; HD: hemorragia digestiva

**Tabla 21.** Resumen de las características principales de los nuevos anticoagulantes orales con estudios en fase III (edoxabán aún no comercializado en España)<sup>121</sup>

## 9. Hipótesis y objetivos

En este trabajo de investigación nos proponemos las siguientes hipótesis:

1. La prescripción de nuevos anticoagulantes orales en pacientes que requieren anticoagulación se decide en función de factores no bien conocidos.
2. La prescripción del tipo de anticoagulación en el mundo real puede condicionar diferencias en los eventos trombóticos y hemorrágicos.

Los objetivos principales del estudio se especifican en los siguientes puntos:

1. Identificar las características de los pacientes que condicionan el uso de los nuevos anticoagulantes orales en la práctica clínica diaria en el marco de la consulta de cardiología de un hospital comarcal.
2. Analizar los eventos cardiovasculares mayores en el seguimiento de los pacientes anticoagulados por fibrilación auricular no valvular en función del tipo de anticoagulación que reciben.
3. Analizar las complicaciones hemorrágicas en el seguimiento de los pacientes anticoagulados por fibrilación auricular no valvular en función del tipo de anticoagulación que reciben.

Los objetivos secundarios son:

1. Identificar predictores de eventos.
2. Análisis de subgrupos según sexo.
3. Análisis de subgrupos según edad  $\geq 75$  años.
4. Comparar las características de los pacientes anticoagulados con los diferentes NACO comercializados.
5. Analizar en la población de pacientes anticoagulados con antagonistas de la vitamina K si el buen control de la anticoagulación guarda relación con los eventos en el seguimiento.

## 10. Pacientes y metodología

### 10.1 Población a estudio

Se incluyen un total de 688 pacientes consecutivos con diagnóstico de FA no valvular que inician un tratamiento con anticoagulación oral entre Noviembre 2011 y Noviembre 2014 (ambos incluidos). Dichos tratamientos anticoagulantes son indicados bien desde consultas externas de Cardiología, desde el servicio de Urgencias o desde Medicina Interna. El tratamiento con AVK comienza en el servicio de Hematología y, una vez que está estabilizado, se deriva para su control en Atención Primaria. Todos los pacientes incluidos fueron asimismo evaluados en una consulta de cardiología donde se realizó un ecocardiograma transtorácico. Se reclutaron sólo aquellos pacientes que cumplían los criterios de inclusión (detallados a continuación).

El total de la muestra se divide en dos grupos según el tratamiento recibido: acenocumarol, o alguno de los nuevos anticoagulantes orales comercializados.

Se consideraron los siguientes criterios de inclusión y exclusión:

—**Criterios de inclusión:** todos aquellos pacientes con diagnóstico de FA entre noviembre del 2011 y noviembre del 2014 en los que se iniciaba tratamiento anticoagulante, ya fuera con antagonistas de la vitamina K (418 pacientes) o con los nuevos anticoagulantes orales (dabigatrán (99 pacientes), rivaroxabán (98 pacientes), apixabán (73 pacientes)). Se seleccionaron dichos periodos de tiempo ya que en noviembre 2011 fue cuando se comercializó el primer NACO (dabigatrán).

—**Criterios de exclusión:** pacientes con FA valvular definiendo como tal pacientes con estenosis mitral reumática severa o portadores de prótesis metálicas. Asimismo, se excluyeron los pacientes anticoagulados por motivos diferentes a la FA no valvular. Otro criterio de exclusión fue la presencia de insuficiencia renal terminal con aclaramiento de creatinina  $< 15$  ml/min.

## 10.2 Metodología

### 10.2.1. Diseño del estudio

Se trata de un estudio observacional, retrospectivo, de cohortes, realizado en un único centro – Hospital Comarcal Axarquía - para valorar las características diferenciales entre los pacientes que reciben anticoagulación oral con acenocumarol o con los nuevos anticoagulantes orales recientemente introducidos en la práctica clínica, así como realizar un seguimiento de los eventos.

Se realizó una búsqueda a través del sistema de “*DIRAYA*” que es el soporte de la historia clínica electrónica que se utiliza en el sistema sanitario público de Andalucía; integra toda la información de salud de cada ciudadano para que esté disponible en el lugar y momento en que sea necesario para atenderle, y sirve también para la gestión del sistema sanitario. Se recogieron los siguientes datos:

- características sociodemográficas (edad, sexo, lugar de residencia);
- características clínicas basales y factores de riesgo;
- tipo de fibrilación auricular en el momento de la inclusión;
- características ecocardiográficas (presencia de valvulopatía, tipo y grado de severidad, tamaño de aurícula izquierda, función ventricular izquierda);
- riesgo trombótico, estimado mediante la escala CHADS<sub>2</sub> y CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc;
- riesgo de hemorragia, estimado mediante la escala HASBLED;
- tratamiento farmacológico concomitante;
- analítica basal y en el seguimiento;
- seguimiento de eventos, visitas a Urgencias;
- tiempo hasta el primer evento;
- calidad de control del INR.

La severidad de la valvulopatía se evaluó según los criterios ecocardiográficos de la Sociedad Europea de Cardiología<sup>153</sup>. Se consideró insuficiencia renal de carácter moderado cuando la creatinina era > 1,5 mg/dl o el aclaramiento de creatinina < 60

ml/min calculado según la fórmula de Cockcroft-Gault. Se determinó anemia cuando la cifra de hemoglobina basal era  $< 12$  g/dl en las mujeres o  $< 13$  g/dl en los varones.

La calidad del control de la anticoagulación se evaluó, cuando estaba disponible, con los datos de “diraya”, considerándose un mal control cuando 2 de 3 determinaciones consecutivas del INR se encontraban fuera de rango o bien cuando una determinación del INR era  $> 5$ .

Durante el seguimiento, se analizaron variables de eficacia y de seguridad. Se considerará la **variable principal de eficacia** que incluía eventos adversos mayores cardiovasculares “MACEs” definidos como *ictus isquémico / hemorrágico, embolia sistémica, infarto agudo de miocardio no fatal, mortalidad cardiovascular*. Se estudiaron además las **variables de seguridad** considerándose *sangrado mayor* según los criterios establecidos por la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia<sup>154</sup>, si cumplía alguna de las 3 circunstancias: caída de la hemoglobina  $\geq 2$ g/dl o que requería transfusión  $\geq 2$  unidades de sangre; sangrado sintomático en un órgano crítico (intracraneal, intraespinal, intraocular, retroperitoneal, intraarticular, pericárdico, intramuscular con síndrome compartimental) o cuando conllevaba la muerte del paciente. Asimismo, se distinguió la presencia de **hemorragia intracraneal**, considerándose como tal los ACV hemorrágicos y la hemorragia subaracnoidea o subdural. También se analizó la presencia de **hemorragia digestiva, sangrado menor**; así como la **dispepsia** o la **suspensión del tratamiento**.

### 10.3 Análisis estadístico

Las variables cuantitativas están expresadas como media  $\pm$  desviación estándar, y las comparaciones entre grupos fueron realizadas mediante T de Student tras comprobar que las variables siguen una distribución normal (Test de Kolmogorov-Smirnov) y la igualdad de las variancias (test de Levene). En los casos en los que existieron más de dos grupos por comparar, se utilizó el análisis de la varianza (ANOVA).

Las variables cualitativas están expresadas como frecuencias y porcentajes, y las comparaciones fueron realizadas usando el Test de Chi-cuadrado o en su defecto el Test de Fisher.

Realizamos modelo de análisis multivariante mediante regresión logística binaria, calculando *odds ratio* (OR), acompañadas de su intervalo de confianza (IC) al 95%.

Para la realización del análisis estadístico se procedió a la utilización del Software SPSS 17.0 para Windows. En todos los casos las comparaciones del análisis se realizaron de forma bilateral y se consideraron diferencias significativas a las estimaciones con  $p < 0,05$ .

## 11. Resultados

### 11.1 Análisis de la muestra total

#### 11.1.1. Características epidemiológicas y clínicas

Se analizaron un total de 688 pacientes con FA no valvular que recibían tratamiento anticoagulante. La edad media del total de la muestra era 73,6 años con una desviación estándar de  $\pm 8,1$  y un rango entre 45 y 91 años; el 50,3% tenía una edad  $\geq 75$  años, y el 24,1%  $\geq 80$  años. Había un ligero predominio del sexo masculino sobre el femenino (51,3% vs 48,7%) (figura 22). Recibían acenocumarol 418 pacientes (60,8%), y 270 nuevos anticoagulantes orales (39,2%) (figura 23) (tabla 22).

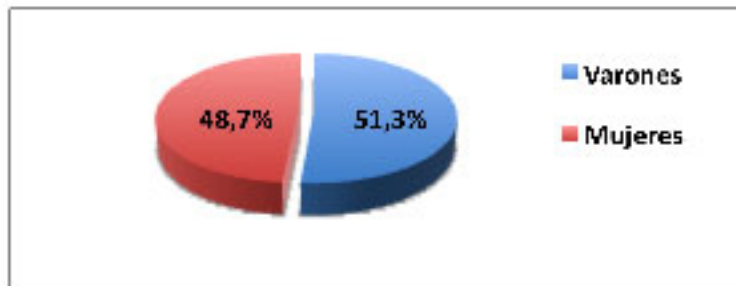


Figura 22. Distribución de la población a estudio según sexo

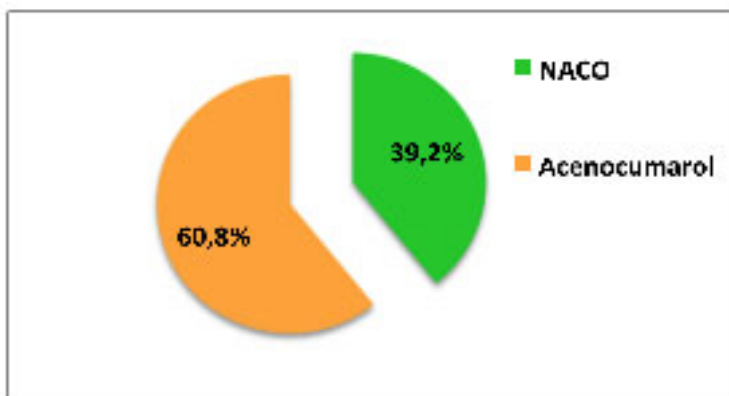
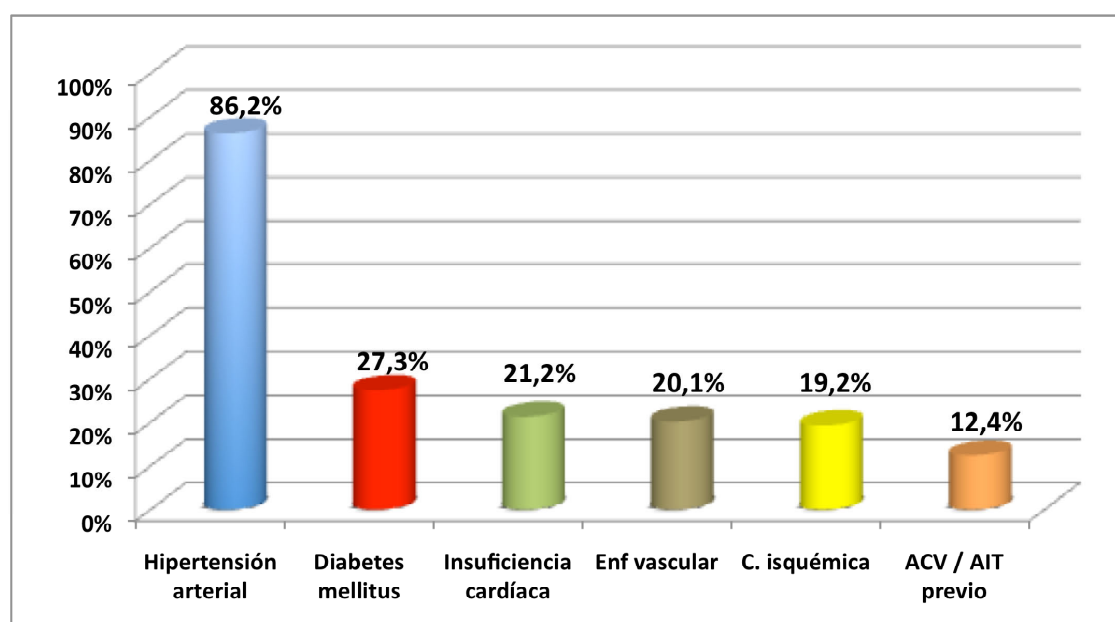


Figura 23. Distribución de la población a estudio según el tratamiento recibido

CARACTERÍSTICA	N (%)
Acenocumarol	418 p (60,8%)
NACO	270 p (39,2%)
Edad media	73,6 ± 8,1
≥ 75 años	346 p (50,3%)
≥ 80 años	166 p (24,1%)
Varones	353 p (51,3%)

**Tabla 22.** Características epidemiológicas de la muestra total

La *figura 24* muestra la frecuencia de los distintos factores de riesgo estudiados en nuestra población. La puntuación *CHADS<sub>2</sub>* media del total de la muestra fue de  $2,1 \pm 1,1$  (0-5); el 66,3% tenía un *CHADS<sub>2</sub>*  $\geq 2$ . La puntuación *CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc* media fue de  $3,6 \pm 1,4$  (0-8); el 94,9% tenía un *CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc*  $\geq 2$ . La puntuación *HASBLED* media fue de  $1,3 \pm 0,7$  (0-4), el 4,5% tenía un *HASBLED*  $\geq 3$  (*tabla 23*).



**Figura 24.** Características clínicas de la muestra total

CARACTERÍSTICA	N (%)
CHADS <sub>2</sub> medio	2,1 ± 1,1
CHADS <sub>2</sub> ≥ 2	456 p (66,3%)
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> VASc medio	3,6 ± 1,4
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> VASc ≥ 2	653 p (94,9%)
HASBLED medio	1,3 ± 0,7
HASBLED ≥ 3	31 p (4,5%)

**Tabla 23.** Escalas de riesgo embólico y hemorrágico de la muestra total

La *tabla 24* muestra los parámetros analíticos estudiados; se consiguieron dichos parámetros de 666 pacientes – 96,8% de la muestra; hubo 22 casos perdidos – 3,2%. Destaca que el 25,1% de la muestra tenía insuficiencia renal, y el 26% presentaba anemia en la analítica basal.

CARACTERÍSTICA	n (%)
Creatinina basal	0,9 ± 0,3
Insuficiencia renal	167 p (25,1%)
Hemoglobina basal	13,4 ± 1,6
Anemia	158 p (26%)

**Tabla 24.** Parámetros analíticos de la muestra total

Se realizó un ecocardiograma transtorácico a 673 pacientes (97,8%); no se realizó en 15 pacientes (2,2%). Las características ecocardiográficas se recogen en la *tabla 25*; resaltar que hasta el 21,5% de la muestra tenía una valvulopatía de carácter ≥ moderado.

CARACTERÍSTICA	n (%)
Tamaño AI	44,7 ± 6,2
AI ≥ 50mm	139 p (21%)
Valvulopatía leve	335 p (49,7%)
Valvulopatía moderada	124 p (18,4%)
Valvulopatía severa	20 p (3%)
Prótesis biológica	5 p (0,7%)
C. estructural intervenida	3 p (0,4%)
Valvulopatía ≥ moderada	145 p (21,5%)
FEVI ≤ 40%	29 p (4,3%)

**Tabla 25.** Características ecocardiográficas de la muestra total

### 11.1.2. Eventos clínicos durante el seguimiento

El seguimiento medio del total de la muestra fue de  $16,4 \pm 10,2$  meses, con un rango de 1 a 39 meses, mediana de seguimiento de 14 meses. Hubo 9 pérdidas de seguimiento (1,3%).

En cuanto a la *variable principal de eficacia* (compuesto de ictus/embolismo/IAM no fatal/mortalidad de causa cardiovascular), se observaron un total de 23 eventos (3,3%), los cuales se describen en la *tabla 26*. La **tasa de ictus/embolismo sistémico** fue de 1,37%/año. La **tasa de ictus hemorrágico** fue de 0,34%/año. La **tasa de IAM no fatal** fue de 0,6%/año. La **tasa de mortalidad cardiovascular** fue de 1,28%/año.

Las características diferenciales entre los pacientes que presentaron eventos adversos mayores cardiovasculares (MACE) y los que no los presentaron se muestran en la *tabla 27*; resaltar que los pacientes con MACE en el seguimiento tenían un perfil de riesgo embólico (puntuación CHADS<sub>2</sub> y CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc) mayor, aunque sin alcanzar significación estadística (*tabla 28*). En el análisis bivariado, la puntuación

CHADS<sub>2</sub> ≥ 2 se relacionó de manera significativa con mayor riesgo de eventos. En el análisis univariante, la presencia de **anemia** se asoció de manera significativa con mayor riesgo de eventos (HR 3,646; IC 95%: 1,511-8,801, p=0,004) así como la puntuación **CHADS<sub>2</sub> ≥ 2** (HR 3,459; IC 95%: 1,028-11,641, p=0,045) (tabla 29).

MACE	n (%)
AIT	1 (0,1%)
Ictus isquémico	6 (0,9%)
Ictus hemorrágico	3 (0,4%)
IAM	5 (0,7%)
Insuficiencia cardíaca	6 (0,9%)
TEP	1 (0,1%)
Exitus	10 (1,4%)

**Tabla 26.** Eventos adversos mayores cardiovasculares en el seguimiento

	MACE (n=23)	No MACE (n=665)	P
Edad ≥ 75 años	13 p (56,5%)	325 p (49,5%)	0,511
Sexo femenino	11 p (47,8%)	318 p (48,5%)	0,951
Insuficiencia renal	6 p (26,1%)	157 p (24,7%)	0,882
Anemia	<b>11 p (55%)</b>	<b>143 p (24,7%)</b>	<b>0,002</b>
Valvulopatía ≥ moderada	8 p (34,8%)	135 p (21%)	0,114
AI ≥ 50mm	6 p (27,3%)	131 p (20,7%)	0,456

**Tabla 27.** Características diferenciales de pacientes con/sin MACE en el seguimiento

	MACE (n=23)	No MACE (n=665)	P
<b>CHADS<sub>2</sub> medio</b>	2,4 ± 1,1	2,1 ± 1,1	0,110
<b>CHADS<sub>2</sub> ≥ 2</b>	<b>20 p (87%)</b>	<b>429 p (65,4%)</b>	<b>0,032</b>
<b>CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc medio</b>	4,1 ± 1,5	3,6 ± 1,4	0,114
<b>CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc ≥ 2</b>	23 p (100%)	621 p (94,7%)	0,255
<b>CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc &gt; 2</b>	19 p (82,6%)	512 p (78%)	0,603
<b>HASBLED medio</b>	1,4 ± 0,7	1,3 ± 0,7	0,516

**Tabla 28.** Escalas de riesgo embólico y hemorrágico de pacientes con/sin MACE en el seguimiento

VARIABLE	HR IC 95%	P
<b>Anemia</b>	3,646 (1,511-8,801)	<b>0,004</b>
<b>Insuficiencia renal</b>	2,380 (0,938-6,039)	0,068
<b>CHADS<sub>2</sub></b>	1,354 (0,949-1,931)	0,095
<b>CHADS<sub>2</sub> ≥ 2</b>	3,459 (1,028-11,641)	<b>0,045</b>
<b>CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc</b>	1,270 (0,957-1,685)	0,098

**Tabla 29.** Análisis univariante de los factores asociados a los eventos de eficacia

En la *variable de seguridad*, se registraron un total de 19 eventos (2,7%) (tabla 30). Las características diferenciales entre los pacientes que presentaron hemorragias mayores y los que no las presentaron se muestran en la tabla 31. La **tasa de hemorragia mayor** fue de 2,36%/año.

La puntuación  $CHA_2DS_2VASc > 2$  mostró una tendencia a mayor riesgo hemorrágico, aunque sin alcanzar la significación estadística. En el análisis univariante de los factores asociados a la variable de seguridad resultaron predictores de eventos la *edad  $\geq 75$  años* (HR 2,827; IC 95%: 1,008-7,932,  $p=0,048$ ), la presencia de *anemia* (HR 4,310; IC 95%: 1,640-11,327,  $p=0,003$ ) y la puntuación *HASBLED* (HR 1,932 IC 95%: 1,011-3,657,  $p=0,046$ ) (tabla 33).

EVENTO SEGURIDAD	n (%)
Hematoma subdural	3 (0,4%)
Hemorragia digestiva	8 (1,2%)
Hemopericardio	1 (0,1%)
Insuficiencia cardíaca	7 (1%)
Exitus	3 (0,4%)

**Tabla 30.** Eventos de seguridad en el seguimiento

	HEMORRAGIA MAYOR (n=19)	SIN HEMORRAGIA (n=669)	P
<b>Edad <math>\geq 75</math> años</b>	13 p (68,4%)	325 p (49,2%)	<b>0,099</b>
<b>Sexo femenino</b>	10 p (52,6%)	319 p (48,3%)	0,712
<b>Insuficiencia renal</b>	7 p (38,9%)	156 p (24,4%)	0,159
<b>Anemia</b>	<b>11 p (61,1%)</b>	<b>143 p (24,6%)</b>	<b>&lt;0,001</b>
<b>Valvulopatía <math>\geq</math> moderada</b>	4 p (22,2%)	139 p (21,5%)	0,937
<b>AI <math>\geq 50</math>mm</b>	3 p (16,7%)	134 p (21%)	0,653

**Tabla 31.** Características diferenciales de pacientes con/sin hemorragia mayor en el seguimiento

	HEMORRAGIA MAYOR (n=19)	SIN HEMORRAGIA (n=669)	P
<b>CHADS<sub>2</sub> medio</b>	2,2 ± 0,9	2,1 ± 1,1	0,548
<b>CHADS<sub>2</sub> ≥ 2</b>	15 p (78,9%)	434 p (65,8%)	0,231
<b>CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc medio</b>	3,9 ± 1,3	3,6 ± 1,4	0,366
<b>CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc ≥ 2</b>	19 p (100%)	625 p (94,7%)	0,303
<b>CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc &gt; 2</b>	18 p (94,7%)	513 p (77,7%)	<b>0,077</b>
<b>HASBLED medio</b>	<b>1,7 ± 0,6</b>	<b>1,3 ± 0,7</b>	<b>0,026</b>

**Tabla 32.** Escalas de riesgo embólico y hemorrágico de pacientes con/sin hemorragia mayor en el seguimiento

VARIABLE	HR IC 95%	P
<b>Edad ≥ 75 años</b>	<b>2,827 (1,008-7,932)</b>	<b>0,048</b>
<b>Anemia</b>	<b>4,310 (1,640-11,327)</b>	<b>0,003</b>
<b>HASBLED</b>	<b>1,923 (1,011-3,657)</b>	<b>0,046</b>

**Tabla 33.** Análisis univariante de los factores asociados a los eventos de seguridad

La prevalencia de *hemorragia intracraneal* fue de 0,9% (6 casos). La tasa de hemorragia intracraneal fue de 0,74%/año.

Al analizar la *variable combinada de eficacia y de seguridad*, se obtienen un total de 42 eventos (6,1%). En el análisis bivariado, los pacientes con eventos durante el seguimiento tenían una puntuación CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc y HASBLED significativamente mayor comparados con aquellos pacientes que no presentaron eventos (*tabla 34 y 35*). La puntuación CHADS<sub>2</sub> media también superior aunque sin alcanzar significación estadística. En el análisis univariante, los factores que se asociaron de manera significativa con esta variable fueron la *insuficiencia renal* (HR 2,367; IC 95%: 1,153-

4,859,  $p=0,019$ ), la **anemia** (HR 3,751; IC 95%: 1,943-7,239,  $p=0,000$ ), la puntuación CHADS<sub>2</sub>  $\geq 2$  (HR 2,431; IC 95%: 1,075-5,495,  $p=0,033$ ) y la puntuación **HASBLED** (HR 1,607; IC 95%: 1,033-2,501,  $p=0,036$ ) (tabla 36).

	EVENTOS COMBINADOS (n=42)	SIN EVENTOS (n=646)	P
<b>Edad <math>\geq 75</math> años</b>	26 p (61,9%)	312 p (49%)	0,105
<b>Sexo femenino</b>	22 p (52,4%)	307 p (48,2%)	0,599
<b>Insuficiencia renal</b>	14 p (34,1%)	149 p (24,1%)	0,151
<b>Anemia</b>	<b>21 p (55,3%)</b>	<b>133 p (23,7%)</b>	<b>&lt;0,001</b>
<b>Valvulopatía <math>\geq</math> moderada</b>	12 p (29,3%)	131 p (21%)	0,209
<b>AI <math>\geq 50</math>mm</b>	9 p (22,5%)	128 p (20,8%)	0,799

**Tabla 34.** Características diferenciales de pacientes con/sin eventos combinados en el seguimiento

	EVENTOS COMBINADOS (n=42)	SIN EVENTOS (n=646)	P
<b>CHADS<sub>2</sub> medio</b>	2,3 $\pm$ 1,1	2,1 $\pm$ 1,1	<b>0,081</b>
<b>CHADS<sub>2</sub> <math>\geq 2</math></b>	<b>35 p (83,3%)</b>	<b>414 p (65%)</b>	<b>0,015</b>
<b>CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc medio</b>	<b>4,0 <math>\pm</math> 1,4</b>	<b>3,6 <math>\pm</math> 1,4</b>	<b>0,048</b>
<b>CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc <math>\geq 2</math></b>	42 p (100%)	602 p (94,5%)	0,119
<b>CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc <math>&gt; 2</math></b>	37 p (88,1%)	494 p (77,6%)	0,109
<b>HASBLED medio</b>	<b>1,5 <math>\pm</math> 0,6</b>	<b>1,3 <math>\pm</math> 0,7</b>	<b>0,042</b>

**Tabla 35.** Escalas de riesgo embólico y hemorrágico de pacientes con/sin eventos combinados en el seguimiento.

VARIABLE	HR IC 95%	P
Edad $\geq$ 75 años	1,814 (0,956-3,441)	0,068
Insuficiencia renal	2,331 (1,135-4,784)	<b>0,021</b>
Anemia	3,751 (1,943-7,239)	<b>&lt;0,001</b>
CHADS <sub>2</sub>	1,270 (0,966-1,671)	0,087
CHADS <sub>2</sub> $\geq$ 2	2,431 (1,075-5,495)	<b>0,033</b>
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> VASc	1,234 (0,993-1,533)	0,058
HASBLED	1,607 (1,033-2,501)	<b>0,036</b>

**Tabla 36.** Análisis univariante de los factores asociados a la variable de eventos combinada.

Durante el seguimiento se registraron también 8 *hemorragias digestivas* de carácter leve (1,2%); hubo 35 *hemorragias menores* (5,1%). Un total de 103 pacientes tuvieron que suspender el tratamiento anticoagulante (14,9%).

