



**Universitat Oberta
de Catalunya**

EFICACIA DEL TRATAMIENTO ANTITROMBÓTICO EN PACIENTES CON FIBRILACIÓN AURICULAR NO VALVULAR

Gonzalo Rodríguez Torné

Máster en Bioinformática y Bioestadística

Estadística y Bioinformática

Nombre Consultor/a

Miguel Ángel Mayer Pujadas

1 de enero del 2018



Esta obra está sujeta a una licencia de
Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada [3.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/es/)
[España de Creative Commons](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/es/)

Copyright © 2017 Gonzalo Rodríguez Torné.

Permission is granted to copy, distribute and/or modify this document under the terms of the GNU Free Documentation License, Version 1.3 or any later version published by the Free Software Foundation; with no Invariant Sections, no Front-Cover Texts, and no Back-Cover Texts.

A copy of the license is included in the section entitled "GNU Free Documentation License".

© (Gonzalo Rodríguez Torné)

Reservados todos los derechos. Está prohibido la reproducción total o parcial de esta obra por cualquier medio o procedimiento, comprendidos la impresión, la reprografía, el microfilme, el tratamiento informático o cualquier otro sistema, así como la distribución de ejemplares mediante alquiler y préstamo, sin la autorización escrita del autor o de los límites que autorice la Ley de Propiedad Intelectual.

FICHA DEL TRABAJO FINAL

Título del trabajo:	<i>Eficacia del tratamiento antitrombótico en pacientes con fibrilación auricular no valvular</i>
Nombre del autor:	<i>Gonzalo Rodríguez Torné</i>
Nombre del consultor/a:	<i>Miguel Ángel Mayer Pujadas</i>
Nombre del PRA:	<i>José Antonio Morán Moreno</i>
Fecha de entrega:	10/2017
Titulación::	<i>Plan de estudios del estudiante</i>
Área del Trabajo Final:	<i>Estadística y Bioinformática</i>
Idioma del trabajo:	<i>Castellano</i>
Palabras clave	<i>Anticoagulantes orales, ictus, hemorragia, eficacia</i>

Resumen del Trabajo (máximo 250 palabras):

La fibrilación auricular (FA) es la arritmia cardiaca crónica más frecuente y se calcula que afecta a un 1-2% de la población siendo una patología que confiere a los pacientes que la padecen un riesgo de accidente cerebrovascular (ACV) o ictus y embolia sistémica superior en 5 veces al de la población general. El tratamiento preventivo del mismo consiste en la administración de antiagregantes o anticoagulantes orales, tratamientos no exentos de numerosas reacciones adversas e interacciones.

La gran variabilidad de respuesta obtenida en los tratamientos con acenocumarol o warfarina, así como un análisis de la eficacia y eficiencia de los nuevos anticoagulantes orales (NACOs), dabigatran, rivaroxaban y apixaban en esta patología justifica un estudio postcomercialización de este tipo de pacientes tratados con estas terapias.

Se trata de un estudio observacional retrospectivo realizado en Granada con pacientes en tratamiento con acenocumarol, warfarina, dabigatran, rivaroxaban o apixaban durante un periodo de seguimiento de 3 años con objeto de evaluar la incidencia de ictus en estos pacientes y determinar si existen diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes que toman acenocumarol o warfarina y los que están tratados con NACOs (dabigatran, rivaroxaban o apixaban). Se estudia también la seguridad del tratamiento con NACOs en estos pacientes en relación a la presencia de episodios de hemorragia mayor y no mayor clínicamente relevantes según la

Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE9), así como la influencia de las diferentes comorbilidades que presentan estos pacientes.

En este estudio podemos concluir que el tipo de anticoagulante oral utilizado no presenta diferencias significativas en relación a la aparición de ictus, mientras que el riesgo de sangrado mayor y menor sí depende del tratamiento empleado, siendo menor con los NACOs.

Abstract (in English, 250 words or less):

Atrial fibrillation (AF) is the most common chronic cardiac arrhythmia and it is estimated that affects 1-2% of the population, being a condition that increases patients risk of stroke and systemic embolism 5 times higher than the general population. The preventive treatment of this risk consists of the administration of antiplatelet or oral anticoagulants, treatments that are not exempt of numerous adverse effects and interactions.

The great variability of response obtained in the treatments with acenocumarol or warfarin, as well as an analysis of the efficacy and efficiency of the new oral anticoagulants (NACOs), dabigatran, rivaroxaban and apixaban in this pathology justifies a postmarketing study of these types of patients treated with these therapies.