## 11.2 Análisis de subgrupos: acenocumarol versus NACO

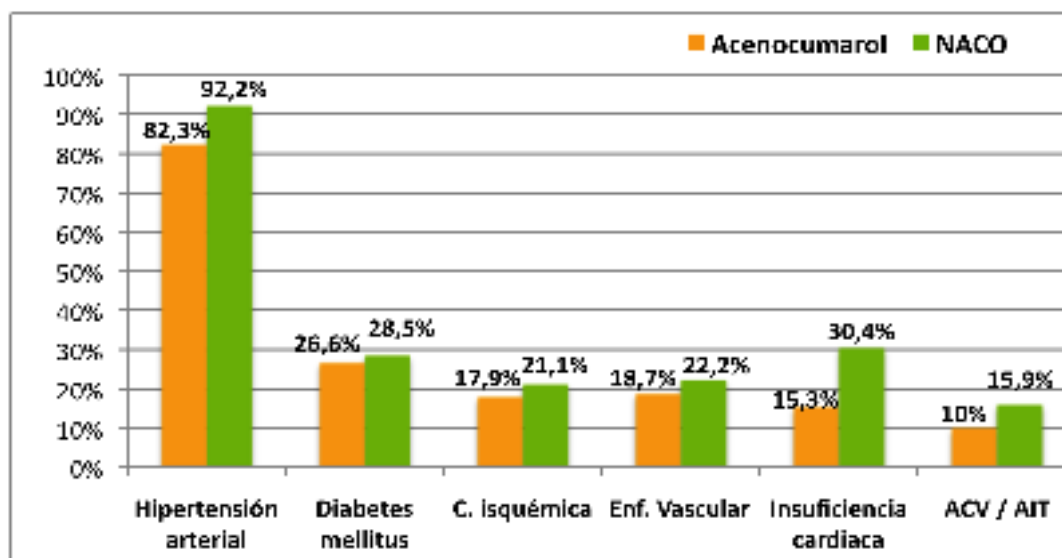
### 11.2.1. Características epidemiológicas y clínicas

La *tabla 37* muestra las características epidemiológicas de los pacientes en función del tratamiento recibido. No se encontraron diferencias en la *edad media* de los pacientes entre ambos grupos de tratamiento:  $73,4 \pm 7,9$  en el grupo de acenocumarol versus  $73,9 \pm 8,3$  en el grupo de NACO ( $p=0,432$ ). Tenían una edad  $\geq 75$  años, 207 p (49,5%) del grupo de acenocumarol, y 139 p (51,5%) del grupo de NACO, ( $p=0,616$ ). Tampoco se observaron diferencias en el tratamiento asignado según *sexo*: recibían acenocumarol 221 varones (52,9%) vs 132 que recibían NACO (48,9%),  $p=0,308$ .

La *figura 25* muestra la distribución de los factores de riesgo cardiovascular según el tratamiento recibido, destacando la significativa mayor proporción de pacientes con *hipertensión arterial* en el grupo que recibe NACO (82,3% vs 92,2%,  $p=0,000$ ), más antecedentes de *insuficiencia cardíaca* NYHA  $\geq 2$  (15,3% vs 30,4%,  $p=0,000$ ), así como mayor número de pacientes con *antecedentes de ACV / AIT* en este grupo (10% vs 15,9%,  $p=0,022$ ). No se encontraron diferencias significativas en el resto de patologías concomitantes (diabetes mellitus, cardiopatía isquémica, enfermedad vascular).

CARACTERÍSTICA	TOTAL	ACENOCUMAROL	NACO	P
<b>Edad media</b>	73,6 $\pm$ 8,1	73,4 $\pm$ 7,9	73,9 $\pm$ 8,3	0,432
<b><math>\geq 75</math> años</b>	346 p (50,3%)	207 p (49,5%)	139 p (51,5%)	0,616
<b><math>\geq 80</math> años</b>	166 p (24,1%)	94 p (56,6%)	72 p (43,4%)	0,211
<b>Varones</b>	353 p (51,3%)	221 p (52,9%)	132 p (48,9%)	0,308

**Tabla 37.** Características epidemiológicas en función del tratamiento recibido

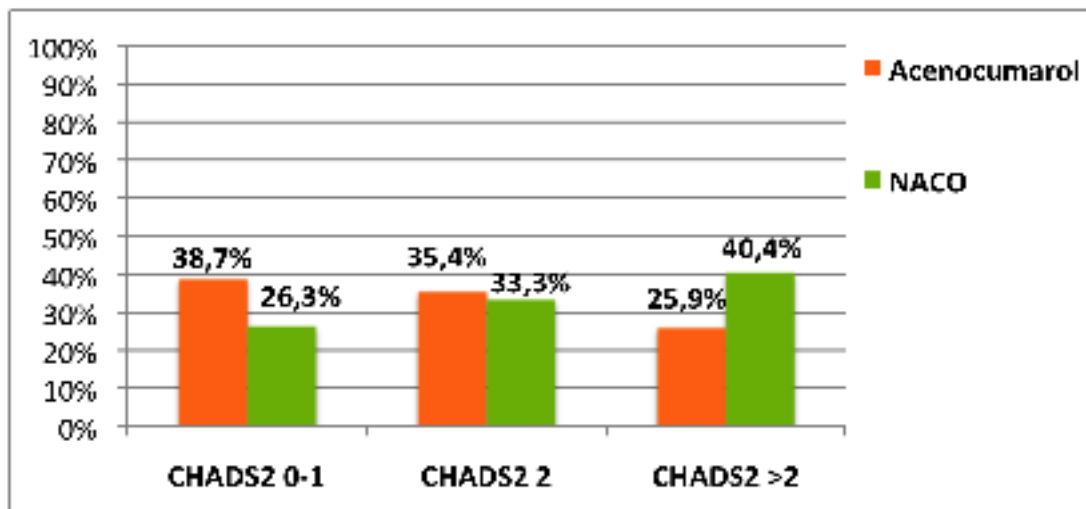


**Figura 25.** Distribución de la población a estudio según factores de riesgo

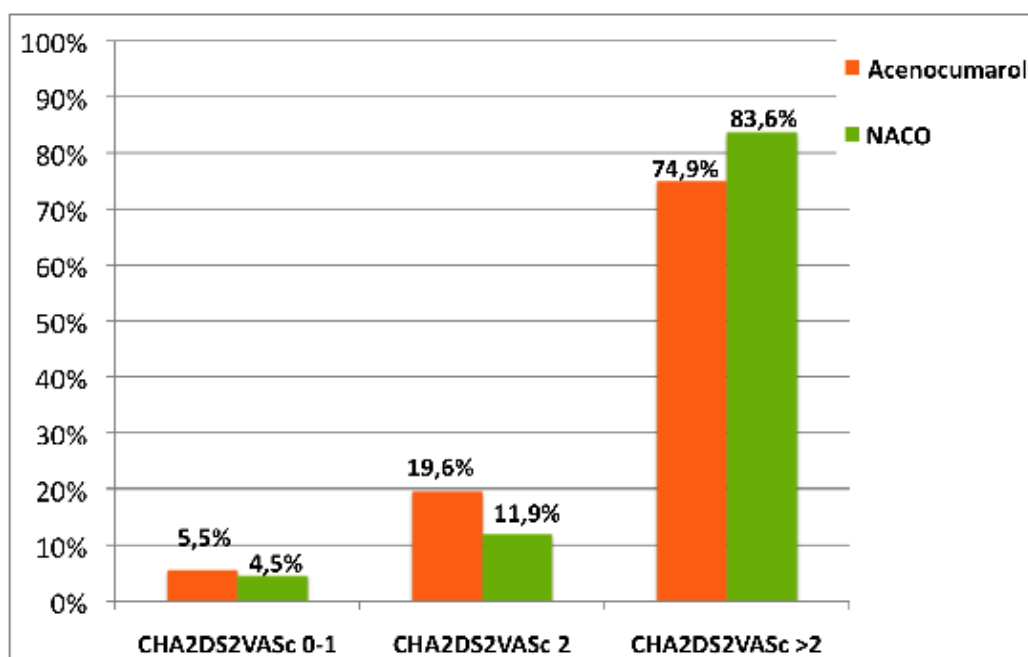
En cuanto a las escalas de riesgo embólico, destaca que el grupo de NACO tenía una puntuación CHADS<sub>2</sub> significativamente más elevada ( $1,9 \pm 1,0$  versus  $2,3 \pm 1,1$ ,  $p < 0,001$ ). Al analizar el porcentaje de pacientes con una puntuación CHADS<sub>2</sub> > 2, se observaron 108 p (25,9%) en grupo de acenocumarol versus 109 p (40,4%) en grupo de NACO,  $p = 0,001$  (*figura 26*). La puntuación CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc también fue significativamente más elevada en el grupo de pacientes de NACO ( $3,5 \pm 1,3$  versus  $3,9 \pm 1,5$ ,  $p < 0,001$ ). Al considerar el porcentaje de pacientes con puntuación CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc > 2, se encontraron 313 pacientes (74,9%) en el grupo de acenocumarol, vs 226 pacientes (83,7%) en el grupo de NACO ( $p = 0,006$ ) (*figura 27*). El grupo tratado con NACO tenía una tendencia a riesgo hemorrágico superior aunque sin significación estadística ( $1,3 \pm 0,7$  vs  $1,4 \pm 0,7$ ,  $p = 0,086$ ) (*tabla 38*).

CARACTERÍSTICA	TOTAL	ACENOCUMAROL	NACO	P
Hipertensión arterial	593 p (86,2%)	344 p (82,3%)	249 p (92,2%)	<0,001
Diabetes mellitus	188 p (27,3%)	111 p (26,6%)	77 p (28,5%)	0,573
C. isquémica	132 p (19,2%)	75 p (17,9%)	57 p (21,1%)	0,303
Enfermedad vascular	138 p (20,1%)	78 p (18,7%)	60 p (22,2%)	0,255
ACV / AIT previo	85 p (12,4%)	42 p (10%)	43 p (15,9%)	0,022
Insuficiencia cardíaca NYHA $\geq 2$	146 p (21,2%)	64 p (15,3%)	82 p (30,4%)	<0,001
CHADS <sub>2</sub> medio	2,1 $\pm$ 1,1	1,9 $\pm$ 1	2,3 $\pm$ 1,1	<0,001
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> VASc	3,6 $\pm$ 1,4	3,5 $\pm$ 1,3	3,9 $\pm$ 1,5	<0,001
HASBLED	1,3 $\pm$ 0,7	1,3 $\pm$ 0,7	1,4 $\pm$ 0,7	0,086

**Tabla 38.** Características clínicas de los pacientes en función del tratamiento recibido



**Figura 26.** Puntuación CHADS<sub>2</sub> según el tratamiento recibido



**Figura 27.** Puntuación CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc según el tratamiento recibido

Se consiguieron parámetros analíticos de 666 pacientes – 96,8%; 22 casos perdidos – 3,2% (13 del grupo de acenocumarol, 9 del grupo de NACO). Destaca la mayor frecuencia de *insuficiencia renal* en el grupo que recibe acenocumarol (29,1% vs 18,8%, p=0,003) con cifras de creatinina basales significativamente más elevadas ( $1,03 \pm 0,4$  vs  $0,96 \pm 0,3$ , p=0,007). No se observaron diferencias en las cifras de hemoglobina basal ni en la presencia de anemia (tabla 39). En el grupo de pacientes que reciben acenocumarol, el INR estaba en rango terapéutico en el 62,5% (datos disponibles de 376 p, en 42 pacientes fue imposible obtener 3 determinaciones consecutivas de INR (10%).

CARACTERÍSTICA	TOTAL	ACENOCUMAROL	NACO	P
<b>Creatinina basal</b>	0,9 ± 0,3	<b>1,03 ± 0,4</b>	<b>0,96 ± 0,3</b>	<b>0,007</b>
<b>Insuficiencia renal</b>	167 p (25,1%)	<b>118 p (29,1%)</b>	<b>49 p (18,8%)</b>	<b>0,003</b>
<b>Hemoglobina basal</b>	13,4 ± 1,6	13,4 ± 1,7	13,4 ± 1,6	0,865
<b>Anemia</b>	158 p (26%)	105 p (25,7%)	53 p (26,8%)	0,773

**Tabla 39.** Parámetros analíticos de los pacientes en función del tratamiento recibido

Se realizó un ecocardiograma transtorácico a 673 pacientes (97,8%); no se realizó en 15 pacientes (2,2%: 8 del grupo de acenocumarol; 7 del grupo de NACO). La *tabla 40* muestra la comparación de distintos parámetros ecocardiográficos que se recogieron en función del tratamiento recibido. Destaca la mayor proporción de pacientes con *valvulopatía de carácter leve* en el grupo de NACO, así como más pacientes portadores de *prótesis biológica*.

	TOTAL	ACENOCUMAROL	NACO	P
Tamaño AI (mm)	44,7 ± 6,2	44,8 ± 5,9	44,9 ± 6	0,820
AI ≥ 50 mm	139 p (21%)	82 p (20%)	57 p (22,6%)	0,413
Valvulopatía leve	335 p (49,7%)	<b>189 p (45,9%)</b>	<b>146 (55,7%)</b>	<b>0,013</b>
Valvulopatía moderada	124 p (18,4%)	80 p (19,4%)	44 p (16,8%)	0,391
Valvulopatía severa	20 p (3%)	14 p (3,4%)	6 p (2,3%)	0,409
Prótesis biológica	5 p (0,7%)	<b>1 p (0,2%)</b>	<b>4 p (1,5%)</b>	<b>0,058</b>
C. estructural intervenida	3 p (0,4%)	3 p (0,7%)	0 p (0,0%)	0,166
Valvulopatía ≥ moderada	145 p (21,5%)	94 p (22,8%)	51 p (19,5%)	0,302
FEVI < 40%	29 p (4,3%)	22 p (5,4%)	7 p (2,7%)	0,92

**Tabla 40.** Características ecocardiográficas en función del tratamiento recibido

### 11.2.2. Eventos clínicos durante el seguimiento

El seguimiento fue significativamente más largo en el grupo de acenocumarol ( $18,1 \pm 10,5$  meses vs  $13,9 \pm 9,2$ ;  $p < 0,001$ ). Hubo 9 pérdidas de seguimiento: 8 en grupo de acenocumarol (1,9%), 1 en el grupo de NACO (0,4%) ( $p = 0,058$ ).

En cuanto a la *variable principal de eficacia*, no se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos de tratamiento: 12 eventos en grupo de acenocumarol (2,9%), 11 en grupo de NACO (4,1%),  $p = 0,413$  (*tablas 41 y 42*). No se observaron

diferencias en el tiempo hasta el evento (meses):  $10,7 \pm 8,2$  vs  $10,3 \pm 9$  en grupo de NACO,  $p=0,9$ . Destaca que en el grupo de acenocumarol los eventos ocurrieron predominantemente en varones (10 varones, 2 mujeres), mientras que en el grupo de NACO los eventos ocurrieron predominantemente en mujeres (2 varones, 9 mujeres),  $p=0,002$  (tabla 43). La puntuación CHADS<sub>2</sub>, CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc y HASBLED media de los pacientes que presentaron eventos en el seguimiento bajo tratamiento con NACO fue superior con respecto a los pacientes en tratamiento con acenocumarol, aunque sin alcanzar significación estadística (tabla 44).

Pacientes con MACE en el seguimiento	ACENOCUMAROL (n=12)	NACO (n=11)	P
<b>Edad <math>\geq 75</math> años</b>	7 p (58,3%)	6 p (54,5%)	0,855
<b>Sexo femenino</b>	<b>2 p (16,7%)</b>	<b>9 p (81,8%)</b>	<b>0,002</b>
<b>Insuficiencia renal</b>	3 p (25%)	3 p (27,3%)	0,901
<b>Anemia</b>	5 p (41,7%)	6 p (75%)	0,142
<b>Valvulopatía <math>\geq</math> moderada</b>	3 p (25%)	5 p (45,5%)	0,304
<b>AI <math>\geq 50</math>mm</b>	2 p (16,7%)	4 p (40%)	0,221

**Tabla 43.** Características de los pacientes con MACE según el tratamiento recibido

Pacientes con MACE en el seguimiento	ACENOCUMAROL (n=12)	NACO (n=11)	P
<b>CHADS<sub>2</sub></b>	$2,3 \pm 1,2$	$2,6 \pm 1,1$	0,661
<b>CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc</b>	$3,7 \pm 1,6$	$4,6 \pm 1,4$	0,174
<b>CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc <math>&gt; 2</math></b>	8 p (66,7%)	11 p (100%)	<b>0,035</b>
<b>HASBLED</b>	$1,3 \pm 0,8$	$1,5 \pm 0,7$	0,696

**Tabla 44.** Escalas de riesgo embólico y hemorrágico de pacientes con MACE según el tratamiento recibido

EVENTO	CARACTERÍSTICAS	CHADS <sub>2</sub>	CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> VASc	HASBLED
Exitus por insuf cardíaca	Varón 76 años	2	3	1
Exitus por ictus isquémico	Varón 76 años	4	5	2
IAM	Varón 62 años	1	2	1
Exitus por insuf cardíaca	Mujer 76 años	2	4	2
AIT	Varón 68 años	1	2	1
Exitus por insuf cardíaca	Varón 77 años	2	4	1
Ictus isquémico	Varón 75 años	4	6	2
Ictus isquémico	Varón 70 años	4	5	3
Ictus isquémico	Varón 70 años	1	2	1
Exitus por ictus hemorrágico	Varón 63 años	2	2	1
IAM	Mujer 79 años	3	6	1
Ictus hemorrágico	Varón 77 años	2	3	1

**Tabla 41.** Eventos adversos cardiovasculares mayores en el grupo de acenocumarol

Estos eventos fueron significativamente más frecuentes en aquellos pacientes que tenían mal control conocido de INR (7 eventos con mal control – 58,3% – vs 5 eventos – 41,7% –,  $p=0,037$ ). En el análisis univariante de los factores asociados a eventos adversos mayores cardiovasculares en el grupo de acenocumarol, el *mal control de INR* se asoció de manera significativa con mayor riesgo de eventos; y el *sexo femenino* mostró una fuerte tendencia a ser protector frente a eventos aunque sin significación estadística (*tabla 45*).

VARIABLE	HR IC 95%	P
Mal control INR	4,009 (1,266-12,696)	0,018
Sexo femenino	0,228 (0,050-1,043)	0,057

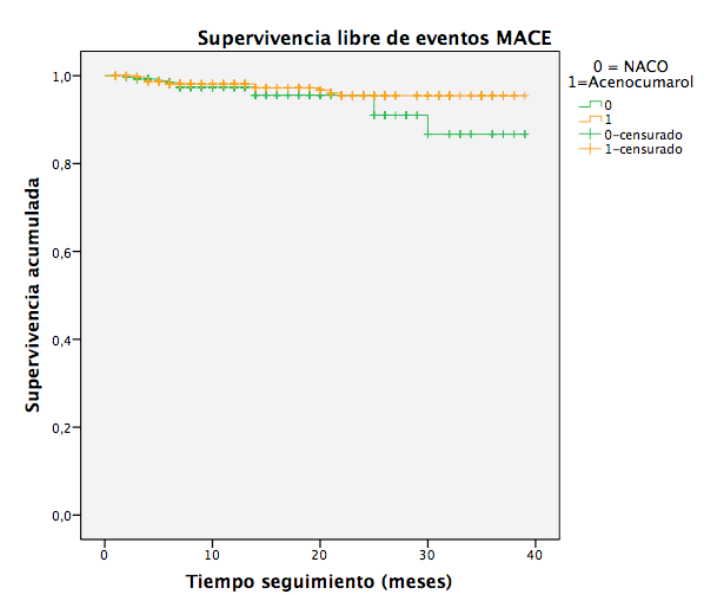
**Tabla 45.** Análisis univariante de los factores asociados a eventos adversos mayores cardiovasculares en el grupo de acenocumarol.

En el análisis univariante de los factores asociados a eventos adversos mayores cardiovasculares en el grupo de NACO, se asociaron de manera significativa la presencia de **valvulopatía  $\geq$  moderada** y la **insuficiencia renal** (tabla 46).

VARIABLE	HR IC 95%	P
<b>Valvulopatía <math>\geq</math> moderada</b>	3,840 (1,166-12,652)	0,027
<b>Insuficiencia renal</b>	7,197 (1,743-29,772)	0,006

**Tabla 46.** Análisis univariante de los factores asociados a la variable de eficacia en subgrupo de NACO

No hubo diferencias estadísticamente significativas al comparar el grupo de acenocumarol con NACO (HR acenocumarol vs NACO 1,737; IC 95%: 0,760-3,969,  $p=0,190$ ) (supervivencia media libre de eventos con acenocumarol: 37,8 meses, IC 95% 37,1 – 38,4; supervivencia media libre de eventos con NACO: 36,6 meses, IC 95% 35,2-38,1; Log Rank 0,184) (figura 28).



**Figura 28.** Supervivencia libre de eventos MACE cardiovascular

TRATAMIENTO	EVENTO	CARACTERÍSTICAS	CHADS <sub>2</sub>	CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> VASc	HASBLED
Dabigatrán	Exitus por disección aórtica	Varón 69 años	2	3	1
Dabigatrán	TVP + TEP	Mujer 71 años	1	3	1
Rivaroxabán	Exitus por insuf cardíaca	Mujer 77 años	2	4	1
Rivaroxabán	Exitus por insuf cardíaca	Mujer 66 años	3	5	3
Rivaroxabán	IAM	Mujer 69 años	2	4	1
Rivaroxabán	Exitus por insuf cardíaca	Mujer 80 años	2	4	2
Rivaroxabán	IAM	Mujer 65 años	2	4	1
Apixabán	Exitus por ictus hemorrágico	Mujer 85 años	2	4	1
Apixabán	Ictus isquémico	Mujer 76 años	3	5	1
Apixabán	IAM	Varón 75 años	5	8	2
Apixabán	Ictus isquémico	Mujer 78 años	4	6	2

**Tabla 42.** Eventos adversos mayores cardiovasculares en el grupo de NACO

Al considerar de modo individual los distintos componentes del objetivo primario de eficacia, no se observaron diferencias significativas en la frecuencia de eventos entre ambos grupos de tratamiento (*tabla 47*). La **tasa de ictus/embolismo sistémico** fue de 1,45%/año en el grupo de acenocumarol, y de 1,28%/año en el grupo de NACO. La **tasa de ictus hemorrágico** fue de 0,42%/año en el grupo de acenocumarol, y de 0,34%/año en el grupo de NACO. La **tasa de IAM no fatal** fue de 0,42%/año en el grupo de acenocumarol y de 0,94%/año en el grupo de NACO. La **tasa de mortalidad cardiovascular** fue de 1,28%/año en el grupo de acenocumarol y de 1,62%/año en el grupo de NACO.

	ACENOCUMAROL	NACO	P
<b>Ictus isquémico</b>	5 p (1,2%)	2 p (0,7%)	0,548
<b>Ictus hemorrágico</b>	2 p (0,5%)	1 p (0,4%)	0,824
<b>Ictus/embolismo sistémico</b>	7 p (1,7%)	4 p (1,5%)	0,824
<b>IAM no fatal</b>	2 p (0,5%)	3 p (1,1%)	0,350
<b>Mortalidad cardiovascular</b>	6 p (1,5%)	5 p (1,9%)	0,690

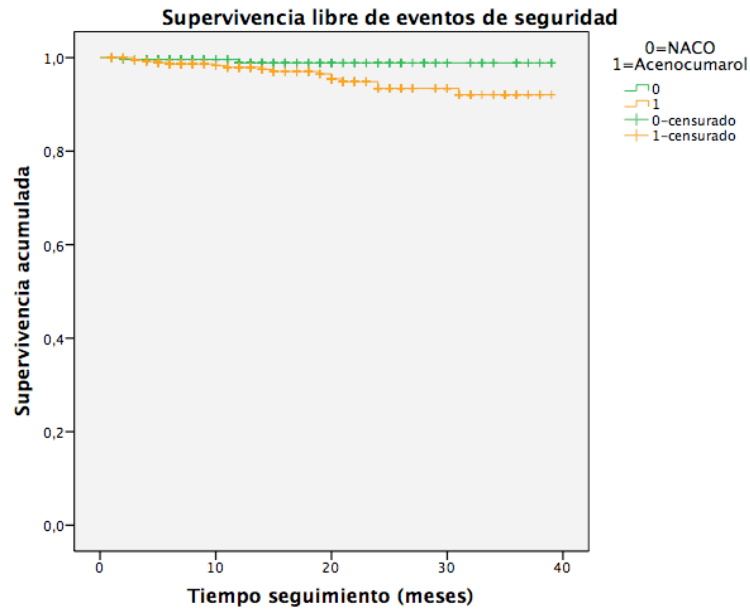
**Tabla 47.** Componentes del objetivo primario de eficacia según el tratamiento recibido

En la *variable de seguridad*, se registraron un total de 19 eventos: 17 eventos en grupo de acenocumarol (4,1%) vs 2 eventos en grupo de NACO (0,7%),  $p=0,009$  (tabla 48 y 49). En el análisis univariante, los factores que se asociaron de manera significativa con mayor número de eventos en el grupo de acenocumarol fueron la **edad  $\geq 75$  años** y la **puntuación HASBLED** (tabla 50). En el grupo de NACO, ninguno de los factores estudiados alcanzó la significación estadística.

VARIABLE	HR IC 95%	P
<b>Edad <math>\geq 75</math> años</b>	<b>3,187 (1,028-9,882)</b>	<b>0,045</b>
<b>HASBLED</b>	<b>2,106 (1,072-4,136)</b>	<b>0,031</b>

**Tabla 50.** Análisis univariante de los factores asociados a eventos de seguridad en el grupo de acenocumarol

Las diferencias observadas no alcanzaron la significación estadística aunque sí muestran que existe una clara tendencia a menor número de hemorragias mayores en tratamiento con NACO (HR acenocumarol vs NACO 0,252; IC 95%: 0,058-1,101,  $p=0,067$ ; supervivencia media libre de eventos con acenocumarol: 37,3 meses, IC 95% 36,6-38,1; supervivencia media libre de eventos con NACO: 38,6 meses, IC 95% 38,2-39,1; Log Rank 0,048) (figura 29). La **tasa de hemorragia mayor** (objetivo de seguridad) fue del 3,51%/año en el grupo de acenocumarol y de 0,6% en el grupo de NACO.



**Figura 29.** Supervivencia libre de eventos de seguridad

TRATAMIENTO	EVENTO	CARACTERÍSTICAS	CHADS <sub>2</sub>	CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> VASc	HASBLED
Rivaroxabán	Rectorragia sintomática, hb 6.9 g/dl → neo colon	Varón 68 años	2	3	2
Rivaroxabán	Exitus por hematoquecia, shock hipovolémico	Mujer 84 años	4	6	1

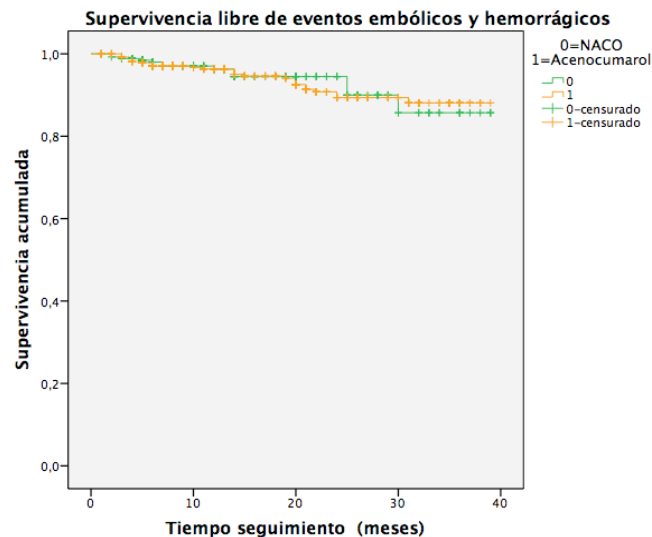
**Tabla 48.** Eventos de seguridad en el grupo de NACO

La **hemorragia intracraneal** se produjo con mayor frecuencia en el grupo de pacientes que recibía acenocumarol (5 casos – 1,2%) vs NACO (1 caso – 0,4%) aunque sin alcanzar significación estadística ( $p=0,248$ ). La **tasa de hemorragia intracraneal** fue del 1,02%/año en el grupo de acenocumarol y de 0,34% en el grupo de NACO.

EVENTO	CARACTERÍSTICAS	CHADS <sub>2</sub>	CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> VASc	HASBLED
Exitus por hemorragia digestiva baja + INR 10	Mujer 74 años	2	4	2
Exitus por insuf cardíaca + hb 8 g/dl	Varón 76 años	2	3	1
Hemorragia gastrointestinal hb 13 → 6.9 g/dl; con eliquis 2.5mg/12h sin incidencias	Varón 73 años	2	3	2
Hemorragia gastrointestinal, INR 5	Mujer 76 años	1	3	1
Insuf cardíaca + hb 7 g/dl	Mujer 78 años	4	6	2
Hemopericardio + INR 8	Mujer 75 años	2	4	1
Hb 13.2 → 8.4 g/dl	Varón 63 años	2	3	1
Insuf cardíaca + hb 5.7 g/dl	Mujer 66 años	1	3	1
Hematoma subdural subagudo	Varón 78 años	1	2	1
Insuf cardíaca Hb 10.7 g/dl → 7.2 g/dl	Mujer 74 años	1	3	1
Hematoma subdural	Varón 77 años	3	4	1
Rectorragia + Hb 6.9 g/dl	Mujer 80 años	3	5	2
Hb 5.3 g/dl → neo sigma	Varón 81 años	2	4	2
Insuf cardíaca Hb 8.1 g/dl	Varón 75 años	2	4	2
Hematoma subdural	Varón 83 años	2	3	2
Insuf cardíaca + Hb 6.9 g/dl	Mujer 82 años	4	7	2
Insuf cardíaca + hb 7.4 g/dl + INR 5.4	Mujer 85 años	2	4	2

**Tabla 49.** Eventos de seguridad en el grupo de acenocumarol

Al analizar la *variable combinada de eficacia y seguridad* (29 eventos con acenocumarol – 7,1% ; 13 eventos con NACO – 4,8%,  $p=0,236$ ) no se observaron diferencias significativas entre ambos tratamientos (HR acenocumarol vs NACO 0,945; IC 95%: 0,485-1,841,  $p=0,867$ ; supervivencia media libre de eventos con acenocumarol: 36,3 meses, IC 95% 35,4-37,3; supervivencia media libre de eventos con NACO: 36,3 meses, IC 95% 34,8-37,8; Log Rank 0,867) (figura 30).



**Figura 30.** Supervivencia libre de eventos embólicos y hemorrágicos

En el análisis univariante, en el grupo de acenocumarol, el *mal control del INR* y la *puntuación HASBLED* se asociaron de manera significativa con mayor número de eventos combinados (tabla 51).

VARIABLE	HR IC 95%	P
Mal control INR	2,522 (1,099-5,790)	0,029
HASBLED	1,767 (1,037-3,010)	0,036

**Tabla 51.** Análisis univariante de los factores asociados a la variable de eventos combinados en el grupo de acenocumarol

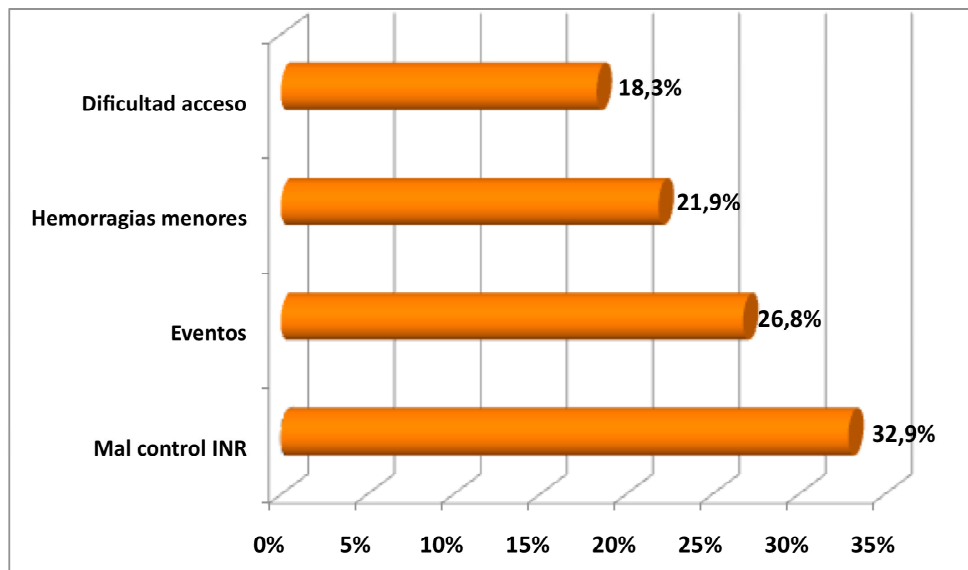
En el grupo de NACO, los factores que se asociaron de manera significativa con mayor número de eventos combinados fueron la presencia de *valvulopatía ≥ moderada* y la *insuficiencia renal* (tabla 52).

VARIABLE	HR IC 95%	P
Valvulopatía $\geq$ moderada	4,022 (1,344-12,033)	0,013
Insuficiencia renal	6,342 (1,592-25,272)	0,009

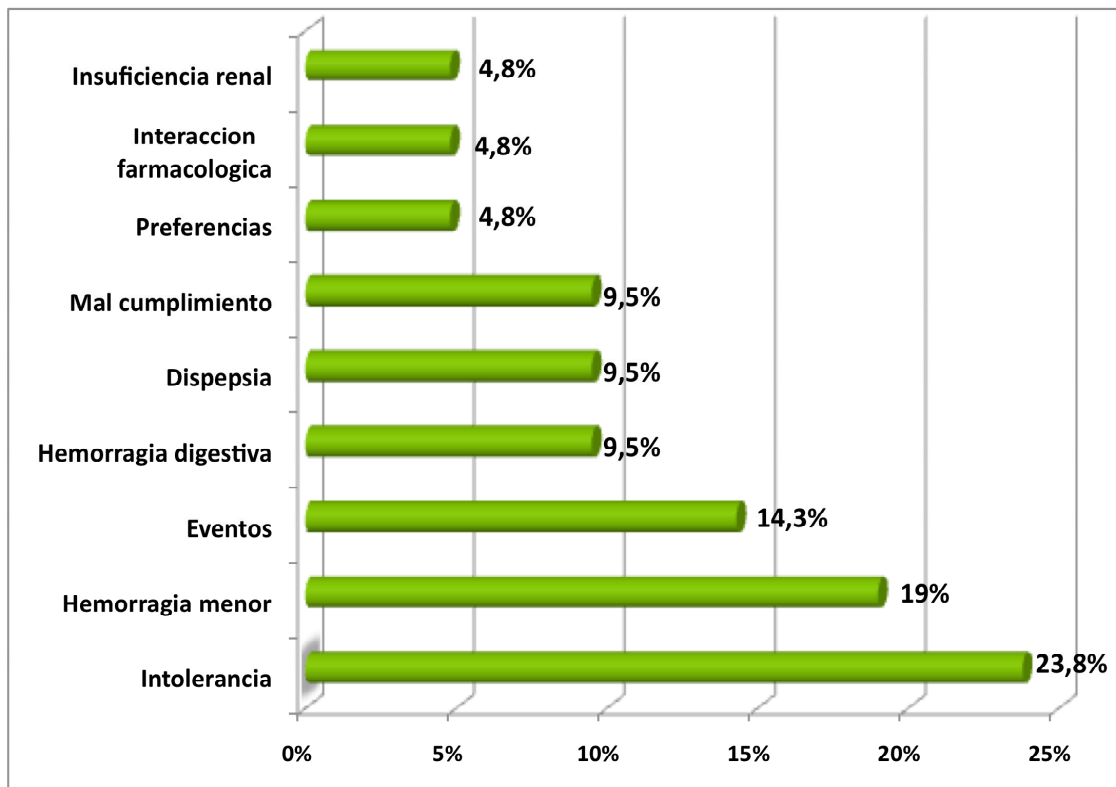
**Tabla 52.** Análisis univariante de los factores asociados a la variable de eventos combinados en el grupo de NACO

No se observaron diferencias significativas en la frecuencia de *hemorragia gastrointestinal*: 5 en el grupo de acenocumarol (1,2% - tasa de 1,02%/año) vs 3 en el grupo de NACO (1,1% - tasa de 0,94%/año) ( $p=0,902$ ); tampoco hubo diferencias en la frecuencia de *hemorragia menor* (hematuria macroscópica, gingivorragia, petequias, hematomas frecuentes, hemorragias subconjuntival, sangrado hemorroidal, rectorragia): 24 eventos en el grupo de acenocumarol (5,7% - tasa de 4,88%/año) vs 11 eventos en el grupo de NACO (4,1% - tasa de 3,51%/año) ( $p=0,309$ ).

En cuanto a la *suspensión del tratamiento*, un mayor número de pacientes en tratamiento con acenocumarol suspendieron el tratamiento (82 (20% - tasa de 17,14%/año) vs 21 (7,8% - tasa de 6,68%/año),  $p=<0,001$ ) (*tabla 53*). Entre las causas para suspender el tratamiento con acenocumarol destacan el mal control de INR (27 p – 32,9%), los eventos de eficacia o seguridad (22 p – 26,8%), las hemorragias menores (18 p – 21,9%) y la dificultad para el acceso a controles periódicos (15 p – 18,3%) (*figura 31*). Entre las causas para suspender el tratamiento con NACO destacan la intolerancia (5 p – 23,8%), el sangrado menor (4 p – 19%), los eventos de eficacia o seguridad (3 p – 14,3%), hemorragia digestiva (2 p – 9,5%), la dispepsia incontrolable (2 p – 9,5%), el mal cumplimiento terapéutico (2 p – 9,5%), preferencias familiares (1 p – 4,8%), interacción farmacológica por inicio de dronedarona (1 p – 4,8%), insuficiencia renal progresiva (1 p – 4,8%) (*figura 32*).



**Figura 31.** Causas para suspensión del tratamiento con acenocumarol



**Figura 32.** Causas para suspensión del tratamiento con NACO

	<b>Sintrom</b>	<b>NACO</b>	<b>P</b>
<b>MACE – eficacia</b>	12 (2,9%)	11 (4,1%)	0,413
<b>Ictus isquémico</b>	5 p (1,2%)	2 p (0,7%)	0,548
<b>Ictus hemorrágico</b>	2 p (0,5%)	1 p (0,4%)	0,824
<b>Ictus / Embolismo sistémico</b>	7 p (1,7%)	4 p (1,5%)	0,824
<b>IAM no fatal</b>	2 p (0,5%)	3 p (1,1%)	0,350
<b>Mortalidad cv</b>	6 p (1,5%)	5 p (1,9%)	0,690
<b>Seguridad</b>	<b>17 (4,1%)</b>	<b>2 (0,7%)</b>	<b>0,009</b>
<b>Hemorragia intracraneal</b>	5 p (1,2%)	1 p (0,4%)	0,248
<b>Combinado</b>	29 p (7,1%)	13 p (4,8%)	0,236
<b>Hemorragia digestiva</b>	5 (1,2%)	3 (1,1%)	0,902
<b>Hemorragia menor</b>	24 (5,7%)	11 (4,1%)	0,309
<b>Suspensión tratamiento</b>	<b>82 (20%)</b>	<b>21 (7,8%)</b>	<b>&lt;0,001</b>

**Tabla 53.** Eventos embólicos y de seguridad

## 11.3 Análisis de subgrupos: según sexo

### 11.3.1. Características epidemiológicas y clínicas

Del total de la muestra, 335 pacientes eran mujeres (48,7%); no se observaron diferencias en el tratamiento asignado según sexo: recibieron NACO 138 mujeres (41,2%) vs 132 varones (37,4%),  $p=0,308$ .

Las mujeres eran significativamente más añosas, con una edad media superior ( $74,6 \pm 7,6$  vs  $72,6 \pm 8,4$ ,  $p=0,001$ ) con mayor frecuencia de hipertensión arterial, pero menos de cardiopatía isquémica y de enfermedad vascular (*tabla 54*).

	Mujeres (n=335)	Varones (n=353)	P
<b>NACO</b>	138 (41,2%)	132 (37,4%)	0,308
<b>Edad media</b>	<b>74,6 ± 7,6</b>	<b>72,6 ± 8,4</b>	<b>0,001</b>
<b>Hipertensión arterial</b>	<b>299 (89,3%)</b>	<b>294 (83,3%)</b>	<b>0,023</b>
<b>Diabetes mellitus</b>	98 (29,3%)	90 (25,5)	0,269
<b>C. isquémica</b>	<b>49 (14,6%)</b>	<b>83 (23,5%)</b>	<b>0,003</b>
<b>Enfermedad vascular</b>	<b>52 (15,5%)</b>	<b>86 (24,4%)</b>	<b>0,004</b>
<b>ACV previo</b>	44 (13,1%)	41 (11,6%)	0,545
<b>Insuficiencia cardíaca</b>	64 (19,1%)	82 (23,2)	0,186

**Tabla 54.** Características clínicas según sexo

La puntuación CHADS<sub>2</sub> media fue significativamente superior en el grupo de mujeres ( $2,2 \pm 1,1$  vs  $2,0 \pm 1,1$ ,  $p=0,034$ ) con mayor frecuencia de mujeres con puntuación  $> 2$  (34,6% vs 27,5%,  $p=0,043$ ). La puntuación CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc media fue significativamente superior en el grupo de mujeres ( $4,2 \pm 1,4$  vs  $3,1 \pm 1,3$ ,  $p<0,001$ ) con mayor frecuencia de mujeres con puntuación  $> 2$  (92,8% vs 64,6%,  $p<0,001$ ). No se observaron diferencias en el riesgo hemorrágico (*tabla 55*).

	Mujeres (n=335)	Varones (n=353)	P
<b>CHADS<sub>2</sub> medio</b>	2,2 ± 1,1	2,0 ± 1,1	<b>0,034</b>
<b>CHADS<sub>2</sub> &gt; 2</b>	<b>116 (34,6%)</b>	<b>97 (27,5%)</b>	<b>0,043</b>
<b>CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc medio</b>	4,2 ± 1,4	3,1 ± 1,3	<b>&lt;0,001</b>
<b>CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc &gt; 2</b>	<b>311 (92,8%)</b>	<b>228 (64,6%)</b>	<b>&lt;0,001</b>
<b>HASBLED medio</b>	1,3 ± 0,7	1,3 ± 0,7	0,171

**Tabla 55.** Escalas de riesgo embólico y hemorrágico según sexo

En cuanto a las características ecocardiográficas, la presencia de valvulopatía  $\geq$  moderada fue más frecuente en el grupo de mujeres, sin embargo la aurícula izquierda  $\geq$  50mm y la FEVI  $\leq$  40% fue más frecuente en el grupo de varones (*tabla 56*).

	Mujeres (n=335)	Varones (n=353)	P
<b>Valvulopatía <math>\geq</math> moderada</b>	<b>87 (26,3%)</b>	<b>58 (16,9%)</b>	<b>0,003</b>
<b>AI <math>\geq</math> 50 mm</b>	<b>48 (14,7%)</b>	<b>91 (27%)</b>	<b>&lt;0,001</b>
<b>FEVI <math>\leq</math> 40%</b>	<b>2 (0,6%)</b>	<b>27 (7,9%)</b>	<b>&lt;0,001</b>

**Tabla 56.** Características ecocardiográficas según sexo

### 11.3.2. Eventos clínicos durante el seguimiento

No se observaron diferencias significativas en los eventos que ocurrieron durante el seguimiento, ni en el seguimiento medio ( $16,4 \pm 10,4$  meses en mujeres vs  $16,1 \pm 10,1$ ,  $p=0,688$ ) (*tabla 57*).

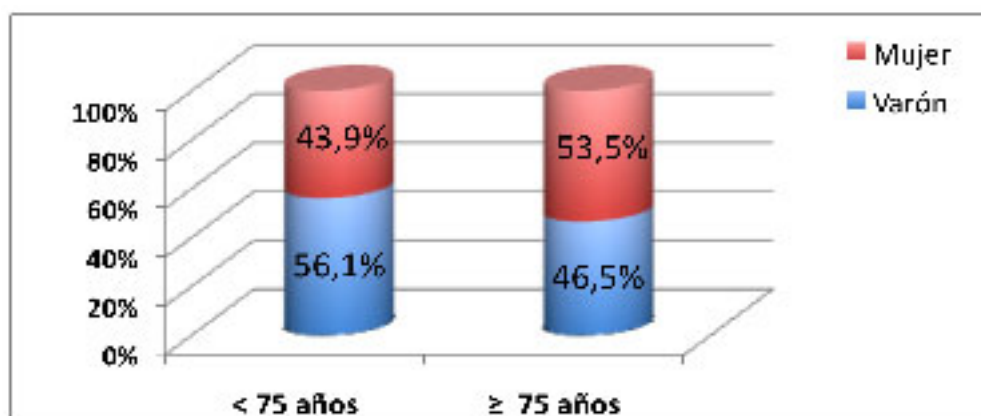
	<b>Mujeres (n=335)</b>	<b>Varones (n=353)</b>	<b>P</b>
<b>EFICACIA:</b>	11 (3,3%)	12 (3,4%)	0,951
<b>Ictus isquémico</b>	2 p (0,6%)	5 p (1,4%)	0,290
<b>Ictus hemorrágico</b>	1 p (0,3%)	2 p (0,6%)	0,599
<b>Ictus/embolismo sistémico</b>	4 p (1,2%)	7 p (2%)	0,419
<b>IAM no fatal</b>	3 p (0,9%)	2 p (0,6%)	0,604
<b>Mortalidad cardiovascular</b>	5 p (1,5%)	6 p (1,7%)	0,841
<b>SEGURIDAD</b>	10 (3%)	9 (2,6%)	0,712
<b>Hemorragia intracraneal</b>	1 p (0,3%)	5 p (1,4%)	0,118
<b>Combinado</b>	22 (6,7%)	20 (5,7%)	0,599
<b>Hemorragia digestiva</b>	4 (1,2%)	4 (1,1%)	0,937
<b>Hemorragia menor</b>	12 (3,6%)	23 (6,6%)	0,082
<b>Suspensión tratamiento</b>	55 (16,7%)	48 (13,8%)	0,283

**Tabla 57.** Eventos clínicos en el seguimiento según sexo

## 11.4 Análisis de subgrupos: según edad $\geq 75$ años

### 11.4.1. Características epidemiológicas y clínicas

Se incluyeron 346 pacientes con edad  $\geq 75$  años (lo que representa el 50,3% de la muestra); la edad media de este subgrupo era de  $79,9 \pm 3,7$  años. De éstos, 139 p reciben NACO (40,2%), 207 p reciben acenocumarol (59,8%). Al compararlo con el grupo de edad  $< 75$  años, no se observaron diferencias significativas en cuanto al tratamiento asignado: 139 p  $\geq 75$  años reciben NACO (51,5%) vs 131 p  $< 75$  años (48,5%),  $p=0,616$ . Se encontraron significativamente más mujeres en el grupo de edad  $\geq 75$  años (*figura 33*): 161 varones (46,5%), 185 mujeres (53,5%),  $p=0,012$ .



**Figura 33.** Distribución de los pacientes según edad y sexo

En cuanto a las características clínicas (*tabla 58*), destacan la mayor frecuencia de antecedentes de insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal y anemia de forma significativa en el grupo de edad  $\geq 75$  años. Las puntuaciones de riesgo embólico y hemorrágico también fueron significativamente más altas en este grupo (*tabla 59*).

	<b>≥ 75 años (n=346)</b>	<b>&lt; 75 años (n=342)</b>	<b>P</b>
<b>NACO</b>	139 p (51,5%)	131 p (48,5%)	0,616
<b>Mujeres</b>	<b>185 p (53,5%)</b>	<b>150 p (43,9%)</b>	<b>0,012</b>
<b>Hipertensión arterial</b>	299 p (86,4%)	294 p (86%)	0,864
<b>Diabetes mellitus</b>	96 p (26,9%)	92 p (27,7%)	0,804
<b>C. isquémica</b>	70 p (20,2%)	62 p (18,1%)	0,484
<b>Enfermedad vascular</b>	74 p (21,4%)	64 p (18,7%)	0,381
<b>ACV previo</b>	48 p (13,9%)	37 p (10,8%)	0,224
<b>Insuficiencia cardíaca</b>	<b>84 p (24,3%)</b>	<b>62 p (18,1%)</b>	<b>0,049</b>
<b>Insuficiencia renal</b>	<b>110 (32,4%)</b>	<b>57 p (17,4%)</b>	<b>&lt;0,001</b>
<b>Anemia</b>	<b>95 p (31%)</b>	<b>63 p (20,9%)</b>	<b>0,005</b>

**Tabla 58.** Características clínicas según edad

	<b>≥ 75 años (n=346)</b>	<b>&lt; 75 años (n=342)</b>	<b>P</b>
<b>CHADS<sub>2</sub> medio</b>	<b>2,6 ± 0,9</b>	<b>1,6 ± 0,9</b>	<b>&lt;0,001</b>
<b>CHADS<sub>2</sub> &gt; 2</b>	<b>162 p (46,8%)</b>	<b>51 p (14,9%)</b>	<b>&lt;0,001</b>
<b>CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc medio</b>	<b>4,4 ± 1,3</b>	<b>2,9 ± 1,2</b>	<b>&lt;0,001</b>
<b>CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc &gt; 2</b>	<b>330 p (95,4%)</b>	<b>209 p (61,1%)</b>	<b>&lt;0,001</b>
<b>HASBLED</b>	<b>1,4 ± 0,6</b>	<b>1,1 ± 0,7</b>	<b>&lt;0,001</b>

**Tabla 59.** Escalas de riesgo embólico y hemorrágico según edad.

Desde el punto de vista del ecocardiograma, los pacientes con edad  $\geq 75$  años tenían con mayor frecuencia valvulopatía de grado  $\geq$  moderado: 91 p (26,9%) vs 54 p (16,1%),  $p=0,001$ . No se hallaron diferencias respecto al tamaño de la AI ( $44,7 \pm 6$  mm vs  $44,9 \pm 5,8$ ,  $p=0,7$ ) (tabla 60).

	≥ 75 años (n=346)	< 75 años (n=342)	P
<b>Valvulopatía ≥ moderada</b>	<b>91 p (26,9%)</b>	<b>54 p (16,1%)</b>	<b>0,001</b>
<b>AI ≥ 50 mm</b>	67 p (20,1%)	72 p (21,9%)	0,564
<b>FEVI ≤ 40%</b>	13 p (3,9%)	16 p (4,7%)	0,575

**Tabla 60.** Características ecocardiográficas según edad

#### 11.4.2. Eventos clínicos durante el seguimiento

No se encontraron diferencias en el tiempo de seguimiento medio  $15,8 \pm 10,1$  en el grupo de edad  $\geq 75$  años vs  $17,1 \pm 10,3$ ,  $p=0,122$ . En el grupo de pacientes en tratamiento con acenocumarol, no se observaron diferencias en cuanto a la presencia de mal control de INR: 39 p en el grupo de edad  $\geq 75$  años (19,4%) vs 36 p (17,6%),  $p=0,633$ .

Al analizar los eventos durante el seguimiento (*tabla 61*), no se registraron diferencias significativas en la *variable de eficacia*: 13 eventos en el grupo de edad  $\geq 75$  años (3,8%) vs 10 eventos (2,9%),  $p=0,511$ . En cuanto a la *variable de seguridad* se observa una tendencia a mayor riesgo hemorrágico en el grupo de edad  $\geq 75$  años, aunque sin alcanzar significación estadística: 13 eventos (3,8%) vs 6 eventos (1,8%),  $p=0,099$ ; igual sucede con la presencia de *hemorragia intracraneal*, que tiende a ser más frecuente en mayores de 75 años, aunque sin alcanzar significación estadística (1,5% vs 0,3%,  $p=0,099$ ). No hubo diferencias significativas en la presencia de *hemorragia digestiva*: 4 eventos en el grupo de edad  $\geq 75$  años (1,2%) vs 4 eventos (1,2%),  $p=0,990$ , o de *hemorragia menor*: 15 eventos en el grupo de edad  $\geq 75$  años (4,4%) vs 20 eventos (5,9%),  $p=0,400$ . *Suspendieron el tratamiento* 49 pacientes en el grupo de edad  $\geq 75$  años (14,5%) vs 54 p (15,8%),  $p=0,638$ .

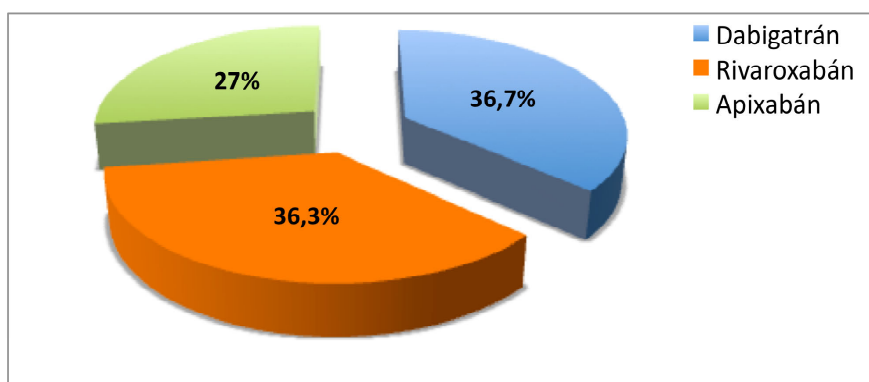
<b>EVENTOS</b>	<b>≥ 75 años (n=346)</b>	<b>&lt; 75 años (n=342)</b>	<b>P</b>
<b>Eficacia</b>	13 p (3,8%)	10 p (2,9%)	0,511
<b>Ictus isquémico</b>	4 p (1,2%)	3 p (0,9%)	0,695
<b>Ictus hemorrágico</b>	2 p (0,6%)	1 p (0,3%)	0,558
<b>Ictus/embolismo sistémico</b>	6 p (1,8%)	5 p (1,5%)	0,750
<b>IAM no fatal</b>	2 p (0,6%)	3 p (0,9%)	0,661
<b>Mortalidad cardiovascular</b>	8 p (2,4%)	3 p (0,9%)	0,125
<b>Seguridad</b>	13 p (3,8%)	6 p (1,8%)	<b>0,099</b>
<b>Hemorragia intracraneal</b>	5 p (1,5%)	1 p (0,3%)	<b>0,099</b>
<b>Combinado</b>	26 p (7,7%)	16 p (4,7%)	0,105
<b>Hemorragia digestiva</b>	4 p (1,2%)	4 p (1,2%)	0,990
<b>Hemorragia menor</b>	15 p (4,4%)	20 p (5,9%)	0,400
<b>Suspensión tratamiento</b>	49 p (14,5%)	54 p (15,8%)	0,638

**Tabla 61.** Eventos clínicos en el seguimiento según edad

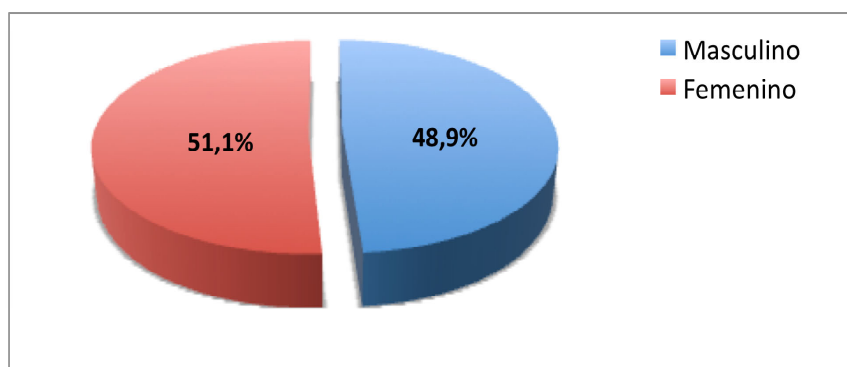
## 11.5 Análisis de subgrupos: pacientes en tratamiento con nuevos anticoagulantes orales

### 11.5.1 Características epidemiológicas y clínicas

Se analizaron un total de 270 pacientes que recibían tratamiento con nuevos anticoagulantes orales: 99 dabigatrán (36,7%), 98 rivaroxabán (36,3%), 73 apixabán (27%) (figura 34). Tenían una edad media de  $73,9 \pm 8,3$  (edad mínima 45 – máxima 91 años); el 27% (73 pacientes) tenían  $\geq 80$  años. Se observó un ligero predominio de mujeres (51,1% vs 48,9%) (figura 35).