This is a retrospective observational study carried out in Granada with patients receiving acenocoumarol, warfarin, dabigatran, rivaroxaban or apixaban during a 3-year follow-up period in order to assess the incidence of stroke in these patients and to determine whether there are statistically significant differences between patients taking acenocoumarol or warfarin and those treated with NACOs (dabigatran, rivaroxaban or apixaban). The safety of treatment with NACOs in these patients measured as episodes of major and non-major bleeding clinically relevant according to the ICD9 classification is also studied, as well as the influence of the different comorbidities in these patients.

In this study we may conclude that the type of oral anticoagulant used does not present significant differences in relation to the onset of stroke, while the risk of major and minor bleeding does depend on the treatment used, being lower with the NACOs.

Índice

1. Listado de figuras	4
2. Introducción.....	12
2.1 Contexto y justificación del Trabajo.....	26
2.2 Objetivos del Trabajo	26
2.3 Material y métodos.....	26
3. Resultados	28
4. Conclusiones.....	38
5. Glosario.....	41
6. Bibliografía	42
7. Anexos	49

Lista de figuras

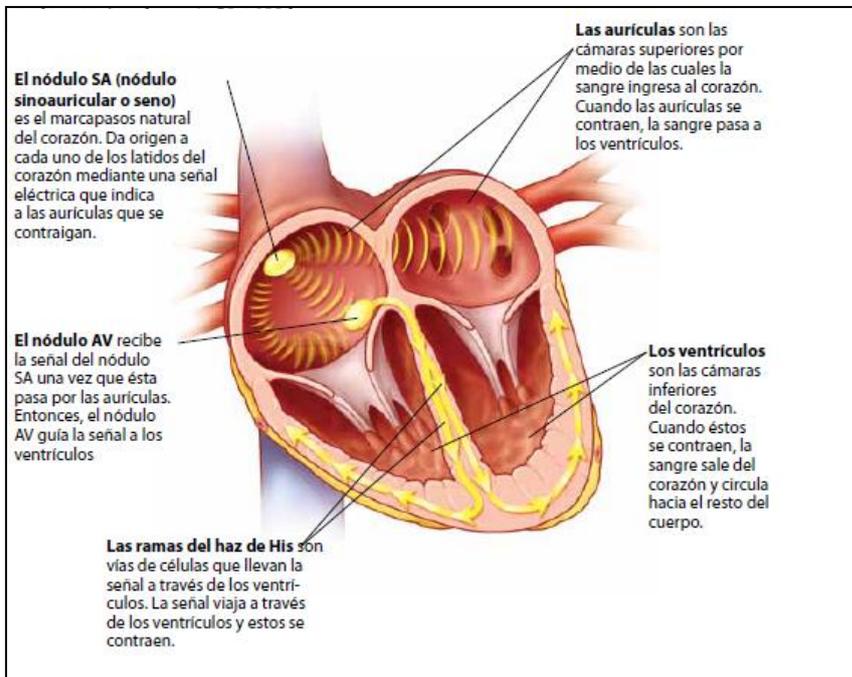


Figura 1. Fisiología y anatomía del corazón.