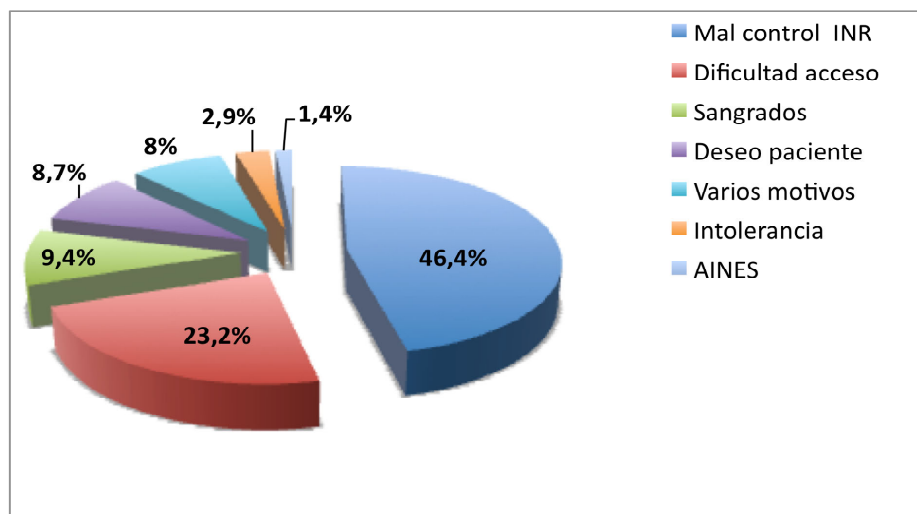
**Figura 34.** Pacientes en tratamiento con NACO



**Figura 35.** Distribución por sexo de pacientes en tratamiento con NACO

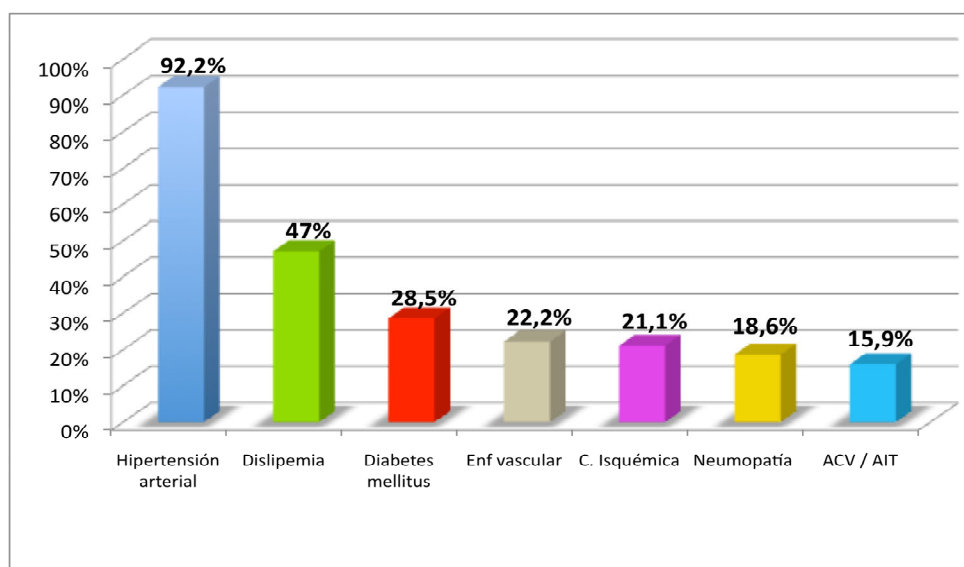
De estos 270 pacientes, 138 habían recibido tratamiento previo con acenocumarol (52,7%). Entre los motivos por los que se suspendió dicho tratamiento encontramos el mal control INR (64 p - 46,4%), dificultad para acudir a controles periódicos (32 p - 23,2%), tendencia a los sangrados (13 p - 9,4%), deseo del paciente o

familiares (12 p - 8,7%), intolerancia (4 p - 2,9%), consumo habitual de AINES (2 p - 1,4%), combinación de varios de estos motivos (11 p - 8%) (figura 36).



**Figura 36.** Razón por la que se suspende acenocumarol

En cuanto a los factores de riesgo cardiovascular, destacar que el 92,2% tenían antecedentes de hipertensión arterial, 47% dislipemia, 28,5% diabetes mellitus, enfermedad vascular 22,2%, c. isquémica 21,1% (angor estable en 35 p – 61,4%, SCA en 22 p 38,6%), neumopatía 18,6%, ACV / AIT previo 15,9% (figura 37). No se observaron diferencias en las características epidemiológicas ni clínicas según el tipo de NACO recibido se muestra (tabla 62). Tampoco había diferencias en la puntuación de riesgo embólico y hemorrágico (tabla 63).



**Figura 37.** Comorbilidad de los pacientes en tratamiento con NACO

	<b>Dabigatrán (n=99)</b>	<b>Rivaroxabán (n=98)</b>	<b>Apixabán (n=73)</b>	<b>P</b>
<b>Edad media</b>	72,9 ± 8,2	74,9 ± 8,1	73,8 ± 8,6	0,224
<b>Sexo femenino</b>	52 p (52,5%)	44 p (55,1%)	32 p (43,8%)	0,325
<b>Hipertensión arterial</b>	89 p (89,9%)	90 p (91,8%)	70 p (95,9%)	0,344
<b>Diabetes mellitus</b>	25 p (25,3%)	29 p (29,6%)	23 p (31,5%)	0,640
<b>Cardiopatía isquémica</b>	16 p (16,2%)	20 p (20,4%)	21 p (28,8%)	0,132
<b>Enfermedad vascular</b>	17 p (17,2%)	21 p (21,4%)	22 p (30,1%)	0,126
<b>Insuficiencia cardíaca</b>	31 p (31,3%)	34 p (34,7%)	17 p (23,3%)	0,267
<b>ACV/AIT previo</b>	15 p (15,2%)	17 p (17,3%)	11 p (15,1%)	0,890
<b>Anemia</b>	16 p (24,2%)	17 p (23,9%)	20 p (32,8%)	0,442
<b>Insuficiencia renal</b>	15 p (16,3%)	18 p (18,6%)	16 p (22,2%)	0,627
<b>Valvulopatía ≥ moderada</b>	20 p (21,3%)	19 p (19,6%)	12 p (16,9%)	0,781

**Tabla 62.** Características epidemiológicas y clínicas según el tipo de NACO

La FA era paroxística en 73 pacientes (27.2%), persistente en 42 p (15.7%) y permanente en 153 p (57.1%). En cuanto al tratamiento concomitante, destacar que 56 p recibían antidepresivos (23,7%) y 16 p (6%) tenían también antiagregantes plaquetarios (*figura 38*).

	<b>Dabigatrán (n=99)</b>	<b>Rivaroxabán (n=98)</b>	<b>Apixabán (n=73)</b>	<b>P</b>
<b>CHADS<sub>2</sub> medio</b>	2,2 ± 1,2	2,4 ± 1,1	2,3 ± 1,1	0,524
<b>CHADS<sub>2</sub> &gt; 2</b>	38 p (38,4%)	45 p (45,9%)	26 p (35,6%)	0,350
<b>CHA2DS2VASc medio</b>	3,7 ± 1,7	4,1 ± 1,3	3,9 ± 1,5	0,278
<b>CHA2DS2VASc &gt; 2</b>	78 p (78,8%)	86 p (87,8%)	62 p (84,9%)	0,222
<b>HASBLED</b>	1,3 ± 0,7	1,4 ± 0,7	1,3 ± 0,7	0,223

**Tabla 63.** Escalas de riesgo embólico y hemorrágico según el tipo de NACO

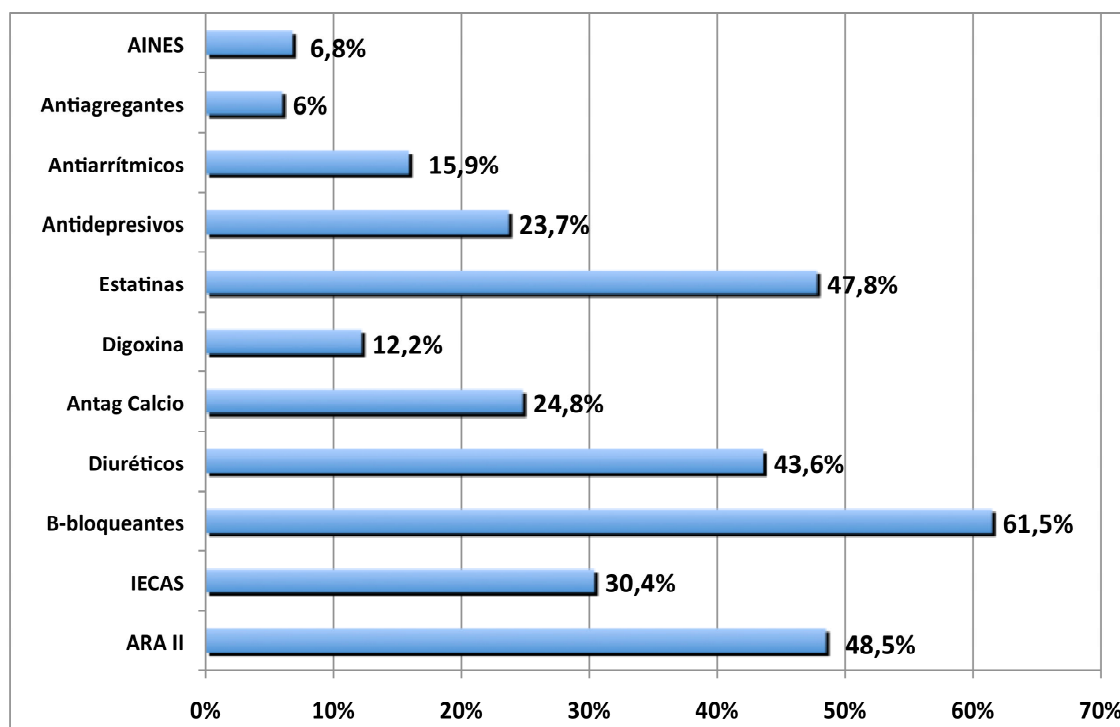


Figura 38. Tratamiento concomitante

### 11.5.2 Eventos clínicos durante el seguimiento

No se observaron diferencias significativas en los eventos de eficacia y seguridad en el seguimiento entre los distintos tipos de NACO. En el grupo de dabigatrán, destacar que la mayor frecuencia de suspensión del tratamiento fue debido a dispepsia.

	Dabigatrán (n=99)	Rivaroxabán (n=98)	Apixabán (n=73)	P
<b>Eficacia</b>	2 p (2%)	5 p (5%)	4 p (5,5%)	0,435
<b>Seguridad</b>	0 p (0%)	2 p (2%)	0 p (0%)	0,172
<b>Combinado</b>	2 p (2%)	7 p (7,1%)	4 p (5,5%)	0,239
<b>Hemorragia digestiva</b>	2 p (2%)	1 p (1%)	0 p (0%)	0,451
<b>Hemorragia menor</b>	3 p (3,1%)	3 p (3,1%)	5 p (6,8%)	0,378
<b>Suspensión del tto</b>	11 p (11,3%)	4 p (4,1%)	6 p (8,2%)	0,167

Tabla 64. Eventos clínicos según el tipo de NACO

## 11.6 Análisis multivariante

### 11.6.1. Predictores del objetivo primario de eficacia

En el total de la población con FA no valvular que recibía tratamiento anticoagulante, resultaron predictores independientes del objetivo primario de eficacia (compuesto de ictus / embolismo sistémico / IAM no fatal / mortalidad cardiovascular), la presencia de anemia en la analítica basal, la insuficiencia renal y la puntuación CHADS<sub>2</sub> ≥ 2.

	<b>HR IC 95%</b>	<b>P</b>
<b>Anemia</b>	3,273 (1,305-8,207)	0,011
<b>Insuficiencia renal</b>	2,853 (1,014-8,025)	0,047
<b>CHADS<sub>2</sub> ≥ 2</b>	6,533 (1,235-34,577)	0,027

**Tabla 65.** Predictores de MACE en el total de la población

En el grupo de pacientes que recibe acenocumarol, fueron predictores de eventos el sexo masculino y el mal control de INR.

	<b>HR IC 95%</b>	<b>P</b>
<b>Sexo femenino</b>	0,217 (0,047-0,999)	0,050
<b>Mal control INR</b>	3,945 (1,246-12,486)	0,020

**Tabla 66.** Predictores de MACE en el grupo de acenocumarol

En el grupo tratado con NACO, los predictores de eventos fueron la insuficiencia renal y la valvulopatía ≥ moderada en el ecocardiograma.

	<b>HR IC 95%</b>	<b>P</b>
<b>Valvulopatía ≥ moderada</b>	4,367 (1,280-14,897)	0,019
<b>Insuficiencia renal</b>	8,602 (1,933-38,286)	0,005

**Tabla 67.** Predictores de MACE en el grupo de NACO

Al analizar los componentes del objetivo primario de eficacia de modo individual, se resultó predictor independiente de ictus /embolismo sistémico la puntuación CHADS<sub>2</sub> ≥ 2, y como predictor de mortalidad cardiovascular la anemia y la edad 75 años.

	<b>HR IC 95%</b>	<b>P</b>
<b>CHADS<sub>2</sub> ≥ 2</b>	7,489 (1,043-53,787)	0,045

**Tabla 68.** Predictores de ictus y embolismo sistémico en el total de la población

	<b>HR IC 95%</b>	<b>P</b>
<b>Anemia</b>	5,58 (1,337-23,095)	0,018
<b>Edad ≥ 75 años</b>	20,271 (1,229-334,444)	0,035

**Tabla 69.** Predictores de mortalidad cardiovascular en el total de la población

### 11.6.2. Predictores independientes de hemorragia mayor

En el total de la población, fueron predictores independientes de hemorragia mayor la utilización de acenocumarol, la presencia de anemia y la puntuación HASBLED.

	<b>HR IC 95%</b>	<b>P</b>
<b>Sintrom vs NACO</b>	9,062 (1,132-72,537)	0,038
<b>Anemia</b>	5,137 (1,929-13,685)	0,001
<b>HASBLED</b>	7,564 (2,280-25,096)	0,001

**Tabla 70.** Predictores de hemorragia mayor en el total de la población

En el grupo de pacientes que toma acenocumarol, la edad  $\geq 75$  años y la puntuación HASBLED.

	<b>HR IC 95%</b>	<b>P</b>
<b>Edad <math>\geq 75</math> años</b>	3,355 (1,005-11,197)	0,049
<b>HASBLED</b>	2,486 (1,051-5,880)	0,038

**Tabla 71.** Predictores de hemorragia mayor en el grupo de acenocumarol

En el grupo de pacientes que recibe NACO, no se obtuvieron predictores de eventos (sólo había 2 eventos).

### 11.6.3. Predictores independientes de eventos clínicos de eficacia y seguridad

En el total de la población con FA no valvular que recibía tratamiento anticoagulante, fueron predictores de eventos clínicos de eficacia y de seguridad la presencia de anemia en la analítica basal, la puntuación CHADS<sub>2</sub>  $\geq 2$  y la puntuación HASBLED.

	<b>HR IC 95%</b>	<b>P</b>
<b>Anemia</b>	3,459 (1,760-6,797)	<0,001
<b>HASBLED</b>	1,752 (1,011-3,036)	0,046
<b>CHADS<sub>2</sub> <math>\geq 2</math></b>	3,039 (0,962-9,607)	0,058

**Tabla 72.** Predictores de eventos de eficacia y de seguridad en el total de la población

En el grupo que recibe acenocumarol, la edad  $\geq 75$  años y la presencia de anemia fueron los predictores; la puntuación HASBLED mostró fuerte tendencia pero no alcanzó significación estadística.

	<b>HR IC 95%</b>	<b>P</b>
<b>Edad <math>\geq</math> 75 años</b>	3,866 (1,017-14,690)	0,047
<b>Anemia</b>	2,542 (1,175-5,497)	0,018
<b>HASBLED</b>	1,677 (0,973-2,889)	0,063

**Tabla 73.** Predictores de eventos de eficacia y de seguridad en el grupo de acenocumarol

En el grupo de pacientes que recibe NACO, fueron predictores de eventos de eficacia y de seguridad la presencia de anemia y la insuficiencia renal.

	<b>HR IC 95%</b>	<b>P</b>
<b>Anemia</b>	11,427 (1,943-67,202)	0,007
<b>Insuficiencia renal</b>	15,844 (1,871-134,164)	0,011

**Tabla 74.** Predictores de eventos de eficacia y de seguridad en el grupo de NACO

## 12. Discusión

### 12.1. Características epidemiológicas

La comarca de la Axarquía se compone de 31 municipios con una población total estimada de 202.210 habitantes. Por tanto, la prevalencia de FA no valvular en nuestra comarca en el período estudiado sería del **0,34%**. Este dato no es comparable con otros estudios ya que no se incluyen los pacientes que ya están recibiendo anticoagulación oral, aquellos que no cumplen criterios para anticoagulación, los que son atendidos en Atención Primaria, o los que están sin diagnosticar; tampoco se incluyen pacientes con FA valvular.

Los estudios realizados sobre población española muestran estimaciones variables sobre la prevalencia de FA, entre el 0,7% (estudio REGICOR<sup>16</sup> realizado en la provincia de Gerona, excluyendo a la población de más de 74 años) y el 8,5% (estudio PREV-ICTUS<sup>17</sup> que analizó exclusivamente a sujetos mayores de 60 años). Un estudio publicado en 2012, el estudio Val-FAAP<sup>103</sup>, cuyo objetivo era identificar las características de los pacientes con FA asistidos en consultas de Atención Primaria, muestra una prevalencia del 6,1%, oscilando desde el 0,27% en el rango de edad de 18-27 años, hasta el 17,5% en mayores de 80 años. En el 2014 se publicaron los datos del estudio OFRECE<sup>3</sup> que analizó la prevalencia de FA sobre población española de 40 ó más años, a partir de una aleatorización del cupo de pacientes asignado a médicos de Atención Primaria y coordinado por cardiólogos; mostró una prevalencia del 4,4%, aumentando al 17,7% en mayores de 80 años. Asimismo, hasta en un 10% de pacientes se diagnosticó una FA no conocida. En los estudios europeos también existe una amplia variabilidad, con una prevalencia en población general que se estima entre el 0,2 y el 1,2% y, para poblaciones mayores de 50 años, entre el 1,5 y el 5,5%<sup>155-157</sup>. Estas diferencias pueden justificarse por el análisis de poblaciones que no son estrictamente comparables (factores de riesgo, edad, sexo) así como por el método de diagnóstico de la FA<sup>1,2</sup>.

La edad media de nuestra población es de **73,6 años**, similar a la edad media observada en otros registros españoles como en el estudio FIATE<sup>109</sup> (74,1 años), estudio realizado entre Julio de 2010 y Febrero de 2011 para analizar las características de los pacientes y el abordaje terapéutico de la FA en Atención Primaria; en el estudio Val-

FAAP<sup>103</sup>, la edad media de los pacientes con FA fue de 71,9 años. En nuestro estudio, el 50,3% tiene  $\geq 75$  años, y el 24,1%  $\geq 80$  años, por lo que podemos afirmar que la mitad de los pacientes valorados en consulta de cardiología con diagnóstico de FA son pacientes de edad avanzada.

En 2013 se publicaron los datos del registro GARFIELD<sup>158</sup>, registro internacional realizado entre Diciembre de 2009 y Octubre de 2011, que incluyó a 10.614 pacientes con diagnóstico de novo de FA no valvular y  $\geq 1$  factor de riesgo embólico; la edad media de los pacientes en este registro fue de 70,2 años, y el 38,5% tenía  $\geq 75$  años.

Si comparamos estos datos con los obtenidos en los ensayos clínicos realizados con NACO, observamos que nuestros resultados son comparables, ya que en el estudio RELY<sup>116</sup> la edad media es de 71 años, en el ROCKET-AF<sup>117</sup> de 73 años, y de 70 años en el ARISTOTLE<sup>119</sup> (en este último estudio, el 31,1% tiene una edad  $\geq 75$  años) (*tabla 69*).

Del total de la muestra, el **48,7%** son **mujeres**, dato que asciende a **53,5%** en el grupo de edad  $\geq 75$  años (*figura 33*), lo que concuerda con otros registros europeos en los que se documenta ligera superioridad de la prevalencia e incidencia de la arritmia en varones respecto a las mujeres, siendo estas diferencias cada vez menores con la edad y en términos relativos llegarían a igualarse en la población de más de 75 años dada la mayor supervivencia del género femenino<sup>1,2,155-157</sup>. En el estudio OFRECE<sup>3</sup>, no se encontraron diferencias en la prevalencia total de FA según el sexo (el 52,4% eran mujeres), pero sí se encontró, al igual que en nuestro estudio, mayor prevalencia en varones las décadas inferiores a 80 años y predominio de mujeres en las superiores a 80 años; en el estudio FIATE<sup>109</sup> el 50,7% eran mujeres, y en el Val-FAAP<sup>103</sup> el 47,7%. En el registro GARFIELD<sup>158</sup>, el 43,2% eran mujeres. Sin embargo, en los ensayos clínicos realizados con NACO, la prevalencia de mujeres es inferior: en el estudio RELY<sup>116</sup> el porcentaje de mujeres fue del 36,4%, en el ROCKET-AF<sup>117</sup> de 39,7%, y de 35,3% en el ARISTOTLE<sup>119</sup>.

## 12.2. Características clínicas

En cuanto al perfil de riesgo de la población con FA, observamos una importante comorbilidad de nuestros pacientes, con una prevalencia de **hipertensión arterial** del **86,2%**, superior a lo observado en el estudio OFRECE<sup>3</sup> (76%), en el FIATE<sup>109</sup> (75,3%), y en el GARFIELD<sup>158</sup> (77,8%) e inferior al estudio Val-FAAP<sup>103</sup> (92,6%); el 78,8% de la población incluida en el RELY<sup>116</sup> presentó hipertensión arterial, el 90,5% en el ROCKET-AF<sup>117</sup> y el 87,4% en el ARISTOTLE<sup>119</sup>; la **diabetes mellitus** está presente en el **27,3%** de la población, cifra similar a la población del estudio FIATE<sup>109</sup> (27%), superior a la del OFRECE<sup>3</sup> (24,5%) y GARFIELD<sup>158</sup> (22,0%) e inferior al estudio Val-FAAP<sup>103</sup> (33,7%). En el RELY<sup>116</sup> la prevalencia de diabetes mellitus es del 23,3%, del 40% en el ROCKET-AF<sup>117</sup> y del 24,9% en el ARISTOTLE<sup>119</sup>.

En cuanto a los antecedentes de **cardiopatía isquémica** se recogieron en el **19,2%** de nuestra población, similar a lo observado en el Val-FAAP<sup>103</sup> (20,9%) y en el registro GARFIELD<sup>158</sup> (19,2%) y ligeramente superior al estudio OFRECE<sup>3</sup> (17,9%) y al estudio FIATE<sup>109</sup> (17,3%), con similar prevalencia de **insuficiencia cardíaca** en nuestra población (**21,2%**) con el estudio FIATE<sup>109</sup> (20,5%), Val-FAAP<sup>103</sup> (21,3%) y GARFIELD<sup>158</sup> (21,0%), e inferior respecto al estudio OFRECE<sup>3</sup> (29,4%); en el RELY<sup>116</sup> el 31,9% tenía insuficiencia cardíaca, en el ROCKET-AF<sup>117</sup> el 62,5% y el 35,5% en el ARISTOTLE<sup>119</sup>.

El **12,4%** de nuestra población tenía **antecedentes de ACV o AIT**, cifra inferior a la observada en el estudio OFRECE<sup>3</sup> (16,6%), en el estudio FIATE<sup>109</sup> (18,4%), o en el GARFIELD<sup>158</sup> (14,4%), y similar a la observada en el Val-FAAP<sup>103</sup> (11,1%). En el RELY<sup>116</sup> el 20% presentaba antecedentes de ACV o AIT, en el ROCKET-AF<sup>117</sup> el 54,8%, y el 19,5% en el ARISTOTLE<sup>119</sup>.

La **insuficiencia renal crónica** al menos moderada (definida como aclaramiento de creatinina < 60 ml/min) estaba presente en el 25,1% de la población de nuestro estudio; la prevalencia de IRC en el registro GARFIELD<sup>158</sup> fue de 13,4%.

	<b>Axarquía</b> (n=688)	<b>RELY</b> (n=18.113)	<b>ROCKET-AF</b> (n=14.264)	<b>ARISTOTLE</b> (n=18.201)	<b>GARFIELD</b> (n=10.614)
<b>Edad media (años)</b>	73,6	71	73	70	70,2
<b>Mujeres</b>	48,7%	36,4%	39,7%	35,3%	43,2%
<b>Hipertensión arterial</b>	86,2%	78,8%	90,5%	87,4%	77,8%
<b>Diabetes mellitus</b>	27,3%	23,3%	40,0%	24,9%	22,0%
<b>Insuficiencia cardíaca</b>	21,2%	31,9%	62,5%	35,5%	21,0%
<b>ACV / AIT previo</b>	12,4%	20%	54,8%	19,5%	14,4%

**Tabla 75.** Características clínicas de pacientes incluidos en los distintos estudios

### 12.3. Escalas de riesgo embólico y hemorrágico

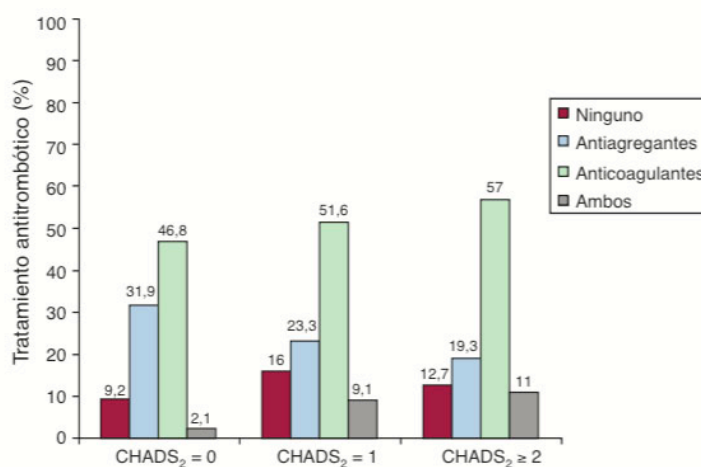
En nuestro estudio, la puntuación **CHADS<sub>2</sub> media** es de **2,1 ± 1,1**, y el 66,3% de los pacientes incluidos tiene un CHADS<sub>2</sub> ≥ 2; los resultados obtenidos en nuestra muestra concuerdan con la evidencia científica hasta el momento pues en el registro GARFIELD<sup>158</sup>, la puntuación CHADS<sub>2</sub> media fue de 1,9 ± 1,2, y el 57,2% de los pacientes tenía una puntuación ≥ 2. En el estudio RELY<sup>116</sup> y en el ARISTOTLE<sup>119</sup>, la puntuación CHADS<sub>2</sub> media fue también de 2,1 (además en el RELY<sup>116</sup> el 68,1% tiene un CHADS<sub>2</sub> ≥ 2), en el estudio ROCKET<sup>117</sup> el CHADS<sub>2</sub> medio es de 3,5.

De acuerdo con las últimas guías de la Sociedad Europea de Cardiología<sup>1,8</sup>, también valoramos el riesgo embólico de nuestros pacientes con la escala CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc, siendo la puntuación **CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc media** de nuestra población es de **3,6 ± 1,4**, y el 94,9% tiene un CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc ≥ 2; en el registro GARFIELD<sup>158</sup>, la puntuación CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc media fue de 3,2 ± 1,6 y el 84,4% de los pacientes tenía una puntuación ≥ 2. La puntuación **HASBLED media** de nuestra muestra es de **1,3 ± 0,7**.

	<b>Axarquía</b> (n=688)	<b>RELY</b> (n=18.113)	<b>ROCKET-AF</b> (n=14.264)	<b>ARISTOTLE</b> (n=18.201)	<b>GARFIELD</b> (n=10614)
<b>CHADS<sub>2</sub> medio</b>	2,1 ± 1,1	2,1 ± 1,1	3,5 ± 0,9	2,1 ± 1,1	1,9 ± 1,2

**Tabla 76.** Escala de riesgo embólico en los distintos estudios

En el estudio Val-FAAP<sup>103</sup>, a pesar de que el 67,4% de las personas tenían una puntuación en la escala de CHADS<sub>2</sub> ≥ 2, con indicación de anticoagulación oral (ACO) según las guías, poco más de la mitad (57,0%) recibía ACO, y un 19,3% tomaba antiagregantes plaquetarios; sin embargo, también se observa que el 46,8% de los pacientes con una puntuación CHADS<sub>2</sub> = 0 usaba ACO (*figura 39*).

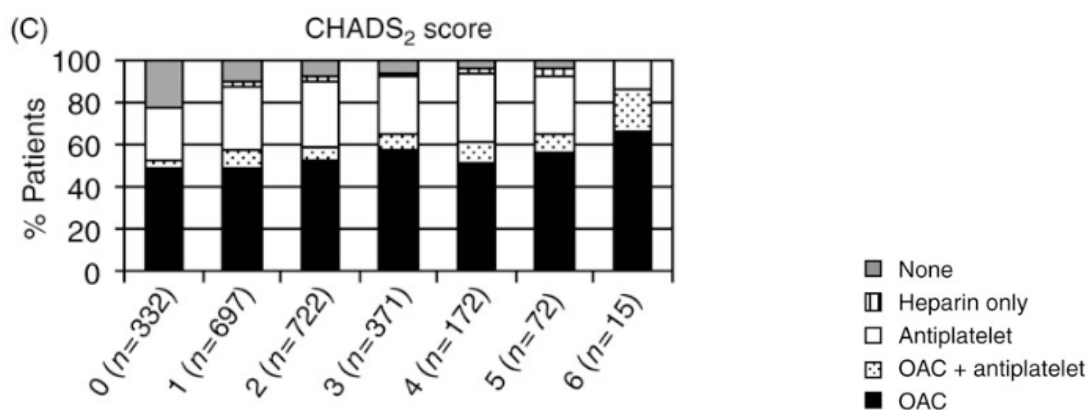


**Figura 39.** Tratamiento antitrombótico según la puntuación en la escala CHADS<sub>2</sub> en el estudio Val-FAAP<sup>103</sup>

En el registro GARFIELD<sup>158</sup> se observa que el 38,0% de los pacientes con CHADS<sub>2</sub> ≥ 2 no recibe tratamiento anticoagulante, mientras que el 42,5% con puntuación = 0 sí lo recibe. Datos similares se obtienen al aplicar la escala CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc: el 40,7% con puntuación ≥ 2 no toma anticoagulantes, mientras que el 38,7% con puntuación = 0 sí lo toma.

En el estudio PREFER in AF<sup>159</sup> se analiza el manejo de la FA en siete países europeos, incluida España, entre enero 2012 y enero de 2013; se aprecia que el 85,6% de los pacientes con  $CHA_2DS_2VASc \geq 2$  reciben anticoagulación oral, pero también se observa que el 62,5% de los que tienen  $CHA_2DS_2VASc$  de 0 también toman anticoagulantes orales.

En el Registro Europeo de Fibrilación Auricular (EORP-AF)<sup>160</sup>, Lip et al estudian el manejo antitrombótico de la FA en el “mundo real”; incluyen un total de 3.119 pacientes de 9 países europeos, entre febrero 2012 y marzo 2013, y demuestran que el 83,7% de los pacientes con  $CHA_2DS_2VASc \geq 2$  reciben tratamiento antitrombótico, de los cuales el 70,9% recibe anticoagulación oral. Este dato refleja una clara mejoría con respecto a los datos del *Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation* del 2006<sup>161</sup>, con un incremento del empleo de anticoagulantes orales entre cardiólogos (figura 40).



**Figura 40.** Prescripción de tratamiento antitrombótico según puntuación  $CHADS_2$  en el Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation<sup>161</sup>

Todos estos datos muestran que, a la hora de indicar un tratamiento anticoagulante, la adherencia a las guías de práctica clínica, en la práctica real, es baja. Existe un uso excesivo en pacientes de bajo riesgo, y una infrautilización en aquellos de riesgo-moderado alto.

En nuestro estudio, el 100% de los pacientes reciben anticoagulación oral ya que es uno de los criterios de inclusión, por lo que no podemos valorar aquellos pacientes que, teniendo indicación de anticoagulación oral según las escalas de riesgo, no la

reciben; en nuestra casuística, encontramos pacientes que reciben anticoagulación oral a pesar de tener una puntuación CHADS<sub>2</sub> = 0 en el 3,5% de la población (24 p), y CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc = 0 en el 0,4% (3 p). Estos resultados reflejan que los pacientes de bajo riesgo reciben tratamiento anticoagulante en muy bajo porcentaje, de acuerdo con lo que recomiendan las guías.

#### 12.4. Acenocumarol versus NACO

La utilización del tratamiento anticoagulante en los pacientes con FA ha mejorado en los últimos años, lo que se ha documentado en amplios registros de ámbito europeo y español<sup>3,158-161</sup>; pero, a pesar de esta tendencia positiva, aún hay margen de mejora. También nos ayudan a reflexionar sobre qué es lo más importante en la terapia antitrombótica. Está claro que su correcta indicación es fundamental, pero nunca hay que olvidar la importancia del adecuado control del INR de nuestros pacientes, ya que una complicación hemorrágica grave puede ser mortal. La efectividad de la anticoagulación está íntimamente ligada a la estabilidad del INR, manteniendo el rango apropiado durante el mayor tiempo posible. Por tanto, si el control no es aceptable debe intentarse mejorar interviniendo sobre los aspectos que sean modificables: problemas de adherencia o mala cumplimentación, interacciones farmacológicas o con la alimentación, comorbilidades y sus reagudizaciones que pueden influir en el control, ... Pero, la mayoría de las veces, no se actúa en consecuencia con todas las medidas al alcance, y nos limitamos a repetir controles de INR y modificar la dosis del anticoagulante en un intento de mejorar los resultados, algo que se consigue en casos aislados, pero que no ha mejorado globalmente en los últimos años. Peor todavía, existe una gran tolerancia frente al mal control de la anticoagulación, especialmente cuando el valor es < 2 (ausencia de coagulación efectiva) y el paciente permanece asintomático<sup>162,163</sup>.

El papel de la Atención Primaria para identificar aquellos pacientes con deficiente control de la anticoagulación con los AVK es fundamental. Aún así, sabemos que hay factores que no pueden ser modificados (inherentes al fármaco, al paciente o al entorno), y éstos son los que explican que un 30-40% de los pacientes no alcancen un nivel óptimo de anticoagulación, a pesar de un cumplimiento y seguimiento adecuados. En estos casos, habría que plantearse la utilización de los nuevos anticoagulantes orales,

fármacos mucho más seguros en cuanto a complicaciones hemorrágicas que no precisan ajuste de dosis que están claramente infrautilizados en la actualidad<sup>162,163</sup>.

En el Registro Europeo de Fibrilación Auricular (EORP-AF)<sup>160</sup>, cuando se utilizan anticoagulantes orales, el 72,2% recibe antagonistas de la vitamina K, y el 7,7% nuevos anticoagulantes orales; los NACO se prescriben sobretudo en pacientes con antecedentes de ACV o AIT así como en aquellos con estrategia de control de ritmo. Justifican esta baja cifra de utilización de NACO pues no todos los nuevos anticoagulantes orales estaban disponibles en los países que participaron en el estudio en el momento de la recolección de datos. En el registro GARFIELD<sup>158</sup>, reciben NACO el 4,5% de la población.

El porcentaje de empleo de NACO en nuestra población es más elevado, representando el **39,2%** del total de pacientes que inician un tratamiento anticoagulante oral entre Noviembre de 2011 y Noviembre de 2014. De ellos, el **52,7%** habían tomado previamente acenocumarol pero lo habían interrumpido por algún motivo (*figura 39*). De los 18.113 pacientes incluidos en el RELY<sup>116</sup>, el 50% había recibido previamente antagonistas de la vitamina K, el 62,4% de los incluidos en el ROCKET-AF<sup>117</sup> y el 57% de los incluidos en el ARISTOTLE<sup>119</sup>.

En cuanto a la calidad del control del INR, en nuestra población de pacientes que reciben acenocumarol, el INR está en rango terapéutico en el **62,5%** (datos disponibles de 376 p, en 42 pacientes fue imposible obtener 3 determinaciones consecutivas de INR – 10%). Se define buen control del INR, según consenso europeo<sup>1</sup>, como tiempo en rango/intervalo terapéutico (TIT) > 70%. En nuestro estudio consideramos mal control cuando 2 de 3 determinaciones consecutivas del INR se encuentran fuera de rango o bien cuando una determinación del INR era > 5. Si comparamos nuestros resultados con los datos disponibles en la literatura, observamos que el control de nuestros pacientes, a pesar de ser similar a lo observado en el contexto de la “situación ideal” de un ensayos clínicos (en el estudio RELY<sup>116</sup>, el INR estaba en rango en el 64%, en el ARISTOTLE<sup>119</sup> el 62,2%, en el ROCKET-AF<sup>117</sup> el 55%), es mejorable pues está alejado de la definición de buen control. Si hubiéramos definido mal control con una determinación de INR > 4, cifra a partir de la cual, de acuerdo con el esquema de Hylek<sup>37</sup>, aumenta exponencialmente el riesgo hemorrágico, o por debajo de 2, el porcentaje de pacientes mal controlados hubiera sido aún mayor.

Revisando los datos disponibles en la literatura, encontramos que en el estudio FIATE<sup>109</sup>, de los pacientes con tratamiento anticoagulante oral, el 66% tenía su último INR en rango terapéutico, cifra que descendía al 33% al considerar los 3 últimos INR ( $p < 0,001$ ). El seguimiento era principalmente realizado en Atención Primaria (72%), aunque el grado de control de INR no mostró diferencias significativas según el lugar donde se realizaba. En el estudio PREFER in AF<sup>159</sup>, destaca que sólo el 35% de los pacientes tratados con acenocumarol presentaban sus últimos tres controles dentro de rango terapéutico, lo que supone un alto riesgo añadido de complicaciones hemorrágicas o trombóticas.

Datos aún no publicados de 3 registros retrospectivos en pacientes con FA realizados en España, muestran un control de la anticoagulación similar a nuestro resultado:

➔ estudio ANFAGAL<sup>164</sup> (Anticoagulación en pacientes con Fibrilación Auricular en el ámbito de atención primaria de Galicia, incluyó 511 pacientes con FA no valvular atendidos en asistencia primaria): el 41,5% de los pacientes presentó menos del 60% de los controles en rango terapéutico;

➔ estudio CALIFA<sup>165</sup> (estudio de ámbito nacional que incluyó a 1.542 pacientes con FA crónica, en seguimiento por cardiólogos): se consiguió un control adecuado de la anticoagulación en el 60% de los casos;

➔ estudio PAULA<sup>166</sup> (estudio de ámbito nacional, que incluyó 1.524 pacientes con FA no valvular asistidos en atención primaria), anticoagulación en rango terapéutico el 60% del tiempo de seguimiento.

	% INR en rango (TIT)
<b>Axarquía (n=688)</b>	62,5%
<b>RELY (n=18.113)</b>	64%
<b>ROCKET-AF (n=14.264)</b>	55%
<b>ARISTOTLE (18.201)</b>	62,2%
<b>FIATE (n=2070)</b>	66% → 33%
<b>PREFER in AF</b>	35%

**Tabla 77.** Tiempo en rango terapéutico de los pacientes incluidos en distintos estudios

En nuestra población, los pacientes que reciben nuevos anticoagulantes orales tienen un riesgo embólico superior comparados con aquellos que toman acenocumarol, con más frecuencia de hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca y antecedentes de ACV / AIT (*tabla 38*). De hecho, la puntuación en la escala CHADS<sub>2</sub> y CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc de los pacientes que reciben NACO es superior a la de aquellos que toman acenocumarol (CHADS<sub>2</sub>:  $1,9 \pm 1,0$  vs  $2,3 \pm 1,1$  –  $p < 0,001$  –; CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc:  $3,5 \pm 1,3$  vs  $3,9 \pm 1,5$  –  $p < 0,001$  –). Esto no ocurre en los ensayos clínicos en los que se comparan NACO con warfarina (RELY<sup>116</sup>, ROCKET-AF<sup>117</sup>, ARISTOTLE<sup>119</sup>), en los que ambos grupos de pacientes tienen un riesgo embólico y unas características basales similares.

En lo relacionado a los parámetros analíticos, en el 96,8% de los casos se contaba con una determinación analítica reciente, y observamos que la insuficiencia renal crónica (IRC) es más frecuente en el grupo que recibe acenocumarol ( $p = 0,003$ ), lo cual es coherente dado que sabemos que hay que tener precaución en la utilización de NACO en este grupo de pacientes, de hecho están contraindicados en situaciones de aclaramiento renal  $< 30$  ml/min (dabigatrán) o  $< 15$  ml/min (rivaroxabán y apixabán). No había diferencias en cuanto a la presencia de anemia en la analítica basal (*tabla 39*).

En cuanto a los parámetros ecocardiográficos, se realizó un ecocardiograma transtorácico en el 97,8% de la población. No se encontraron diferencias en el tamaño de la aurícula izquierda. Sí se observó mayor frecuencia de valvulopatía de carácter leve en el grupo que recibe NACO ( $p = 0,013$ ), así como mayor tendencia a utilizar NACO en pacientes portadores de prótesis biológicas ( $p = 0,058$ ) (*tabla 40*).

## 12.5. Eventos clínicos durante el seguimiento

El seguimiento medio fue significativamente más largo en el grupo de pacientes que recibe acenocumarol ( $18 \pm 10,6$  meses vs  $13,8 \pm 9,2$ ,  $p < 0,001$ ), lo cual puede explicarse por el empleo progresivo de los diferentes NACO en función de su aprobación por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA): dabigatrán fue autorizado en Agosto 2011 y comercializado en España en Noviembre 2011; rivaroxabán fue autorizado en Enero 2012 y comercializado en Julio 2012; por último, apixabán fue autorizado en Septiembre 2012 y comercializado en Junio 2013). Asimismo, al ser fármacos de reciente comercialización con un precio superior a la alternativa terapéutica existente, su

utilización viene limitada por unas recomendaciones precisas establecidas por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios<sup>128</sup>.

En el seguimiento de nuestros pacientes, no observamos diferencias significativas en la frecuencia de eventos del objetivo primario de eficacia entre ambos tratamientos. Este objetivo incluye ictus isquémico/hemorrágico, embolismo sistémico, IAM no fatal y mortalidad de causa cardiovascular; ocurrió en el 2,9% en el grupo de acenocumarol, y 4,1% en el grupo de NACO ( $p=0,413$ ).

La **tasa de ictus /embolismo sistémico** fue de **1,45%/año** en el grupo de acenocumarol, cifra inferior a la observada en los distintos ensayos clínicos; la tasa fue de **1,28%/año** en el grupo de NACO, dato similar a lo obtenido con dabigatrán 150mg o con apixabán (*tabla 69*).

La **tasa de ictus hemorrágico** en nuestro estudio es de **0,42%/año** en el grupo de acenocumarol, cifra similar a la observada en los estudios; la tasa en el grupo de NACO fue de **0,34%/año** en el grupo de NACO, superior a la observada en los estudios.

La **tasa de IAM no fatal** fue de **0,42%/año** en el grupo de acenocumarol y de **0,94%/año** en el grupo de NACO. La mayor frecuencia de síndromes coronarios agudos en el grupo de NACO podría explicarse por la mayor comorbilidad de estos pacientes, aún así, las diferencias no son significativas.

La **tasa de mortalidad cardiovascular** fue de **1,28%/año** en el grupo de acenocumarol y de **1,62%/año** en el grupo de NACO.

En la variable de seguridad, los NACO fueron significativamente superiores al acenocumarol: la **tasa de hemorragia mayor** fue del **3,51%/año** en el grupo de acenocumarol, ligeramente superior a la observada en los ensayos clínicos; en el grupo de NACO, la tasa fue de **0,6%/año**, muy inferior a la observada en los ensayos.

La **tasa de hemorragia intracraneal** fue de **1,02%/año** en el grupo de acenocumarol, superior a lo observado en los ensayos clínicos, y de **0,34%/año** en el grupo de NACO, cifra similar a la tasa obtenida con dabigatrán 150mg o apixabán, superior a la tasa de dabigatrán 110mg (0,23%/año) pero inferior a la tasa de rivaroxabán (0,5%/año).

	AXARQUÍA	RELY (110mg; 150mg)	ROCKET-AF	ARISTOTLE
<b>Ictus/embolismo sistémico</b>				
Acenocumarol / Warfarina	1,45%/año	1,69%/año	2,2%/año	1,60%/año
NACO	1,28%/año	1,53%/año; 1,11%/año	1,7%/año	1,27%/año
<b>ACV hemorrágico</b>				
Acenocumarol / Warfarina	0,42%/año	0,38%/año	0,44%/año	0,47%/año
NACO	0,34%/año	0,12%/año; 0,10%/año	0,26%/año	0,24%/año
<b>IAM</b>				
Acenocumarol / Warfarina	0,42%/año	0,53%/año	1,1%/año	0,61%/año
NACO	0,94%/año	0,72%/año; 0,74%/año	0,9%/año	0,53%/año
<b>Mortalidad cardiovascular</b>				
Acenocumarol / Warfarina	1,28%/año	2,69%/año	2,2%/año	2,02%/año
NACO	1,62%/año	2,43%/año; 2,28%/año	1,9%/año	1,80%/año

**Tabla 78.** Tasas de eventos adversos mayores cardiovasculares en nuestro estudio y en los distintos ensayos clínicos con NACO

La **tasa de hemorragia gastrointestinal** es de **1,02%/año** en el grupo de acenocumarol, y de **0,94%/año** en el grupo de NACO, similar a la tasa observada en los distintos ensayos salvo con rivaroxabán (3,2%/año).

La **tasa de hemorragia menor** es de **4,88%/año** en el grupo de acenocumarol, y de **3,51%/año** en el grupo de NACO. Ambas cifras son muy inferiores a las documentadas en el RELY, probablemente debido a la posible variación en la definición de dicho evento.

La **tasa de suspensión del tratamiento** es de **17,14%/año** en el grupo de acenocumarol, superior a lo observado en los ensayos clínicos; sin embargo, la tasa de suspensión del tratamiento con NACO en nuestro estudio fue de **6,68%/año**, inferior a lo que ocurre en los ensayos clínicos. Este hecho puede explicarse desde el punto de vista de la realidad de la práctica clínica en la que ante la presencia de eventos adversos en un paciente, disponiendo de una alternativa terapéutica, hace que se suspenda con mayor facilidad el tratamiento con acenocumarol.

	AXARQUÍA	RELY (110mg; 150mg)	ROCKET-AF	ARISTOTLE
<b>HEMORRAGIA MAYOR</b>				
Acenocumarol / Warfarina	3,51%/año	3,36%/año	3,4%/año	3,09%/año
NACO	0,60%/año	2,71%/año; 3,11%/año	3,6%/año	2,13%/año
<b>HEM INTRACRANEAL</b>				
Acenocumarol / Warfarina	1,02%/año	0,74%/año	0,7%/año	0,80%/año
NACO	0,34%/año	0,23%/año; 0,30%/año	0,5%/año	0,33%/año
<b>HEMORRAGIA GI</b>				
Acenocumarol / Warfarina	1,02%/año	1,02%/año	2,2%/año	0,86%/año
NACO	0,94%/año	1,12%/año; 1,51%/año	3,2%/año	0,76%/año
<b>HEMORRAGIA MENOR</b>				
Acenocumarol / Warfarina	4,88%/año	16,37%/año	17,96%/año*	Dato no
NACO	3,51%/año	13,16%/año; 14,84%/año	19,18%/año*	disponible
<b>SUSPENSIÓN TTO</b>				
Acenocumarol / Warfarina	17,14%/año	10,2%/año	11,46%/año	15,27%/año
NACO	6,68%/año	14,5%/año; 15,5%/año	12,23%/año	14,05%/año

**Tabla 79.** Tasas de objetivo de seguridad en nuestro estudio y en los distintos ensayos clínicos con NACO \* Tasa de hemorragia no mayor pero clínicamente relevante + hematuria + epístaxis.

## 12.6. Predictores de eventos

El debate sobre a quién ofrecer los nuevos anticoagulantes orales no ha hecho más que empezar, pero a la hora de tomar decisiones se deberían de tener en cuenta las recomendaciones de uso, los datos disponibles y evaluar el impacto de las mismas no sólo a corto plazo, dado que el número de pacientes expuestos a riesgo de complicaciones es alto e igualmente son muchos los potenciales destinatarios de los nuevos anticoagulantes orales. A continuación detallaremos los factores que resultaron predictores de eventos en nuestro estudio, los cuales consideramos que deberían tenerse en cuenta a la hora de realizar la prescripción de un determinado anticoagulante.

### 12.6.1. Predictores de eventos en el total de la muestra

- Una puntuación en la escala CHADS<sub>2</sub> ≥ 2 fue predictor independiente de eventos adversos mayores cardiovasculares (MACE), de ictus/embolismo sistémico, así como de la variable combinada de eventos de eficacia y de seguridad.

La escala CHADS<sub>2</sub> es la primera escala utilizada para la evaluación del riesgo tromboembólico, la que dispone de mayor experiencia de uso en la práctica y la más utilizada en la literatura científica; es sencilla y fácil de aplicar. Fue elaborada en 2001 con datos clínicos derivados de una cohorte de pacientes hospitalizados, se validó en el Registro Nacional de FA de Estados Unidos<sup>72</sup> y, posteriormente, se confirmó como herramienta válida para valorar el riesgo de eventos embólicos en una población mediterránea de pacientes con FA no valvular<sup>73</sup>.

Existe consenso en las guías internacionales sobre la preferencia de anticoagular, salvo contraindicación, a aquellos pacientes con una puntuación CHADS<sub>2</sub> ≥ 2, mientras que en pacientes con una puntuación CHADS<sub>2</sub> < 2, la decisión terapéutica debe individualizarse.

Sin embargo, después se vio que esta escala no identifica correctamente los pacientes con bajo riesgo real, y, como consecuencia, es menos aplicable a la población actual ya que no incluye varios factores de riesgo identificados posteriormente<sup>1,8,167</sup>. Esto motivó la aparición de otras escalas más completas como la escala CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc. La evidencia acumulada muestra que esta nueva escala es mejor en la identificación de los pacientes con FA “verdaderamente de bajo riesgo”, de modo que un porcentaje considerable de pacientes considerados anteriormente como en riesgo bajo o moderado, serían recalificados a categorías superiores, lo que sentaría la indicación de ACO<sup>168</sup>.

Esta nueva escala ha sido adoptada en las recomendaciones de la Sociedad Europea de Cardiología<sup>8</sup>, pero no así en recomendaciones análogas de otros países como Estados Unidos<sup>169</sup> o Canadá<sup>170</sup> que mantienen su recomendación respecto al uso del score CHADS<sub>2</sub> para la evaluación inicial del riesgo embólico, si bien introducen como “factores adicionales” prácticamente

todos los contemplados en CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc, excepto el sexo femenino, por lo que en la práctica clínica la proporción de pacientes elegibles para ACO no varía mucho.

En nuestro estudio, una puntuación  $\geq 2$  en la escala CHADS<sub>2</sub> fue predictor de eventos, no siendo así la mayor puntuación en la escala CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc, por lo que consideramos que dicha escala sigue siendo una herramienta válida para identificar a aquellos pacientes con mayor riesgo embólico.

- La presencia de anemia en la analítica basal fue predictor independiente de MACE, de mortalidad cardiovascular, de eventos de seguridad (hemorragia mayor) así como de la variable combinada de eventos de eficacia y de seguridad. Se consideró anemia cuando la cifra de hemoglobina basal era  $< 12$  g/dl en las mujeres o  $< 13$  g/dl en los varones. Este resultado es coherente con la evidencia científica disponible, pues numerosos estudios han demostrado que la presencia de anemia conlleva mayor riesgo de mortalidad, agravando la patología de base y aumentando el riesgo de sangrado<sup>171,172</sup>.

- La mayor puntuación en la escala de riesgo hemorrágico HASBLED fue predictor independiente de hemorragia mayor así como de eventos combinados de eficacia y de seguridad.

Es difícil diferenciar el riesgo embólico del hemorrágico, ya que varios de los factores de riesgo hemorrágico lo son también de riesgo embólico. La Sociedad Europea de Cardiología incluye la escala HASBLED para la evaluación del riesgo hemorrágico, de tal forma que una puntuación  $\geq 3$  indica un alto riesgo hemorrágico, lo cual no contraindica la anticoagulación oral, pero recomienda un control más exhaustivo así como corregir los factores modificables<sup>1,8,89</sup>. Así pues, de la evaluación del riesgo hemorrágico por la escala HASBLED no se derivan recomendaciones terapéuticas más allá de realizar un seguimiento más estrecho en pacientes con alto riesgo hemorrágico.

- La insuficiencia renal crónica (IRC) en la analítica basal fue predictor independiente de MACE.

Es bien conocido que la IRC, definida como una tasa de filtrado glomerular estimado (eFG) inferior a 60 ml/min, se asocia a un incremento del riesgo embólico. Por otra parte, el tratamiento antitrombótico, así como la propia enfermedad renal, incrementan también el riesgo de sangrado. Esto conllevará un especial cuidado de la valoración riesgo-beneficio en las terapias anticoagulantes a utilizar, así como la dosis de las mismas. Todos los pacientes con FA deben tener una evaluación periódica de su función renal.

Debido a la elevada edad de los pacientes, la prevalencia de esta complicación es cada vez mayor y es necesario un adecuado ajuste de la dosificación de fármacos según la función renal, en especial en el caso de los nuevos anticoagulantes. Estudios recientes sitúan la prevalencia de FA en pacientes con IRC en más del 25% por encima de los 70 años de edad<sup>173</sup>. En el estudio ESFINGE, la prevalencia de FA e IRC ascendió al 38% en pacientes con edad superior a 80 años<sup>44</sup>. Los pacientes con IRC en estadio avanzado o terminal (eFG < 15 ml/min) tienen un alto riesgo de sangrado, incrementado con el tratamiento anticoagulante. La mayoría de los ensayos clínicos con anticoagulantes han incluido pacientes con tasas de FG por encima de 30 ml/min (pacientes con disfunción renal moderada o leve), siendo la IRC grave (eFG < 30 ml/min) un criterio de exclusión<sup>174</sup>. A medida que aumenta el grado de IRC, aumentan tanto el riesgo de ictus como el de hemorragia, si bien las tasas no están suficientemente aclaradas para los pacientes con eFG entre 15 y 30 ml/min. Además, sólo un pequeño número de pacientes con este grado de IRC están incluidos en los ensayos con AVK; por ejemplo, en el estudio SPAF únicamente un 2% de los participantes tenían un eFG < 30 ml/min, lo que impide tener el mismo grado de certeza en la estimación de los riesgos para estos pacientes<sup>175</sup>. En cualquier caso, parece razonable hacer una recomendación a favor del uso de ACO en este grupo de pacientes, salvo aquellos que tengan un riesgo especialmente alto de hemorragia. En general, con un eFG < 30 ml/min, es preferible la utilización de fármacos AVK con monitorización estrecha del INR. En el caso de los pacientes con IRC en estadio avanzado o terminal (eFG < 15 ml/min), el nivel de incertidumbre es aún mayor y debe valorarse el pronóstico general del paciente y el cociente beneficio-riesgo<sup>1,113</sup>.

- La edad  $\geq$  75 años fue predictor independiente de mortalidad cardiovascular.

Es bien conocido que la edad produce cambios en la hemostasia que se traducen en un aumento de la coagulabilidad y una disminución de la fibrinólisis, con un aumento de la agregabilidad plaquetaria; se unen alteraciones endoteliales y una mayor estasis sanguínea. Todos estos factores hacen que esta población presente un riesgo trombótico aumentado. La idea de riesgo como *continuum* tienen aplicabilidad especialmente cuando nos referimos a la edad como factor de riesgo. Empezando a los 65 años hay que tener en cuenta la edad como predictor de riesgo, aunque es a los 75 años cuando este factor por sí mismo, sin la presencia de ningún otro, es tan potente como para justificar ACO<sup>176,177</sup>.

La evolución imparable hacia un aumento progresivo de la población con mayor edad, con frecuentes comorbilidades y la consecuente polimedicación, multiplica la probabilidad de interacciones farmacológicas. Múltiples estudios observacionales indican que persiste una infrautilización de los ACO en los pacientes con FA, claramente mayor en los pacientes de edad más avanzada, lo cual se ha atribuido a diversos factores como el temor de los profesionales al riesgo incrementado de sangrado. El estudio AFFIRM puso de manifiesto la eficacia y la seguridad de la anticoagulación en los pacientes mayores de 70 años, con una relación beneficio-riesgo favorable<sup>178</sup>. Datos similares han sido publicados con los NACO<sup>121</sup>.

En un estudio reciente en pacientes pluripatológicos con FA en España, Díez Manglano y cols<sup>168</sup> ponen de relieve un grado subóptimo de utilización de ACO en estos pacientes, donde la toma de decisiones debe basarse en la valoración integral e individual que incluya la estimación del riesgo embólico, el riesgo de sangrado, la capacidad funcional, las preferencias del paciente y la situación familiar y social.

Así pues, a pesar de que la edad es un factor de riesgo independiente de mortalidad cardiovascular en pacientes con FA anticoagulados, mayor es el riesgo en pacientes que no reciben dicho tratamiento, por lo que la edad

avanzada y la pluripatología, si bien son factores condicionantes, no han de ser considerados excluyentes para la ACO.

- La utilización de acenocumarol fue predictor independiente de eventos de seguridad.

Los resultados de los ensayos clínicos que comparan NACO con warfarina son consistentes en el sentido de que los NACO reducen significativamente la incidencia de ictus, embolismo sistémico e ictus hemorrágico con respecto a warfarina; en cuanto a la mortalidad global, también fue menor con los NACO. De modo global, también son más seguros, con reducción de los sangrados mayores y una importante reducción del riesgo de hemorragia intracraneal<sup>116-121</sup>.

### 12.6.2. Predictores de eventos en el grupo de acenocumarol

- En nuestro estudio, el mal control del INR fue predictor independiente de eventos adversos mayores cardiovasculares. Estos resultados concuerdan con la evidencia científica hasta el momento, donde destaca el importante papel pronóstico del control del INR.

El parámetro que permite su medición es el tiempo que el paciente está en rango terapéutico (TIT) expresado por el método de Rosendaal<sup>179</sup> o por el porcentaje de INR en rango en un periodo de tiempo. Este rango se obtiene generalmente con un INR ajustado entre 2 y 3; por encima de 4 aumenta exponencialmente el riesgo de hemorragia, mientras que por debajo de 2 aumenta el riesgo de ictus y otros tromboembolismos<sup>37</sup>. Los registros y estudios más contemporáneos ponen de manifiesto que es difícil superar el umbral del 60-65% en escenarios favorables; es decir, 1 de cada 3 pacientes con anticoagulación oral clásica no está bien controlado, y por tanto, está expuesto a riesgo de ictus u otros embolismos, o por el contrario a problemas de sangrado, que en muchos casos podrían evitarse<sup>180</sup>. Está bien documentado que los pacientes que están fuera de rango no obtienen el beneficio esperado de la anticoagulación oral y que, a partir de cierto umbral, los resultados clínicos

(eventos embólicos y/o hemorrágicos, mortalidad total) son iguales o peores que en los pacientes no anticoagulados<sup>37</sup>.

Diversos estudios han investigado qué factores se asocian con un peor control de la anticoagulación. En el estudio ANFAGAL<sup>164</sup> se observó que era más frecuente el mal control del INR en sujetos con valores de HASBLED elevados, diabetes mellitus, enfermedad renal e hipertensión. En el estudio PAULA<sup>166</sup>, los predictores de mal control fueron presentar antecedentes de INR lábil, el sexo femenino, tener hábitos dietéticos que pudieran afectar al efecto de los AVK y la polimedicación. En un estudio realizado en Estados Unidos<sup>181</sup>, los predictores de mal control incluyeron el abuso de alcohol, la polimedicación y haber tenido múltiples hospitalizaciones. Conocer estos factores es importante para identificar a los pacientes en los que va a ser necesaria una vigilancia más estricta del control de INR, incluso a los que, al menos a priori, pueden ser más susceptibles de beneficiarse potencialmente del empleo de los nuevos anticoagulantes orales.

Recientemente se ha publicado un *score* para ayudar los clínicos a identificar a aquellos pacientes que tendrán buen control con AVK<sup>182</sup>. El score *SAMe-TT<sub>2</sub>R<sub>2</sub>* incluye 6 items, con una puntuación máxima de 8 puntos (*tabla 80*): **S**exo femenino, **E**dad < 60 años (*Age*), **M**édica (>2 comorbilidades), **T**ratamiento (fármacos que puedan interaccionar como la Amiodarona), **T**abaquismo (doble puntuación), **R**aza no caucásica (doble puntuación). Fue propuesto por Apostolakis et al<sup>182</sup>, basándose en la población del estudio AFFIRM, y validado externamente por Lip et al<sup>183</sup>. Observan que a mayor puntuación, se incrementa el riesgo de INR lábil (p=0.004), de ictus (p=0.007), de hemorragia severa (p<0.0001) y de muerte (p=0.002). Una puntuación *SAMe-TT<sub>2</sub>R<sub>2</sub>* 0-1 indicaría buen control con AVK, una *puntuación de 2* indicaría “borderline” y una *puntuación > 2* indicaría probable mal control.

También ha sido validado este score en una cohorte de población real<sup>184</sup> que incluye 972 pacientes consecutivos con FA no valvular que recibían tratamiento con AVK con un buen control de INR en los últimos 6 meses. La edad media fue de 76 años, la puntuación media CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc fue 4, el 93% tenían un CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc ≥ 2; puntuación media HASBLED fue 2. Durante el

seguimiento, 107 pacientes sufrieron un evento adverso cardiovascular (4,22%/año): 35 fueron ictus (1,38/año), 42 síndromes coronarios agudos (1,65%/año) y 31 insuficiencias cardíacas (1,22%/año). 77 pacientes tuvieron un sangrado mayor (3,04%/año) y 91 pacientes fallecieron (3,59%/año). En los 6 meses de seguimiento, el tiempo medio en rango terapéutico (TIT) fue  $78,0\% \pm 19,98\%$ . Una puntuación basal *SAMe-TT<sub>2</sub>R<sub>2</sub>* más elevada se asociaba de manera significativa con menor TIT, desde 79,7% en pacientes con una puntuación de 0, hasta 72,3% con puntuación de 5 ( $p=0,043$ ). La incidencia de eventos adversos cardiovasculares, sangrados y mortalidad fue mayor en aquellos pacientes con puntuación basal *SAMe-TT<sub>2</sub>R<sub>2</sub>* más elevada.

Acrónimo	Definición	Puntuación
<b>S</b>	Sexo (femenino)	1
<b>A</b>	Edad (< 60 años)	1
<b>Me</b>	Historia médica: 2 de los siguientes: hipertensión, diabetes, IAM, enfermedad arterial periférica, insuficiencia cardíaca, ACV previo, enfermedad pulmonar/hepática/renal	1
<b>T</b>	Tratamiento (amiodarona)	1
<b>T</b>	Tabaco (en los últimos 2 años)	2
<b>R</b>	Raza (no caucásica)	2
<b>Puntuación máxima</b>		8

**Tabla 80.** Escala *SAMe-TT<sub>2</sub>R<sub>2</sub>*

- Otro factor que se relacionó con mayor riesgo de MACE fue la utilización de acenocumarol en varones.
- La edad  $\geq 75$  años fue predictor de eventos hemorrágicos así como de la variable combinada de eventos de eficacia y de seguridad.

Como se ha comentado anteriormente, el riesgo embólico y el riesgo hemorrágico a menudo van en paralelo, aumentan con la edad y con determinadas comorbilidades y factores de riesgo comunes.

- La puntuación HASBLED fue predictor de eventos hemorrágicos y de la variable combinada de eficacia y de seguridad.
- La presencia de anemia fue predictor independiente de eventos de eficacia y seguridad.

### 12.6.3. Predictores de eventos en el grupo de NACO

- En nuestro estudio se excluyeron pacientes con estenosis mitral reumática severa o portadores de prótesis metálicas; sin embargo sí se incluyeron pacientes con valvulopatías de carácter moderado o severo, con estabilidad hemodinámica y en los que no estaba planeado realizar ninguna actitud terapéutica. Pues bien, la presencia de valvulopatía  $\geq$  moderada se asoció con mayor frecuencia de eventos adversos mayores cardiovasculares en los pacientes que reciben NACO.

En los ensayos clínicos realizados con NACO existen más de 12.000 pacientes con enfermedad valvular significativa aleatorizados (en general, se excluyeron pacientes portadores de prótesis mecánicas y aquellos con valvulopatía hemodinámicamente significativa), de los cuales la mitad fueron tratados con NACO. Observan que los pacientes valvulares con FA son de más edad, con mayor comorbilidad, más sangrados previos y con un mayor score CHADS<sub>2</sub>.

A diferencia de nuestros resultados, concluyen que los pacientes valvulares tienen un riesgo comparable de ACV y embolismo sistémico, pero más riesgo de muerte y sangrado mayor<sup>1,185</sup>.

Un pequeño registro realizado en España en 159 pacientes con FA y enfermedad valvular mitral o aórtica significativa (92%) o portadores de prótesis biológica (7,5%) tratados con NACO<sup>186</sup>, refleja que son una alternativa

terapéutica segura y eficaz, comparable a la anticoagulación oral convencional. No obstante, son necesarios estudios a largo plazo para confirmar estos datos.

Sobre lo que no cabe ninguna duda es la contraindicación absoluta de indicar NACO en pacientes con prótesis mecánicas. Los datos del estudio REALIGN<sup>69</sup>, con dabigatrán, demuestran que no son efectivos en la prevención de eventos tromboembólicos con prótesis valvulares mecánicas, e incluso se asocian con más eventos hemorrágicos. Por ello, las guías europeas y americanas contraindican su uso con una clasificación grado III<sup>1,169</sup>.

- El otro factor que fue predictor de eventos adversos mayores cardiovasculares y predictor de eventos combinados de eficacia y de seguridad en pacientes que reciben tratamiento con NACO fue la presencia de insuficiencia renal.

Se consideró insuficiencia renal de carácter moderado cuando la creatinina era  $> 1,5$  mg/dl o el aclaramiento de creatinina  $< 60$  ml/min, y se excluyeron pacientes con aclaramiento  $< 15$  ml/min.

Los pacientes con IRC grave (filtrado glomerular, FG  $< 30$  ml/min) fueron excluidos de los grandes ensayos con NACO. Se ha observado que la eliminación de dabigatrán se enlentece en los pacientes con aclaramiento de creatinina  $< 50$  ml/min<sup>187</sup>. Con respecto al uso de rivaroxabán y apixabán, debe usarse la dosis baja, con máxima precaución en caso de FG entre 15 y 30 ml/min. En este rango, el apixabán parece más seguro, pero está contraindicado en pacientes con FG  $< 15$  ml/min<sup>188</sup>. Estos datos sugieren que se debe tener precaución en la administración de NACO en pacientes con insuficiencia renal: se debe evaluar el eFG antes de comenzar el tratamiento y ante cualquier situación en la que se sospeche un deterioro de la misma (deshidratación, vómitos, diarrea, determinadas medicaciones).

Con ello las recomendaciones de la ficha técnica y de las distintas sociedades *contraindican* el uso de dabigatrán en pacientes con FG  $< 30$  ml/min, y *no recomiendan* el de rivaroxabán y apixabán con FG  $< 15$  ml/min<sup>8</sup>. Esto es debido a las propias características farmacodinámicas; el dabigatrán es el de

mayor eliminación renal (casi un 80%) mientras que apixabán y rivaroxabán sitúan su tasa de eliminación renal en torno al 30 y 35% respectivamente.

En este sentido, recientemente se ha publicado un estudio que recoge datos de pacientes en hemodiálisis con FA desde el año 2010 hasta 2014 y compara pacientes anticoagulados con NACO vs warfarina<sup>189</sup>. Se observa que tanto dabigatrán como rivaroxabán aumentan significativamente el riesgo de sangrado comparados con warfarina. Y aún más importante, el tratamiento con dabigatrán se asoció con un mayor riesgo de muerte por sangrado, mientras que con rivaroxabán dicha asociación no alcanzó significación estadística aunque sí tenía una tendencia similar. Sí es importante destacar que incluso en esta población donde aumentaron el riesgo de sangrado y sobretodo de hemorragia fatal (derivada del sangrado del acceso vascular), la hemorragia intracraneal siguió siendo casi 4 veces más frecuente en los pacientes tratados con warfarina.

- En el grupo de NACO, al igual que en el grupo de acenocumarol, la presencia de anemia también fue predictor independiente de eventos combinados de eficacia y de seguridad.
- En nuestra casuística, un paciente en tratamiento con NACO desarrolló un tromboembolismo pulmonar en el contexto de mal cumplimiento terapéutico. Una de las ventajas de los NACO es su efecto predecible, que hace innecesaria la realización de controles para ajustar sus dosis. Otro elemento relevante es su corta vida media, que hace que su efecto caiga rápidamente (a las 12-24 horas tras la toma). Aunque se dispusiese de métodos adecuados para la determinación del efecto anticoagulante, éstos serían altamente dependientes del momento de la toma de la medicación en relación con el de la extracción de la muestra de sangre. Por lo tanto, debemos tener presente que conseguir un adecuado cumplimiento terapéutico es de crucial importancia. En las guías de la Sociedad Europea de Cardiología<sup>8,190</sup> se recogen las recomendaciones principales para mejorar este cumplimiento, que incluyen tanto estrategias de educación sanitaria para pacientes y familiares como aspectos organizativos de la atención o el uso de las tecnologías de información y comunicación (*tabla 81*).

Debemos favorecer la adherencia de los pacientes, sobretodo mediante una educación específica como paciente anticoagulado, ya que, independientemente del anticoagulante prescrito, existen riesgos y precauciones comunes a todos los pacientes que reciben anticoagulantes. Si la adherencia disminuye, en parte por la falta de controles y por la falsa sensación de seguridad, las posibles ventajas de eficacia y seguridad pueden verse sobrepasadas por una mayor incidencia de complicaciones tromboembólicas<sup>191</sup>.

Por todo esto, es crucial reforzar en el paciente anticoagulado la importancia de la adherencia y el correcto cumplimiento terapéutico. En este contexto, las unidades de tratamiento anticoagulante pueden tener un papel decisivo tanto en los procesos de transición terapéutica como en los educativos y de resolución de situaciones complejas<sup>105</sup>. Deben mantenerse unas precauciones y recomendaciones pertinentes (prevenir traumatismos, evitar determinados fármacos que puedan favorecer el sangrado, precauciones antes procedimientos o pequeñas intervenciones, acudir ante la aparición de hematomas o pequeños sangrados, etc). Este importante cambio de paradigma obliga a desarrollar un programa de adherencia y seguimiento que optimice los resultados clínicos que se esperan del nuevo tratamiento y prevenga las posibles complicaciones.

<b>Adherencia al tratamiento</b>
<b>Posibles efectos adversos (dispepsia, sangrado de cualquier localización, ...)</b>
<b>Control de la tensión arterial y de la frecuencia cardíaca</b>
<b>Control de hemograma, función renal y hepática (a los 6 y a los 12 meses) o si se presentan enfermedades intercurrentes</b>
<b>Sintomatología en relación con la arritmia y/o enfermedad de base</b>
<b>Educación / información al paciente y a la familia</b>
<b>Refuerzo positivo (optimizar la adherencia)</b>

**Tabla 81.** Pacientes con nuevos anticoagulantes orales: contenido de las visitas en Atención Primaria

## 12.7. Aspecto económico

Una vez demostradas la eficacia y la seguridad de una nueva alternativa terapéutica a la warfarina (o acenocumarol en nuestro caso) para la anticoagulación de pacientes con FA no valvular, es necesario evaluar su eficiencia en cuanto a costes y beneficios; se trata así de optimizar el uso de los recursos sanitarios y el acceso de los pacientes a las terapias más eficientes.

Se han llevado a cabo muchos estudios de evaluación económica de los NACO en la prevención de ictus en pacientes con FA según la perspectiva de distintos sistemas de salud (contexto canadiense<sup>192</sup>, británico<sup>193</sup>, danés<sup>194</sup> para dabigatrán, rivaroxabán<sup>195</sup>, apixabán<sup>196</sup>) resultando una estrategia coste-efectiva tanto en su comparación frente a warfarina como frente al patrón de prescripción local. En todos los casos se basan en el *modelo de Markov* que es el método matemático estándar utilizado en los estudios de coste-efectividad que representa la historia natural de la enfermedad; su uso permite calcular la esperanza de vida, el estado de salud, así como la incidencia de eventos con implicaciones en términos de coste o efectividad. Este modelo es el utilizado por el *National Institute for Clinical Excellence (NICE)* de forma generalizada en el Reino Unido y ha sido utilizado en la gran mayoría de los estudios publicados con NACO<sup>197,198</sup>. El tratamiento nuevo evaluado se considera eficiente para un umbral de aceptabilidad que ha sido establecido en España en 30.000 euros por años de vida perdidos ajustados por calidad de vida (*AVAC*), que es coste anual de un paciente en tratamiento sustitutivo renal con hemodiálisis por año; este umbral puede variar según los países y sus recursos sanitarios. En España, en 2012, se publicó el estudio llevado a cabo por González-Juanatey et al<sup>24</sup>, que analizó la relación coste-efectividad de dabigatrán para la prevención de ictus y embolia sistémica en FA no valvular. Para ello utilizan también el modelo de Markov secuencial que simula la historia natural de la enfermedad para una cohorte hipotética de 10.000 pacientes con FA no valvular, a lo largo de su vida. Los comparadores son warfarina en un primer escenario y patrón de prescripción habitual (60% antagonistas vitamina K, 30% ácido acetilsalicílico, 10% no tratados) en el segundo. Dabigatrán disminuyó los eventos sufridos, consiguiendo ganancias en cantidad y calidad de vida. El ratio coste-efectividad incremental de dabigatrán comparado con warfarina fue de 17.581€ / AVAC ganado, y de 14.118€ / AVAC ganado comparado con el patrón de prescripción habitual. Se demostró

eficiencia en subgrupos. Incorporando los costes sociales al análisis, dabigatrán es una estrategia más efectiva y de menor coste. Los autores concluyen que desde la perspectiva del Sistema Nacional de Salud, dabigatrán resulta una estrategia eficiente para la prevención de ictus en pacientes con FA no valvular en comparación con warfarina y con el patrón de prescripción habitual, los valores del Ratio Coste-Efectividad Incremental estuvieron debajo del umbral de 30.000€/ AVAC.

Recientemente hemos conocido los resultados de un análisis de coste-efectividad de apixabán frente a acenocumarol en España<sup>199</sup>, donde resulta que el apixabán es coste-efectivo frente a acenocumarol, de modo que en una cohorte de 1.000 pacientes con FA no valvular, con apixabán se evitarían 18 ictus, 71 hemorragias (28 intracraneales o mayores), 2 IAM, 1 embolia sistémica y 23 muertes relacionadas. Con apixabán se obtendrían más años de vida (0,187) y más años de vida ajustados por calidad (0,194) por paciente. Los costes incrementales con apixabán para el Sistema Nacional de Salud y la sociedad serían de 2.488 y 1.826 euros por paciente. En consecuencia, se obtendrían unos costes por año de vida ganado de 13.305 y 9.765 euros, y unos costes por año de vida ajustado por calidad ganado de 12.825 y 9.412 euros para el Sistema Nacional de Salud y la sociedad respectivamente.

Otro interesante análisis económico es el desarrollado por Harrington et al<sup>200</sup>, en Estados Unidos, en 2013. Comparan las dosis superiores de los nuevos anticoagulantes orales disponibles (dabigatrán 150mg, rivaroxabán 20mg, apixabán 5mg) con warfarina. Utilizan también el modelo de Markov, sobre una cohorte hipotética de pacientes con FA no valvular, edad media de 70 años, puntuación CHADS<sub>2</sub> ≥ 1, aclaramiento de creatinina ≥ 50 ml/min. Todos los nuevos anticoagulantes orales resultan ser coste-efectivos comparados con warfarina, siendo apixabán 5mg el más coste-efectivo (45,1%), seguido de dabigatrán 150mg (40%), rivaroxabán 20mg (14,9%). Apixabán 5mg es el que obtiene mejor resultado en años de vida ajustados por calidad (8,47 ± 0,06), seguido por dabigatrán 150mg (8,41 ± 0,07), rivaroxabán 20mg (8,26 ± 0,06) y warfarina (7,97 ± 0,04). En cuanto al coste, warfarina es el tratamiento de menor coste (\$ 77.813 ± 2.223) seguido de rivaroxabán 20mg (\$ 78.738 ± 1.852), dabigatrán 150mg (\$ 82.719 ± 1.959) y apixabán 5mg (\$ 85.326 ± 1.512).

Así pues, los NACO son una alternativa terapéutica eficaz, segura y eficiente, cuyos resultados están avalados por estudios concordantes entre sí y en todos los subgrupos analizados con más 100.000 pacientes incluidos en ensayos clínicos contemporáneos. Deberían de ser una estrategia a considerar en un mayor número de pacientes. Sin embargo, su utilización en la práctica clínica en España es mucho menor de lo esperado, oscila entre el 10 y el 15% dependiendo de la comunidad autónoma.

### 13. Limitaciones

Nuestro estudio presenta algunas limitaciones que merecen consideración. En primer lugar, se trata de un estudio observacional prospectivo, realizado en un único centro, por lo que el tamaño muestral es pequeño. En segundo lugar, muchas variables se recogieron de la historia clínica del paciente; sin embargo, debemos resaltar la meticulosidad en el control de calidad de los datos registrados y el rigor en la monitorización realizada personalmente, lo que puede disminuir notablemente el efecto de estas posibles limitaciones. En tercer lugar, el seguimiento, si bien fue superior a los 12 meses en la mayoría de los pacientes, es corto para reflejar importantes diferencias en los eventos entre ambos tratamientos antitrombóticos. Por último, hubo una pequeña proporción de pacientes en cuyos parámetros analíticos (3,2%) o ecocardiográficos (2,2%) no se pudieron localizar, así como una pérdida de seguimiento en 1,3%.

A pesar de las mencionadas limitaciones, los resultados obtenidos concuerdan en general con la evidencia científica disponible hasta el momento.

## 14. Conclusiones

- 1) Los pacientes que reciben nuevos anticoagulantes orales en la consulta de cardiología de un hospital comarcal tienen una alta comorbilidad, con riesgo embólico significativamente mayor con respecto a los que reciben acenocumarol, lo que se correlaciona con una puntuación CHADS<sub>2</sub> y CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc significativamente más elevada.
- 2) No se observan diferencias significativas en cuanto a eficacia entre ambos grupos de tratamiento.
- 3) Los NACO muestran una tendencia a menor riesgo hemorrágico con respecto a los pacientes anticoagulados con acenocumarol.
- 4) Los predictores de eventos en el grupo de acenocumarol son el sexo masculino y el mal control de INR, así como la edad  $\geq 75$  años, la anemia y la puntuación HASBLED son predictores de hemorragia mayor. En el grupo de NACO, los predictores de eventos son la presencia de valvulopatía  $\geq$  moderada, la insuficiencia renal y la anemia en la analítica basal. En el total de la población estudiada con FA no valvular que recibe tratamiento antitrombótico, los predictores de eventos fueron la utilización de acenocumarol, la presencia de insuficiencia renal y anemia, la puntuación CHADS<sub>2</sub>  $\geq 2$  y la puntuación HASBLED.
- 5) Las mujeres representan el 48,7% de la población incluída; son más añosas y con mayor riesgo embólico que los varones. El sexo femenino presenta más eventos mayores cardiovasculares cuando recibe nuevos anticoagulantes orales, y el sexo masculino cuando recibe acenocumarol.
- 6) El grupo de edad  $\geq 75$  años representa el 50,3% de la población incluída. No se observan diferencias en la frecuencia de eventos adversos mayores cardiovasculares con respecto a los pacientes  $< 75$  años, aunque sí tienen una tendencia a mayor riesgo hemorrágico. La edad  $\geq 75$  años es un factor predictor de mortalidad cardiovascular, así como de hemorragia mayor en el grupo tratado con acenocumarol.

- 7) No se observan diferencias en las características de los pacientes anticoagulados con los diferentes NACO comercializados, ni en los eventos en el seguimiento
- 8) En nuestra población de pacientes que reciben acenocumarol, el control del INR, realizado en su mayoría en Atención Primaria, es mejorable; en aquellos pacientes con mal control del INR, la frecuencia de eventos adversos es mayor.

## 15. Bibliografía

- 1.- Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, et al. Guías de práctica clínica para el manejo de la fibrilación auricular, 2ª edición corregida. Grupo de Trabajo para el Manejo de la Fibrilación Auricular de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC). Desarrolladas con la contribución especial de European Heart Rhythm Association (EHRA). Aprobado por European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Rev Esp Cardiol* 2010; 63: 1483.e1-e83.
- 2.- Moro Serrano C, Hernandez Madrid A. Fibrilación auricular: ¿estamos ante una epidemia? *Rev Esp Cardiol* 2009; 62 (1):10-4.
- 3.- Gómez-Doblas JJ, Muñoz J, Alonso Martin JJ, Rodríguez-Roca G, Lobos JM<sup>a</sup>, Awamleh P, et al – en representación de los colaboradores del estudio OFRECE. Prevalencia de fibrilación auricular en España. Resultados del estudio OFRECE. *Rev Esp Cardiol* 2014; 67 (4): 259-269.
- 4.- Wolf PA, Abbot RD, Kannel WB: Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham study. *Stroke* 1991; 22: 983-8.
- 5.- Hart RG, Halperin JL. Atrial fibrillation and stroke: concepts and controversies. *Stroke* 2001; 32: 803-8.
- 6.- Goldtein L, El Husseini N. Neurología y cardiología: puntos de contacto. *Rev Esp Cardiol* 2011; 64 (4): 319-327.
- 7.- Martín A, Fernández-Lozano I, Coll-Vinent B, Tercedor L, Del Arco G, Arribas F, et al. Manejo de los pacientes con fibrilación auricular en los servicios de urgencias hospitalarios (actualización 2012). Documento de consenso del Grupo de Arritmias Cardiacas de la Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias y de la Sección de Electrofisiología y Arritmias de la Sociedad Española de Cardiología. *Emergencias* 2012; 24: 300-24.
- 8.- Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser S, et al. Actualización detallada de las guías de la Sociedad Europea de Cardiología para el manejo de la fibrilación auricular de 2012. Actualización de las guías de la Sociedad Europea de Cardiología para el manejo de la fibrilación auricular de 2010. Elaborada en

colaboración con la Asociación Europea del Ritmo Cardíaco. *Rev Esp Cardiol* 2013; 66 (1): 54.e1-e24

9.- Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a new factor-based approach: the Euro Heart Survey on atrial fibrillation. *Chest* 2010; 137: 263-72.

10.- Hart RG, Pearce LA, Aguilar M. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007; 146: 857-67.

11.- Atrial Fibrillation Investigators. Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation. Analysis of pooled data from five randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 1994; 154 (13): 1449-57.

12.- 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.

13.- Moro C, Hernandez Madrid A, Garcia Cosío F. *Electrocardiografía clínica* 1ª ed. Madrid: MacGRAW-Hill/Interamericana e España; 2001.

14.- Merino JL. *Arritmología Clínica* 1ª ed. Madrid: Momento Médico Iberoamericana; 2003.

15.- Bayés de Luna A. *Arritmología clínica* 1ª ed. Barcelona: Permanyer; 2010.

16.- Masia R, Sala J, Marrugat J, Pena A. Investigadores del Estudio REGICOR. Prevalencia de fibrilación auricular en la provincia de Girona: el Estudio REGICOR. *Rev Esp Cardiol* 2011; 54: 1240.

17.- Cea-Calvo L, Redón J, Lozano JV, Fernández-Pérez C, Martí-Canales A, Listerri JC, et al. Prevalencia de fibrilación auricular en la población española de 60 o más años de edad. Estudio PREV-ICTUS. *Rev Esp Cardiol* 2007; 60: 616-24.

18.- García-Acuña JM, González-Juanatey JR, Alegría Ezquerro E, González Maqueda I, Listerri JL. La fibrilación auricular permanente en las enfermedades cardiovasculares en España. Estudio CARDIOTENS. *Rev Esp Cardiol* 2002; 55: 943-52.

- 19.- Martínez-González MA, Toledo E, Arós F, Fiol M, Corella D, Salas-Salvadó J. Extravirgin Olive Oil Consumption Reduces Risk of Atrial Fibrillation. The PREDIMED (Prevención con Dieta Mediterránea) Trial. *Circulation* 2014; 130: 18-26.
- 20.- Kirchhof P, Auricchio A, Bax J, Crijns H, Camm J, Diener HC, et al. Outcome parameters for trials in atrial fibrillation: executive summary. Recommendations from a consensus conference organized by the German Atrial Fibrillation Competence NETwork (AFNET) and the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Eur Heart J* 2007; 28: 2803-17.
- 21.- Friberg L, Hammar N, Rosenqvist M. Stroke in paroxysmal atrial fibrillation: report from the Stockholm Cohort of Atrial Fibrillation. *Eur Heart J* 2010; 31: 967-75.
- 22.- Vidal-Pérez R, Otero-Raviña F, Domínguez-López J, Fabeiro-Romero D, Gómez-Vázquez JL, De Blas-Abad P, et al. Clinical features and prognosis of patients with chronic cerebrovascular disease (ICBAR study). *Rev Neurol* 2011; 53: 449-56.
- 23.- Santamaría E, Alvarez J. Impacto social del ictus producido por fibrilación auricular. *Neurología* 2012; 27 (Supl. 1): 10-4.
- 24.- González-Juanatey JR, Alvarez-Sabin J, Lobos JM, Martínez-Rubio A, Reverter JC, Oyagüez I, et al. Análisis coste-efectividad de dabigatrán para la prevención de ictus y embolia sistémica en fibrilación auricular no valvular en España. *Rev Esp Cardiol* 2012; 65 (10): 901-910.
- 25.- Lin HJ, Wolf PA, Kelly-Hayes M, Beiser AS, Kase CS, Benjamin EJ, et al. Stroke severity in atrial fibrillation. The Framingham Study. *Stroke*. 1996;27:1760-4.
- 26.- Gladstone DJ, Bui E, Fang J, Laupacis A, Lindsay MP, Tu JV, et al. Potentially preventable strokes in high-risk patients with atrial fibrillation who are not adequately anticoagulated. *Stroke* 2009; 40: 235-240.
- 27.- Kim MH, Johnston SS, Chu BC, Dalal MR, Schulman KL. Estimation of total incremental health care costs in patients with atrial fibrillation in the United States. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2011; 4(3): 313-20.
- 28.- Kirchhof P, Lip GY, Van Gelder IC, Bax J, Hylek E, Kaab S, et al. Comprehensive risk reduction in patients with atrial fibrillation: emerging diagnostic and therapeutic

options. Executive summary of the report from the 3rd AFNET/EHRA consensus conference. *Europace*. 2012; 14: 8-27.

29.- Healey JS, Connolly SJ, Gold MR, Israel CW, Van Gelder IC, Capucci A, et al; ASSERT Investigators. Subclinical atrial fibrillation and the risk of stroke. *N Engl J Med*. 2012; 366: 120-9.

30.- Binici Z, Intzilakis T, Nielsen OW, Kober L, Sajadieh A. Excessive supraventricular ectopic activity and increased risk of atrial fibrillation and stroke. *Circulation*. 2010; 121: 1904-11.

31.- Gladstone DJ, Spring M, Dorian P, Panzov V, Thorpe KE, Hall J, for the EMBRACE Investigators and Coordinators. Atrial fibrillation in patients with cryptogenic stroke. *N Engl J Med* 2014; 370: 2467-77.

32.- Sanna T, Diener HC, Passman RS, Di Lazzaro V, Bernstein RA, Morillo CA, et al, for the CRYSTAL AF Investigators. Cryptogenic stroke and underlying atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2014; 370: 2478-86.

33.- Fitzmaurice DA, Hobbs FD, Jowett S, Mant J, Murray ET, Holder R, et al. Screening versus routine practice in detection of atrial fibrillation in patients aged 65 or over: cluster randomised controlled trial. *BMJ* 2007; 335: 383.

34.- Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, Silbershatz H, Kannel WB, Levy D. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. *Circulation* 1998; 98: 946-52.

35.- Friberg L, Hammar N, Pettersson H, Rosernqvist M. Increased mortality in paroxysmal atrial fibrillation: report from the Stockholm Cohort-Study of Atrial Fibrillation (SCAF). *Eur Heart J* 2007; 28 (19): 2346-53.

36.- Wong CK, White HD, Wilcox RG, Criger DA, Califf RM, Topol EJ, et al. New atrial fibrillation after acute myocardial infarction independently predicts death: the GUSTO-III experience. *Am Heart J* 2000; 140: 878-85.

37.- Hylek EM, Go AS, Chang Y, Jensvold NG, Henault LE, Selby JV, Singer DE. Effect of intensity of oral anticoagulation on stroke severity and mortality in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2003; 349 (11): 1019-26.

- 38.- Watson T, Shantsila E, Lip GY. Mechanisms of thrombogenesis in atrial fibrillation: Virchow's triad revisited. *Lancet* 2009; 373: 155-66.
- 39.- Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJ, Ponikowski P, Poole-Wilson PA, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur Heart J* 2008; 29: 2388-442.
- 40.- Bertini M, Borleffs JW, Delgado V, Ng AA, Piers SR, Shanks M, et al. Prediction of atrial fibrillation in patients with implantable cardioverter-defibrillator and heart failure. *Eur J Heart Fail* 2010; 12: 1101-1110.
- 41.- Bouzas-Mosquera A, Peteiro J, Broullón FJ, Álvarez-García N, Mosquera VX, Casas S, et al. Effect of atrial fibrillation on outcome in patients with known or suspected coronary artery disease referred for exercise stress testing. *Am J Cardiol* 2010; 105 (9): 1207-11.
- 42.- Thrall G, Lip GY, Carroll D, Lane D. Depression, anxiety, and quality of life in patients with atrial fibrillation. *Chest* 2007; 132: 1259-64.
- 43.- Dorian P, Jung W, Newman D, Paquette M, Wood K, Ayers GM, et al. The impairment of health-related quality of life in patients with intermittent atrial fibrillation: implications for the assessment of investigational therapy. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 1303-9.
- 44.- López Soto A, Formiga F, Bosch X, García Alegría J; en representación de los investigadores del estudio ESFINGE. Estudio de prevalencia de la fibrilación auricular y factores relacionados en pacientes ancianos hospitalizados: estudio ESFINGE. *Med Clin (Barc)* 2012; 138: 231-7.
- 45.- Vermeer SE, Prins ND, Den Heijer T, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MM. Silent brain infarcts and the risk of dementia and cognitive decline. *N Engl J Med* 2003; 348: 1215-22.

- 46.- Vazquez M, Santos E, Rodriguez I, Pato A, Vilar M, Arias Jan, et al. Valoración mediante resonancia magnética cerebral de embolias clínicamente silentes en pacientes con fibrilación auricular sometidos a cardioversión eléctrica. *Rev Esp Cardiol* 2012; 65: 139-142.
- 47.- Nabauer M, Gerth A, Limbourg T, Schneider S, Oeff M, Kirchhof P, et al. The Registry of the German Competence NETwork on Atrial Fibrillation: patient characteristics and inicial Management. *Europace* 2009; 11: 423-34.
- 48.- Brugada R, Tapscott T, Czernuszewicz GZ, Marian AJ, Iglesias A, Mont L, et al. Identification of a genetic locus for familiar atrial fibrillation. *N Engl J Med* 1997; 336: 905-11.
- 49.- Hodgson-Zingman DM, Karst ML, Zingman LV, Heublein DM, Darbar D, Herron KJ, et al. Atrial natriuretic peptide frameshift mutation in familial atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2008; 359: 158-65.
- 50.- Roberts J, Gollob M. Impact of genetic discoveries on the classification of lone atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2010; 55: 705.
- 51.- Conen D, Tedrow UB, Koplan BA, Glynn R, Buring J and Albert C. Influence of systolic and diastolic blood pressure on the risk of incident atrial fibrillation in women. *Circulation* 2009; 119: 2146.
- 52.- Haywood LJ, Ford CE, Crow RS, et al. Atrial fibrillation at baseline and during follow-up in ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial). *J Am Coll Cardiol* 2009; 54(22): 2023-31.
- 53.- Cameron A, Schwartz MJ, Kronmal RA, Kosinski AS. Prevalence and significance of atrial fibrillation in coronary artery disease (CASS Registry). *Am J Cardiol* 1999; 61 (10): 714-7.
- 54.- Diker E, Aydogdu S, Ozdemir M, et al. Prevalence and predictors of atrial fibrillation in rheumatic valvular heart disease. *Am J Cardiol* 1996; 77 (1): 96-8.
- 55.- Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, et al. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohorte. The Framingham Heart Study. *JAMA* 1994; 271 (11): 840-4.

- 56.- Kanagala R, Murali N, Friedman P, Ammash N, Gersh B, Shamsuzzaman A, et al. Obstructive sleep apnea and the recurrence of atrial fibrillation. *Circulation* 2003; 107: 2589-94.
- 57.- Wang T, Parise H, Levy D, D'Agostino R, Wolf P, Vasan R, et al. Obesity and the risk of new-onset atrial fibrillation. *JAMA* 2004; 292: 2471-7.
- 58.- Loomba RS, Chandrasekar S, Sanan P, et al. Association of atrial tachyarrhythmias with atrial septal defect, Ebstein's anomaly and Fontan patients. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2011; 9 (7): 887-93.
- 59.- Maisel WH, Rawn JD, Stevenson WG. Atrial fibrillation after cardiac surgery. *Ann Intern Med* 2001; 135 (12): 1061-73.
- 60.- Alonso A, López FL, Matsushita K, et al. Chronic kidney disease is associated with the incidence of atrial fibrillation: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Circulation* 2011; 123 (25): 2946-53.
- 61.- Lemery R, Birnie D, Tang AS, Green M, Gollob M. Feasibility study of endocardial mapping of ganglionated plexuses during catheter ablation of atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2006; 3: 387-96.
- 62.- Ettinger PO, Wu CF, de la Cruz C JR, et al. Arrhythmias and the "Holiday Heart": alcohol-associated cardiac rhythm disorders. *Am Heart J* 1978; 95 (5): 555-62.
- 63.- Mont L, Tamborero D, Elosua R, Molina I, Coll-Vinent B, Sitges M, et al. Physical activity, height, and left atrial size are independent risk factors for lone atrial fibrillation in middle-aged healthy individuals. *Europace* 2008; 10 (1): 15-20.
- 64.- Daoud EG, Bogun F, Goyal R, Harvey M, Man KC, Strickberger SA, et al. Effect of atrial fibrillation on atrial refractoriness in humans. *Circulation* 1996; 94: 1600-6.
- 65.- Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, Takahashi A, Hocini M, Quiniou G, et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med* 1998; 339: 659-66.
- 66.- Schotten U, Verheule S, Kirchhof P, Goette A. Pathophysiological mechanisms of atrial fibrillation—a translational appraisal. *Physiol Rev*. 2011 Jan, 91(1):265-325.

- 67.- Salem DN, Strein PD, Al Ahmad A, et al. Antithrombotic therapy in valvular heart disease – native and prosthetic: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126 (3 Suppl): 457-82.
- 68.- Marini C, De SF, Sacco S, Russo T, Olivieri L, Totaro R, et al. Contribution of atrial fibrillation to incidence and outcome of ischemic stroke: results from a population-based study. *Stroke* 2005; 36: 1115-9.
- 69.- Eikelboom JW, Connolly SJ, Brueckmann M, Granger CB, Kappetein AP, Mack MJ, et al, for the RE-ALIGN Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med* 2013; 369: 1206-14.
- 70.- Lip GY, Lowe GD. ABC of atrial fibrillation. Antithrombotic treatment for atrial fibrillation. *BMJ* 1996; 312: 45-9.
- 71.- Hart RG. Atrial fibrillation and stroke prevention. *New Engl J Med* 2003; 349: 1015-6.
- 72.- Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boechler M, Rich MW, Radford MJ. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the national registry of atrial fibrillation. *JAMA* 2001; 285: 2864-70.
- 73.- Ruiz Ortiz, M, Romo E, Mesa D, Delgado M, Anguita M, López Granados A, et al. Predicción de eventos embólicos en pacientes con fibrilación auricular no valvular: evaluación del score CHADS<sub>2</sub> en una población mediterránea. *Rev Esp Cardiol* 2008; 61 (1): 29-35.
- 74.- Morillas P, Pallarés V, Fácila L, Llisterri JL, Sebastián M<sup>a</sup>E, Gómez M, et al, en representación de los investigadores del registro FAPRES. La puntuación CHADS<sub>2</sub> como predictor de riesgo de ictus en ausencia de fibrilación auricular en pacientes hipertensos de 65 o más años. *Rev Esp Cardiol* 2015; 68 (6): 485-491.
- 75.- Olesen JB, Lip GY, Hansen ML, Hansen PR, Tolstrup JS, Lindhardsen J, et al. Validation of risk stratification schemes for predicting stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation: Nationwide cohort study. *Br Med J* 2011; 342: d124.

- 76.- Friberg L, Rosenqvist M, Lip GY. Evaluation of risk stratification schemes for ischaemic stroke and bleeding in 182678 patients with atrial fibrillation: the Swedish Atrial Fibrillation Cohort Study. *Eur Heart J* 2012; 33: 1500-10.
- 77.- Potpara TS, Polovina MM, Licina MM, Marinkovic JM, Prostran MS, Lip GY. Reliable identification of “truly low” thromboembolic risk in patients initially diagnosed with “lone” atrial fibrillation: the Belgrade Atrial Fibrillation Study. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2012; 5: 319-26.
- 78.- Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. 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: 263-72.
- 79.- Stroke in AF working Group. Independent predictors of stroke in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Neurology* 2007; 69: 546-54.
- 80.- Anguita M, Worner F, Domenech P, Marin F, Ortigosa J, Perez-Villacastin, et al. Nuevas evidencias, nuevas controversias: análisis crítico de la guía de práctica clínica sobre fibrilación auricular 2010 de la Sociedad Europea de Cardiología. *Rev Esp Cardiol* 2012; 65 (1): 7-13.
- 81.- Schmitt J, Duray G, Gersh BJ, Hohnloser SH. Atrial fibrillation in acute myocardial infarction: a systematic review of the incidence, clinical features and prognostic implications. *Eur Heart J* 2009; 30: 1038-45.
- 82.- Friberg L, Benson L, Rosenqvist M, Lip GY. Assessment of female sex as a risk factor in atrial fibrillation in Sweden: nationwide retrospective cohort study. *BMJ* 2012; 344: e3522.
- 83.- Avgil Tsadok M, Jackevicius CA, Rahme E, Humphries KH, Behloul H, Pilote L. Sex differences in stroke risk among older patients with recently diagnosed atrial fibrillation. *JAMA* 2012; 307: 1952-8.
- 84.- Chao TF, Liu CJ, Wang KL, Lin YJ, Chang SL, Lo LW, et al. Should atrial fibrillation patients with 1 additional risk factor of the CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score (beyond sex) receive oral anticoagulation? *J Am Coll Cardiol* 2015; 65 (7): 635-42.

- 85.- Poli D, Lip GY, Antonucci E, Grifoni E, Lane D. Stroke risk stratification in a “realworld” elderly anticoagulated atrial fibrillation population. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2011; 22: 25-30.
- 86.- Olesen JB, Torp-Pedersen C, Hansen ML, Lip G. The value of the CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc score for refining stroke risk stratification in patients with atrial fibrillation with a CHADS<sub>2</sub> score 0-1: a nationwide cohort study. *Thromb Haemost* 2012; 107: 1172-9.
- 87.- Lip GY. What is the most effective and safest delivery of thromboprophylaxis in atrial fibrillation? *J R Coll Physicians Edinb* 2012; 42 Suppl 18: 35-44.
- 88.- Lip GY. Stroke in atrial fibrillation: epidemiology and thromboprophylaxis. *J Thromb Haemost* 2011; 9 Suppl 1 : 344-51.
- 89.- Gage BF, Yan Y, Milligan PE, Waterman AD, Culverhouse R, Rich MW, et al. Clinical classification schemes for predicting hemorrhage: results from the National Registry of Atrial Fibrillation (NRAF). *Am Heart J* 2006, 151: (3): 173-719.
- 90.- Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CV, Crijns HJ, Lip GY. A novel user friendly score (HASBLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest* 2010; 138: 1093-100.
- 91.- Fang MC, Go AS, Chang Y, Borowsky LH, Pomernacki NK, Udaltsova N, et al. A new risk scheme to predict warfarin-associated hemorrhage: The ATRIA (Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation) Study. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58 (4): 395-401.
- 92.- Apostolakis S, Lane DA, Guo Y, Buller H, Lip GY. Performance of the HEMORR<sub>2</sub>HAGES, ATRIA and HASBLED bleeding risk-prediction scores in patients with atrial fibrillation undergoing anticoagulation: the AMADEUS (evaluating the use of SR34006 compared to warfarin or acenocumarol in patients with atrial fibrillation) study. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60 (9): 861-7.
- 93.- Lip GY, Andreotti F, Fauchier L, Huber K, Hylek E, Knight E, et al. Bleeding risk assessment, management in atrial fibrillation patients. Executive Summary of a Position Document from the European Heart Rhythm Association (EHRA), endorsed by the

European Society of Cardiology (ESC) Working Group on Thrombosis. *Europace* 2011; 13: 723-46.

94.- Ezekowitz MD, Bridgers SL, James KE, Carliner NH, Colling CL, Gornick CC, et al. Warfarin in the prevention of stroke associated with nonrheumatic atrial fibrillation. Veterans Affairs Stroke Prevention in Nonrheumatic Atrial Fibrillation Investigators. *N Engl J Med* 1992; 327: 1406-12.

95.- Connolly SJ, Laupacis A, Gent M, Roberts RS, Cairns JA, Joyner C. Canadian Atrial Fibrillation Anticoagulation (CAFA) Study. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18: 349-55.

96.- The Boston Area Anticoagulation Trial for Atrial Fibrillation Investigators. The effect of low-dose warfarin on the risk of stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation. *N Engl J Med* 1990; 323: 1505-11.

97.- Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Study. Final Results. *Circulation* 1991; 84: 527-39.

98.- Petersen P, Boysen G, Godtfredsen J, Andersen ED, Andersen B. Placebo-controlled, randomised trial of warfarin and aspirin for prevention of thromboembolic complications in chronic atrial fibrillation. The Copenhagen AFASAK study. *Lancet* 1989; 1: 175-9.

99.- Go AS, Hylek EM, Chang Y, Phillips KA, Henault LE, Capra AM, et al. Anticoagulation therapy for stroke prevention in atrial fibrillation: how well do randomized trials translate into clinical practice? *JAMA* 2003; 290: 2685-92.

100.- Nieuwlaat R, Capucci A, Camm AJ, Olsson SB, Andresen D, Davies DW, et al; European Heart Survey Investigators. Atrial fibrillation management: a prospective survey in ESC member countries: the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Eur Heart J* 2005; 26: 2422-34.

101.- Birman-Deych E, Radford MJ, Nilasena DS, Gage BG. Use and effectiveness of warfarin in Medicare beneficiaries with atrial fibrillation. *Stroke* 2006; 37: 1070-4.

102.- Martínez-Rubio A, Pujol Iglesias E, Bonastre Thio M, Guilera Mas E, Guindo Soldevila J. Epidemiología de la fibrilación auricular en España. *Rev Esp Cardiol Supl* 2013; 13 (C): 3-8.

103.- Barrios V, Calderón A, Escobar C, de la Figuera M. Pacientes con fibrilación auricular asistidos en consultas de atención primaria. Estudio Val-FAAP. *Rev Esp Cardiol* 2012, 65: 47-53.

104.- Del Arco C. Nuevos fármacos anticoagulantes: bases para su uso en urgencias. *Monografías Emergencias* 2012; 6: 7-12.

105.- Mateo J. Nuevos anticoagulantes orales y su papel en la práctica clínica. *Rev Esp Cardiol Supl*. 2013; 13 (C): 33-41.

106.- Laguna P, Martín A, Del Arco, Gargantilla P; on behalf of the GEFAUR-1 investigators. Risk factors for stroke and thromboprophylaxis in atrial fibrillation: what happens in daily clinical practice? The GEFAUR-1 study. *Ann Emerg Med* 2004; 44: 3-11.

107.- 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: 84-91.

108.- Anguita M, Marín F, Roldán I, Cequier A, Bertomeu V, Muñoz J, en representación de los investigadores del estudio FANTASIA. Satisfacción con el cuidado médico de pacientes con fibrilación auricular anticoagulados con antagonistas de la vitamina K o nuevos anticoagulantes. *Rev Esp Cardiol* 2015; 68 (6): 537-8.

109.- Lobos-Bejarano JM, del Castillo-Rodríguez JC, Mena-González A, Alemán-Sánchez JJ, Cabrera de León A, Barón-Esquivias G, et al. Características de los pacientes y abordaje terapéutico de la fibrilación auricular en atención primaria en España. Estudio FIATE. *Med Clin (Barc)* 2013; 141: 279-86.

110.- Abdul-Rahim AH, Wong J, McAlpine C, Young C, Quinn TJ. Associations with anticoagulation: a cross-sectional registry-based analysis of stroke survivors with atrial fibrillation. *Heart* 2014; 100: 557-62.

- 111.- Glader EL, Sjólander M, Erickson M, Lundberg M. Persistent use of preventive drugs declines rapidly during the 2 first years after stroke. *Stroke* 2010; 41: 397-401.
- 112.- Budnitz DS, Lovegrove MC, Shehab N, Richards CL. Emergency hospitalizations for adverse drug events in older Americans. *N Engl J Med* 2011; 365: 2002-12.
- 113.- Escolar-Albadalejo G, García-Frade J, López-Fernández MF, Roldan-Schilling V. Guías sobre los nuevos anticoagulantes orales. Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia / Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia. Octubre 2012.
- 114.- Eriksson BI, Quinlan DJ, Weitz JI. Comparative pharmacodynamics and pharmacokinetics of oral direct thrombin and factor Xa inhibitors in development. *Clin Pharmacokinet* 2009; 48: 1-22.
- 115.- Bassand JP. Review of atrial fibrillation outcome trials of oral anticoagulant and antiplatelet agents. *Europace* 2012; 14: 312-24.
- 116.- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. RELY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361: 1139-51.
- 117.- Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer D, Hacke W, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 883-91.
- 118.- Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, Diener HC, Hart R, Golitsyn S, et al. For the AVERROES Steering Committee and Investigators. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 364: 806-17.
- 119.- 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.
- 120.- 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.
- 121.- 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.

122.- Martínez-Rubio A, Martínez-Torrecilla R. Evidencias actuales de los nuevos anticoagulantes orales en el tratamiento de la fibrilación auricular no valvular: comparación de subestudios. *Rev Esp Cardiol* 2015; 68 (3): 185-189.

123.- Beyer-Westendorf J, Förster K, Pannach S, Ebertz F, Gelbricht V, Thieme C, et al. Rates, management and outcome of rivaroxaban bleeding in daily care: results from the Dresden NOAC Registry. *Blood* 2014; 124: 955-62.

124.- Connolly SJ, Wallentin L, Ezekowitz MD, Eikelboom J, Oldgren J, Reilly PA, et al. The Long-Term Multicenter Observational Study of Dabigatran Treatment in Patients with Atrial Fibrillation (RELY-ABLE) Study. *Circulation*. 2013; 128: 237-43.

125.- Larsen TB, Rasmussen LH, Skjoth F, Due KM, Callreus T, Rosenzweig M, et al. Efficacy and safety of dabigatran etexilate and warfarin in real-world patients with atrial fibrillation: a prospective Nationwide cohort study. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61: 2264-73.

126.- Southworth MR, Reichman ME, Unger EF. Dabigatran and postmarketing reports of bleeding. *N Engl J Med* 2013; 368: 1272-4.

127.- Martínez-Rubio A, Dan GA, Kaski JC. Rivaroxaban and stroke prevention in patients with atrial fibrillation: new evidence. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2014; 12 (8): 933-947.

128.- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de posicionamiento terapéutico (23 de diciembre 2013).

129.- García-Bolao I, Ruiz-Mateas F, Bazan V, Berruezo A, Alcalde O, Leal del Ojo J, et al. Temas de actualidad en arritmias y estimulación cardíaca. *Rev Esp Cardiol* 2015; 68 (3): 226-233.

130.- Barrio V, Calderón A, Escobar C, de la Figuera M. Pacientes con fibrilación auricular asistidos en consultas de atención primaria. Estudio Val-FAAP. *Rev Esp Cardiol* 2012; 65: 47-53.

- 131.- Marco P, Tarín F, Lucas J. Nuevos anticoagulantes orales: características de las moléculas, mecanismo de acción, farmacocinéticas y farmacodinámicas. *Med Clin (Barc)* 2008; 131: 66-9.
- 132.- Stangier J, Rathgen K, Stahle H, Gansser D, Roth W: The pharmacokinetics, pharmacodynamics and tolerability of dabigatran exetilate, a new oral direct thrombin inhibitor in healthy male subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2007; 64: 292-303.
- 133.- Stangier J, Eriksson BI, Dahl OE, Ahnfelt L, Nehmiz G, Stahle H, et al. Pharmacokinetic profile of the oral direct thrombin inhibitor dabigatran etexilate in healthy volunteers and patients undergoing total hip replacement. *J Clin Pharmacol* 2005; 45: 555-563.
- 134.- Diener HC, Connolly SJ, Ezekowitz MD, Wallentin L, Reilly PA, Yang S, et al; for the RELY study Group. Dabigatran compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous transient ischaemic attack or stroke: a subgroup analysis of the RELY trial. *Lancet Neurol* 2010; 9: 1157-63.
- 135.- Ezekowitz MD, Wallentin L, Connolly SJ, Parekh A, Chernick MR, Pogue J, et al; for the RELY Steering Committee and Investigators. Dabigatran and warfarin in vitamin K antagonist-naïve and experienced cohorts with atrial fibrillation. *Circulation* 2010; 122: 2246-53.
- 136.- Oldgren J, Alings M, Darius H, Diener HC, Eikelboom J, Ezekowitz MD, et al; RELY Investigators. Risks for stroke, bleeding, and death in patients with atrial fibrillation receiving dabigatran or warfarin in relation to the CHADS<sub>2</sub> score: a subgroup analysis of the RELY trial. *Ann Intern Med* 2011; 155: 660-7.
- 137.- Wallentin L, Yusuf S, Ezekowitz MD, Alings M, Flather M, Franzosi MG, et al; for the RELY Investigators. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin at different levels of International normalised ratio control for stroke prevention in atrial fibrillation: an analysis of the RELY trial. *Lancet* 2010; 376: 975-83.
- 138.- Nagarakanti R, Ezekowitz MD, Oldgren J, Yang S, Chernick M, Aikens TH, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation: an analysis of patients undergoing cardioversion. *Circulation* 2011; 123: 131-6.

139.- Hart RG, Diener HC, Yang S, Connolly SJ, Wallentin L, Reilly PA, et al. Intracranial hemorrhage in atrial fibrillation patients during anticoagulation with warfarin or dabigatran: the RELY trial. *Stroke* 2012; 43: 1511-7.

140.- Hohnloser SH, Oldgren J, Yang S, Wallentin L, Ezekowitz M, Reilly P, et al. Myocardial ischemic events in patients with atrial fibrillation treated with dabigatran or warfarin in the RELY. *Circulation* 2012; 125: 669-76.

141.- Bjerregaard Larsen T, Hvilsted Rasmussen L, Gorst-Rasmussen A, Skjoth F, Rosenzweig M, Lane D, et al. Myocardial ischemic events in “Real World” patients with atrial fibrillation treated with dabigatran or warfarin. *Am J Med* 2014; 127: 329: 336.

142.- Bassand JP. Review of atrial fibrillation outcome trials of oral anticoagulant and antiplatelet agents. *Europace* 2012; 14: 312-24.

143.- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Dabigatrán etexilato: contraindicación en pacientes con prótesis valvulares cardíacas (19 de diciembre 2012).

144.- Piccini JP, Stevens S, Lokhnygina Y, Patel M, Halperin J, Singer D, et al. Outcomes after cardioversion and atrial fibrillation ablation in patients treated with rivaroxaban and warfarin in the ROCKET-AF Trial. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61 (19): 1998-2006.

145.- Cappato R, Ezekowitz MD, Klein AL, Camm AJ, Ma CS, Le Heuzey JY, on behalf of the X-VerT Investigators. Rivaroxaban vs vitamin K antagonists for cardioversion in atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2014; 35 (47): 3346-55.

146.- Wasserlauf G, Grandi SM, Filion KB, Eisenberg MJ. Meta-analysis of rivaroxaban and bleeding risk. *Am J Cardiol* 2013; 112 (3): 454-60.

147.- Deedwania P, Huang GW. An evidence based review of apixaban and its potential in the prevention of stroke in patients with atrial fibrillation. *Core Evidence* 2012; 7: 49-59.

148.- Hohnloser SH, Hijazi Z, Thomas L, Alexander JH, Amerena J, Hanna M, et al. Efficacy of apixaban when compared with warfarin in relation to renal function in

patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J* 2012; 33: 2821-30.

149.- Matsushima N, Lee F, Sato T, Weiss D, Mendell J. Bioavailability and safety of the factor Xa inhibitor edoxaban and the effects of quinidine in healthy subjects. *Clin Pharm Drug Dev* 2013; 2: 358-66.

150.- Ogata K, Mendell-Harary J, Tachibana M, Masumoto H, Oguma T, Kojima M, et al. Clinical safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of the novel factor Xa inhibitor edoxaban in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* 2010; 50 (7): 743-53.

151.- Weitz JI, Connolly SJ, Patel I, Salazar D, Rohatagi S, Mendell J, et al. Randomised, parallel-group, multicentre, multinational phase 2 study comparing edoxaban, an oral factor Xa inhibitor, with warfarin for stroke prevention in patients with atrial fibrillation. *Thromb Haemost* 2010;104:633-41.

152.- Salazar DE, Mendell J, Kastrissios H, Green M, Carrothers TJ, Song S, et al. Modelling and simulation of edoxaban exposure and response relationships in patients with atrial fibrillation. *Thromb Haemost* 2012;107:925-36.

153.- Vahanian A, Baumgartner H, Bax J, Butchart E, Dion R, Filippatos G, et al, en representación del Grupo de Trabajo sobre el Tratamiento de las Valvulopatías de la Sociedad Europea de Cardiología. Guía de práctica clínica sobre el tratamiento de las valvulopatías. *Rev Esp Cardiol* 2007; 60 (6): 625.e1-e50.

154.- Schulman S and Kearon C, on behalf of the subcommittee on control of anticoagulation of the scientific and standardization committee of the international society on thrombosis and haemostasis. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. *J Thromb Haemost* 2005; 3: 692: 4.

155.- Misayaka Y, Barnes ME, Gersh BJ, Cha SS, Bailey KR, Abhayaratna WP, et al. Secular trends in incidence of atrial fibrillation in Olmsted county Minnesota, 1980 to 2000 and implications on the projection for future prevalence. *Circulation* 2006; 114: 119-25.

156.- Heeringa J, Van der Kuip DA, Hofman A, Kors JA, Van Herpen G, Stricker BH, et al. Prevalence, incidence and life time risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *Eur Heart J* 2006; 27: 949-53.

157.- Murphy NF, Simpson CR, Jhund PS, Stewart S, Kirpatrick M, Chalmers J, et al. A national survey of the prevalence, incidence, primary care burden and treatment of atrial fibrillation in Scotland. *Heart* 2007; 93: 606-12.

158.- Kakkar AK, Mueller I, Bassand JP, Fitzmaurice DA, Goldhaber SZ, Goto S, et al. Risk profiles and antithrombotic treatment of patients newly diagnosed with atrial fibrillation at risk of stroke: perspectives from the international, observational, prospective GARFIELD Registry. *PLoS One* 2013; 8 (5): e63479.

159.- Kirchhof P, Ammentorp B, Darius H, De Caterina R, Le Heuzey JY, Schilling RJ, et al. Management of atrial fibrillation in seven European countries after the publication of the 2010 ESC Guidelines on atrial fibrillation: primary results of the PREvention of thromboembolic events – European Registry in Atrial Fibrillation (PREFER in AF). *Europace* 2014; 16: 6-14.

160.- Lip GY, Laroche C, Dan, GA, Santini M, Kalarus Z, Rasmussen LH, et al. “Real world” antithrombotic treatment in atrial fibrillation: the EURObservational Research Programme Atrial Fibrillation General Pilot survey. *Am J Med* 2014.

161.- Nieuwlaat R, Capucci A, Lip G, Olsson B, Prins MH, Nieman FH, et al, on behalf of the Euro Heart Survey Investigators. Antithrombotic treatment in real-life atrial fibrillation patients: a report from the Euro Heart Survey on atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2006; 27: 3018-3026.

162.- Leal-Hernandez M, Marín F. Uso del tratamiento antitrombótico en pacientes con fibrilación auricular en atención primaria. Importancia del control del INR. *Rev Esp Cardiol* 2014; 67 (5): 417-420.

163.- López-Sendón J, Merino JL. Mal control de la anticoagulación en la fibrilación auricular. ¿Hasta cuándo? *Rev Esp Cardiol* 2015. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2015.06.010>.

- 164.- Cinza-Sanjurjo S, Rey-Aldana D, Gestal-Pereira E, Calvo-Gómez C; en representación del grupo de investigadores del estudio ANFAGAL. Evaluación del grado de anticoagulación de pacientes con fibrilación auricular en el ámbito de atención primaria de Galicia. *Rev Esp Cardiol* 2015. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2014.04.020>.
- 165.- Anguita Sánchez M, Bertomeu Martínez V, Cequier Fillat A; en representación de los investigadores del estudio CALIFA. Calidad de la anticoagulación con antagonistas de la vitamina K en España: prevalencia de mal control y factores asociados. *Rev Esp Cardiol* 2015. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2014.11.022>.
- 166.- 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. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2015.04.017>.
- 167.- Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. 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: 263-72.
- 168.- Rodríguez-Mañero M, Cordero A, Bertomeu-González V, Moreno-Arribas J, Bertomeu-Martínez V, Mazón P, et al. Impacto de los nuevos criterios para el tratamiento anticoagulante de la fibrilación auricular. *Rev Esp Cardiol* 2011; 64 (8): 640-653.
- 169.- Wann LS, Curtis AB, January CT, Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, et al. ACCF/AHA/HRS focused update on the management of patients with atrial fibrillation (updating the 2006 guideline): a report of the ACCF/AHA Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2011; 123: 104-23.
- 170.- Cairns JA, Connolly S, McMurry S, Stephenson M, Talajic M. Canadian Cardiovascular Society atrial fibrillation Guidelines 2010: prevention of stroke and systemic thromboembolism in atrial fibrillation and flutter. *Can J Cardiol* 2011; 27: 74-90.

171.- Marín F, Roldán V, Gallego P, Fernández H, Orenes-Piñero E, Vicente V, et al. La anemia es un factor de riesgo independiente de sangrado en la fibrilación auricular bajo tratamiento anticoagulante oral. *Rev Esp Cardiol* 2012; 65 Supl 3: 162.

172.- Díez-Manglano J, Bernabeu-Wittel M, Barón-Franco B, Murcia-Zaragoza J, Fuertes Martín A, Alemán A, en representación de los investigadores del Proyecto PROFUND. Anticoagulación en pacientes pluripatológicos con fibrilación auricular. *Med Clin (Barc)* 2013; 140 (3): 97-103.

173.- Soliman EZ, Prineas RJ, Go AS, Xie D, Lash JP, Rahman M, et al. Chronic kidney disease and prevalent atrial fibrillation: the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC). *Am Heart J* 2010; 159 (6): 1102-7.

174.- Yang F, Chou D, Schweitzer P, Hanon S. Warfarin in haemodialysis patients with atrial fibrillation: what benefit? *Europace* 2010; 12 (12): 1666-72.

175.- SPAF Investigators. Adjusted-dose warfarin versus low-intensity, fixed-dose warfarin plus aspirin for high-risk patients with atrial fibrillation: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation (SPAF) III randomised clinical trial. *Lancet* 1996; 348 (9028): 633-43.

176.- Hughes M, Lip GY. Stroke and thromboembolism in atrial fibrillation: a systematic review of stroke risk factors, risk stratification schema and cost effectiveness data. *Thromb Haemost* 2008; 99: 295-304.

177.- Stroke in AF working group. Independent predictors of stroke in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Neurology* 2007; 69: 546-54.

178.- DiMarco JP, Flaker G, Waldo AL, Corley SD, Greene HL, Safford RE, et al. Factors affecting bleeding risk during anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation: Observations from the Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Study. *Am Heart J* 2005; 149 (4): 650-6.

179.- Rosendall FR, Cannegieter SC, Van der Meer FJ, Briet E. A method to determine the optimal intensity of oral anticoagulant therapy. *Thromb Haemost* 1993; 69: 236-9.

180.- De Caterina R, Husted S, Wallentin L, Andreotti F, Arnesen H, Bachmann F, et al; European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis Task Force on

Anticoagulants in Heart Disease. General mechanisms of coagulation and targets of anticoagulants (section I). Position paper of the ESC Working Group of Thrombosis – Task Force on Anticoagulants in Heart Disease. *Thromb Haemost* 2013; 109 (4): 569-579.

181.- Razouki Z, Ozonoff A, Zhao S, Rose AJ. Pathways to poor anticoagulation control. *J Thromb Haemost* 2014; 12: 628-34.

182.- Apostolakis S, Sullivan RM, Olshansky B, Lip GY. Factors affecting quality of anticoagulation control among patients with atrial fibrillation on warfarin: the SAME-TT<sub>2</sub>R<sub>2</sub> score. *Chest* 2013; 144(%): 1555-1563.

183.- Lip G, Haguenoer K, Saint-Etienne C, Fauchier L. Relationship of the SAME-TT<sub>2</sub>R<sub>2</sub> score to poor-quality anticoagulation, stroke, clinically relevant bleeding, and mortality in patients with atrial fibrillation. *Chest* 2014; 146 (3): 719-726.

184.- Gallego P, Roldan V, Marin F, Galvez J, Valdes M, Vicente V, et al. SAME-TT<sub>2</sub>R<sub>2</sub> score, time in therapeutic range, and outcomes in anticoagulated patients with atrial fibrillation. *Am J Med* 2014; 127 (11): 1083-8.

185.- Gómez Doblás JJ, López Garrido M, Becerra Muñoz VM. Nuevos anticoagulantes orales en fibrilación auricular valvular: ¿hasta dónde llegan?. *Cardiocre* 2014; 49 (3): 99-101.

186.- Orellana Figueroa HN, López Garrido M, Becerra Muñoz VM, Cabrera Bueno F, Gómez Doblás JJ, Robledo Carmona J, et al. Eficacia y seguridad de los nuevos anticoagulantes orales en fibrilación auricular valvular. *Rev Esp Cardiol* 2013; 66 Supl 1: 926.

187.- Hijazi Z, Hohnloser SH, Oldgren J, Andersson U, Connolly SJ, Eikelboom JW, et al. Efficacy and Safety of Dabigatran Compared with Warfarin in Relation to Baseline Renal Function in Patients with Atrial Fibrillation: A RELY Trial Analysis. *Circulation* 2014; 129 (9):961-970.

188.- Steiner T, Böhm M, Dichgans M, Diener H-C, Ell C, Endres M, et al. Recommendations for the emergency management of complications associated with the

new direct oral anticoagulants (DOACs), apixaban, dabigatran and rivaroxaban. *Clin Res Cardiol* 2013; 102 (6): 399-412.

189.- Chan KE, Edelman ER, Wenger JB, Thadhani RI, Maddux FW. Dabigatran and rivaroxaban use in atrial fibrillation patients on hemodialysis. *Circulation* 2015; 131 (11): 972-9.

190.- Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Hacke W, Oldgren J, et al. European Heart Rhythm Association Practical Guidelines on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace* 2013; 15 (5): 625-51.

191.- Shore S, Carey EP, Turakhia M, Jackevicius C, Cunnigham F, Baron AE, et al. Patterns of adherence to dabigatran and its association with outcomes. *Circulation* 2013; 128: A16864.

192.- Sorensen SV, Kansal A, Connolly S, Peng S, Linnehan J, Bradley-Kennedy C, et al. Cost-effectiveness of dabigatran etexilate for the prevention of stroke and systemic embolism in atrial fibrillation: a Canadian payer perspective. *Thromb Haemost.* 2011; 105: 908-19.

193.- Kansal AR, Sorensen AV, Gani R, Robinson P, Pan F, Plumb J, et al. Cost-effectiveness of dabigatran etexilate for the prevention of stroke and systemic embolism in UK patients with atrial fibrillation. *Heart* 2012; 98: 573-8.

194.- Langkilde LK, Bergholdt Asmussen M, Overgaard M. Cost-effectiveness of dabigatran etexilate for stroke prevention in non-valvular atrial fibrillation. Applying RELY to clinical practice in Denmark. *J Med Econ* 2012; 15: 695-703.

195.- Lee S, Anglade MW, Pham D, Pisacane R, Kluger J, Coleman CI. Cost-effectiveness of rivaroxaban compared to warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2012; 110: 845-51.

196.- Lee S, Mullin R, Blazawski J, Coleman CI. Cost-effectiveness of apixaban compared with warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation. *PloS One* 2012; 7: e47473.

- 197.- Mar J, Antoñanzas F, Pradas R, Arrospide A. Probabilistic Markov models in economic evaluation of health technologies: a practical guide. *Gac Sanit* 2010; 24: 209-14.
- 198.- Limone BL, Baker WL, Kluger J, Coleman CI. Novel anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation: a systematic review of cost-effectiveness models. *PLoS One* 2013; 8: e62183.
- 199.- Barón Esquivias G, Escolar Albadalejo G, Zamorano JL, Betegón Nicolás L, Canal Fontcuberta C, de Salas-Cansado M, et al. Análisis coste-efectividad de apixabán frente a acenocumarol en la prevención del ictus en pacientes con fibrilación auricular no valvular en España. *Rev Esp Cardiol* 2015; 68 (8): 680-690.
- 200.- Harrington AR, Armstrong EP, Nolan PE, Malone DC. Cost-effectiveness of apixaban, dabigatran, rivaroxaban and warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation. *Stroke* 2013; 44: 1676-1681.

## 16. Índice de tablas

Tabla 1. Riesgo de muerte y recurrencia de ictus en función de la presencia o ausencia de fibrilación auricular en el Framingham Heart Study .....	7
Tabla 2. Morbimortalidad y costes asociados a la fibrilación auricular .....	10
Tabla 3. Factores de riesgo de ictus isquémico y embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular .....	24
Tabla 4. Escala CHADS <sub>2</sub> .....	24
Tabla 5. Riesgo de ictus en el Registro Nacional de Fibrilación Auricular (NRAF) estratificado por el nivel de CHADS <sub>2</sub> .....	25
Tabla 6. Escala CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> VASc.....	26
Tabla 7. Tasa ajustada de accidente cerebrovascular de acuerdo con la puntuación CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> VASc .....	26
Tabla 8. Escala HASBLED para valorar el riesgo de sangrado .....	32
Tabla 9. Contraindicaciones comunes a todos los anticoagulantes orales .....	33
Tabla 10. Limitaciones al uso terapéutico de los anticoagulantes anti-vitamina K .....	36
Tabla 11. Principales interacciones de los fármacos anti-vitamina K .....	36
Tabla 12. Propiedades que debe cumplir un anticoagulante para una máxima utilidad clínica .....	42
Tabla 13. Principales ensayos clínicos en fase III con nuevos anticoagulantes orales en la prevención de tromboembolia en fibrilación auricular no valvular .....	46

---

Tabla 14. Características basales de los pacientes incluidos en el estudio RELY .....	50
Tabla 15. Eventos de seguridad en el estudio RELY .....	52
Tabla 16. Características de los pacientes incluidos en el estudio ROCKET-AF .....	61
Tabla 17. Objetivo de seguridad en el estudio ROCKET-AF .....	63
Tabla 18. Características de los pacientes incluidos en el estudio ARISTOTLE .....	70
Tabla 19. Objetivo de eficacia en el estudio ARISTOTLE .....	71
Tabla 20. Características de los pacientes incluidos en el estudio ENGAGE-AF .....	75
Tabla 21. Resumen de las características principales de los nuevos anticoagulantes orales con estudios en fase III .....	78
Tabla 22. Características epidemiológicas de la muestra total .....	85
Tabla 23. Escalas de riesgo embólico y hemorrágico de la muestra total .....	86
Tabla 24. Parámetros analíticos de la muestra total .....	86
Tabla 25. Características ecocardiográficas de la muestra total .....	87
Tabla 26. Eventos adversos mayores cardiovasculares en el seguimiento .....	88
Tabla 27. Características diferenciales de los pacientes con y sin eventos adversos mayores cardiovasculares en el seguimiento .....	88
Tabla 28. Escalas de riesgo embólico y hemorrágico de pacientes con y sin eventos adversos mayores cardiovasculares en el seguimiento .....	89
Tabla 29. Análisis univariante de los factores asociados a los eventos de eficacia .....	89
Tabla 30. Eventos de seguridad en el seguimiento .....	90

Tabla 31. Características diferenciales de pacientes con y sin hemorragia mayor en el seguimiento .....	90
Tabla 32. Escalas de riesgo embólico y hemorrágico de pacientes con y sin hemorragia mayor en el seguimiento .....	91
Tabla 33. Análisis univariante de los factores asociados a los eventos de seguridad ...	91
Tabla 34. Características diferenciales de pacientes con y sin eventos combinados en el seguimiento .....	92
Tabla 35. Escalas de riesgo embólico y hemorrágico de pacientes con y sin eventos combinados en el seguimiento .....	92
Tabla 36. Análisis univariante de los factores asociados a la variable de eventos combinados .....	93
Tabla 37. Características epidemiológicas en función del tratamiento recibido .....	94
Tabla 38. Características clínicas en función del tratamiento recibido .....	96
Tabla 39. Parámetros analíticos en función del tratamiento recibido .....	97
Tabla 40. Características ecocardiográficas en función del tratamiento recibido .....	98
Tabla 41. Eventos adversos cardiovasculares en el grupo de acenocumarol .....	100
Tabla 42. Eventos adversos mayores cardiovasculares en el grupo de NACO .....	102
Tabla 43. Características de los pacientes con MACE según el tratamiento recibido ...	99
Tabla 44. Escalas de riesgo embólico y hemorrágico de pacientes con MACE según el tratamiento recibido .....	99

---

Tabla 45. Análisis univariante de los factores asociados a eventos adversos mayores cardiovasculares en el grupo de acenocumarol.....	100
Tabla 46. Análisis univariante de los factores asociados a la variable de eficacia en el grupo de NACO .....	101
Tabla 47. Componentes del objetivo de eficacia según el tratamiento recibido.....	103
Tabla 48. Eventos de seguridad en el grupo de NACO .....	104
Tabla 49. Eventos de seguridad en el grupo de acenocumarol.....	105
Tabla 50. Análisis univariante de los factores asociados a la variable de seguridad en el grupo de acenocumarol .....	103
Tabla 51. Análisis univariante de los factores asociados a la variable de eventos combinados en el grupo de acenocumarol.....	106
Tabla 52. Análisis univariante de los factores asociados a la variable de eventos combinados en el grupo de NACO.....	107
Tabla 53. Eventos embólicos y de seguridad .....	109
Tabla 54. Características clínicas según sexo.....	110
Tabla 55. Escalas de riesgo embólico y hemorrágico según sexo .....	111
Tabla 56. Características ecocardiográficas según sexo .....	111
Tabla 57. Eventos clínicos en el seguimiento según sexo .....	112
Tabla 58. Características clínicas según edad .....	114
Tabla 59. Escalas de riesgo embólico y hemorrágico según edad .....	114

Tabla 60. Características ecocardiográficas según edad .....	115
Tabla 61. Eventos clínicos en el seguimiento según edad .....	116
Tabla 62. Características epidemiológicas y clínicas según el tipo de NACO .....	119
Tabla 63. Escalas de riesgo embólico y hemorrágico según el tipo de NACO .....	119
Tabla 64. Eventos clínicos según el tipo de NACO .....	120
Tabla 65. Predictores de MACE en el total de la población .....	121
Tabla 66. Predictores de MACE en el grupo de acenocumarol .....	121
Tabla 67. Predictores de MACE en el grupo de NACO.....	121
Tabla 68. Predictores de ictus y embolismo sistémico en el total de la población .....	122
Tabla 69. Predictores de mortalidad cardiovascular en el total de la población .....	122
Tabla 70. Predictores de hemorragia mayor en el total de la población .....	122
Tabla 71. Predictores de hemorragia mayor en el grupo de acenocumarol .....	123
Tabla 72. Predictores de eventos de eficacia y seguridad en el total de población .....	123
Tabla 73. Predictores de eventos de eficacia y de seguridad en el grupo de acenocumarol .....	124
Tabla 74. Predictores de eventos de eficacia y seguridad en el grupo de NACO .....	124
Tabla 75. Características clínicas de pacientes incluidos en los distintos estudios .....	128
Tabla 76. Escala de riesgo embólico en los distintos estudios .....	129

---

Tabla 77. Tiempo en rango terapéutico de los pacientes incluidos en los distintos estudios .....	133
Tabla 78. Tasas de eventos adversos mayores cardiovasculares en nuestro estudio y en los distintos ensayos clínicos con NACO .....	136
Tabla 79. Tasas de objetivo de seguridad en nuestro estudio y en los distintos ensayos clínicos con NACO .....	137
Tabla 80. Escala SAME-TT <sub>2</sub> R <sub>2</sub> .....	144
Tabla 81. Pacientes con nuevos anticoagulantes orales: contenido de las visitas en Atención Primaria .....	148

## 17. Índice de figuras

Figura 1. Incidencia de FA en los 3 grupos de sujetos del estudio PREDIMED .....	5
Figura 2. Efecto del primer ictus isquémico en pacientes con FA .....	7
Figura 3. Rendimiento de la monitorización prolongada para detectar FA en pacientes con ictus criptogénico .....	8
Figura 4. Recomendaciones de la Sociedad Europea de Cardiología para el cribado de fibrilación auricular .....	9
Figura 5. Mortalidad en relación con el tipo de FA .....	11
Figura 6. Curvas de supervivencia en pacientes con y sin FA en relación con el resultado de la ergometría y ecocardiograma de esfuerzo .....	14
Figura 7. Curvas de Kaplan-Meier que muestran la probabilidad de desarrollo de FA en hombres y mujeres según su índice de masa corporal .....	18
Figura 8. Tasa de ictus en relación a la puntuación CHADS <sub>2</sub> .....	28
Figura 9. Incidencia acumulativa no ajustada de ictus, en relación a la edad. Regresión de Cox con términos de interacción para el sexo y la edad .....	28
Figura 10. Recomendaciones sobre el uso de anticoagulación oral para la prevención de los accidentes cerebrovasculares en la FA .....	30
Figura 11. Prevención de ictus y complicaciones hemorrágicas según rango de INR ..	37
Figura 12. Cascada de la coagulación y dianas terapéuticas de los nuevos anticoagulantes .....	41

---

Figura 13. Tasa de ictus o embolia sistémica en los distintos ensayos clínicos y en metanálisis .....	43
Figura 14. Objetivos secundarios de eficacia y seguridad .....	43
Figura 15. Tasa de hemorragias mayores en distintos ensayos clínicos y metanálisis .	44
Figura 16. Tasas acumuladas para el objetivo primario del estudio RELY .....	51
Figura 17. Curvas de Kaplan-Meier para el objetivo de eficacia en el análisis por intención a tratar en el estudio ROCKET-AF .....	62
Figura 18. Curvas de Kaplan-Meier para el objetivo de eficacia en el estudio ARISTOTLE .....	71
Figura 19. Curvas de Kaplan-Meier para el objetivo de seguridad en el estudio ARISTOTLE .....	72
Figura 20. Curvas de Kaplan-Meier para el objetivo primario de eficacia en el estudio ENGAGE-AF .....	75
Figura 21. Curvas de Kaplan-Meier para el objetivo primario de seguridad en el estudio ENGAGE-AF .....	76
Figura 22. Distribución de la población a estudio según sexo .....	84
Figura 23. Distribución de la población a estudio según el tratamiento recibido .....	84
Figura 24. Características clínicas de la muestra total .....	85
Figura 25. Distribución de la población a estudio según factores de riesgo .....	95
Figura 26. Puntuación CHADS <sub>2</sub> según el tratamiento recibido .....	96

Figura 27. Puntuación CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> VASc según el tratamiento recibido .....	97
Figura 28. Supervivencia libre de eventos MACE cardiovascular .....	101
Figura 29. Supervivencia libre de eventos de seguridad .....	104
Figura 30. Supervivencia libre de eventos embólicos y hemorrágicos .....	106
Figura 31. Causas para la suspensión del tratamiento con acenocumarol.....	108
Figura 32. Causas para la suspensión del tratamiento con NACO.....	108
Figura 33. Distribución de los pacientes según edad y sexo .....	113
Figura 34. Pacientes en tratamiento con NACO .....	117
Figura 35. Distribución por sexo de pacientes en tratamiento con NACO .....	117
Figura 36. Razón por la que se suspende el acenocumarol en pacientes que inician tratamiento con NACO.....	118
Figura 37. Comorbilidad de los pacientes en tratamiento con NACO .....	118
Figura 38. Tratamiento concomitante de los pacientes en tratamiento con NACO ....	120
Figura 39. Tratamiento antitrombótico según la puntuación en la escala CHADS <sub>2</sub> en el estudio Val-FAAP .....	129
Figura 40. Prescripción de tratamiento antitrombótico según puntuación CHADS <sub>2</sub> en el Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation .....	130