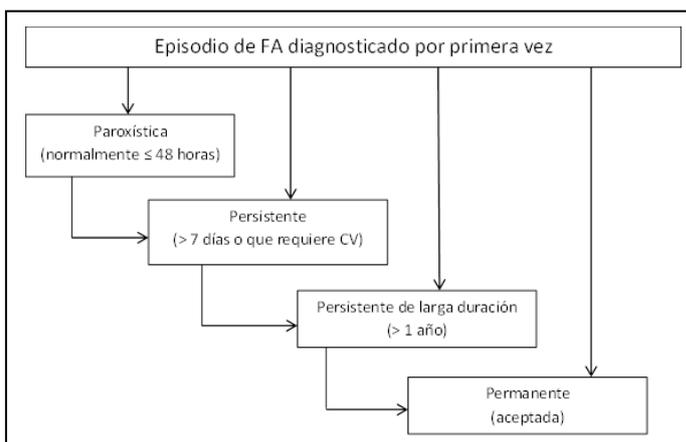
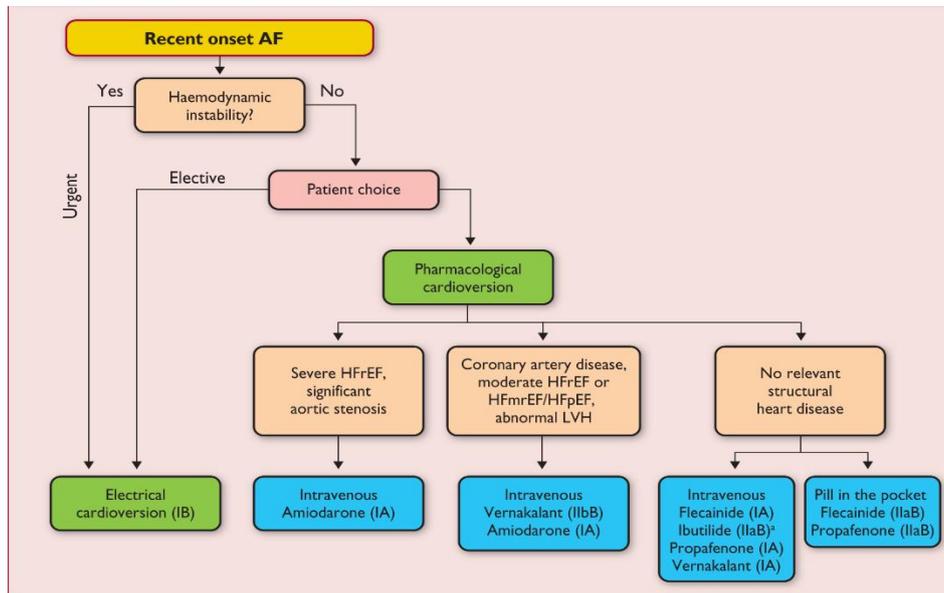


Figura 2. Diferentes tipos de Fibrilación Auricular (FA).



AF = atrial fibrillation; HFmrEF = heart failure with mid-range ejection fraction; HFpEF = heart failure with preserved ejection fraction; HFrEF = heart failure with reduced ejection fraction; LVH = left ventricular hypertrophy.
 *Ibutilide should not be used in patients with long QT interval.

Figura 3. Algoritmo de decisión sobre el tipo de cardioversión indicada en pacientes con FA según la European Society of Cardiology (obtenido de 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. Eur Heart J. 2016;37(38):2893-2962. doi:10.1093/eurheartj/ehw210).

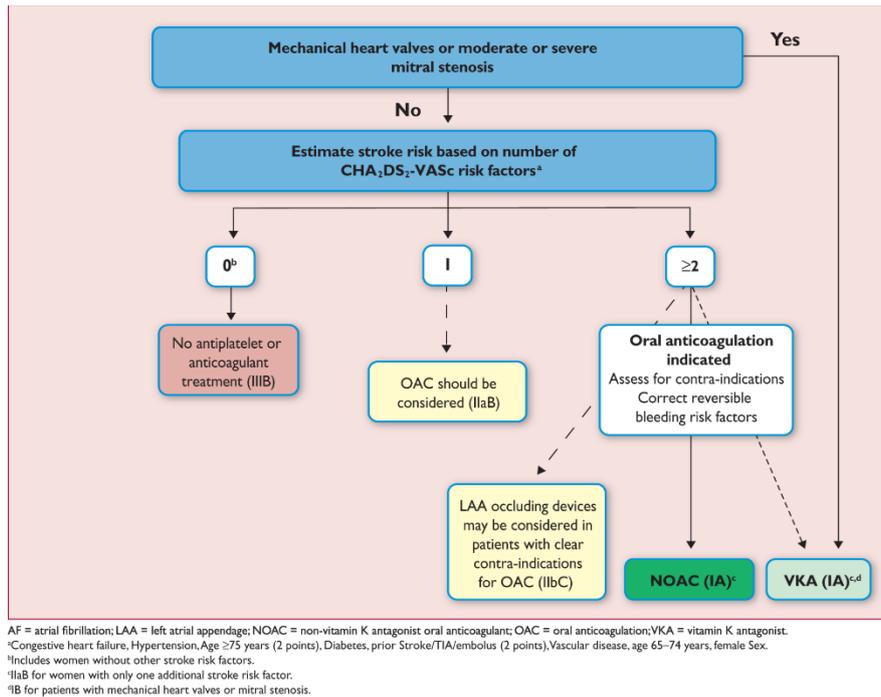


Figura 4. Algoritmo de decisión sobre el uso de anticoagulación oral para la prevención de los accidentes cerebrovasculares en la FA (obtenido de 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. Eur Heart J. 2016;37(38):2893-2962. doi:10.1093/eurheartj/ehw210).

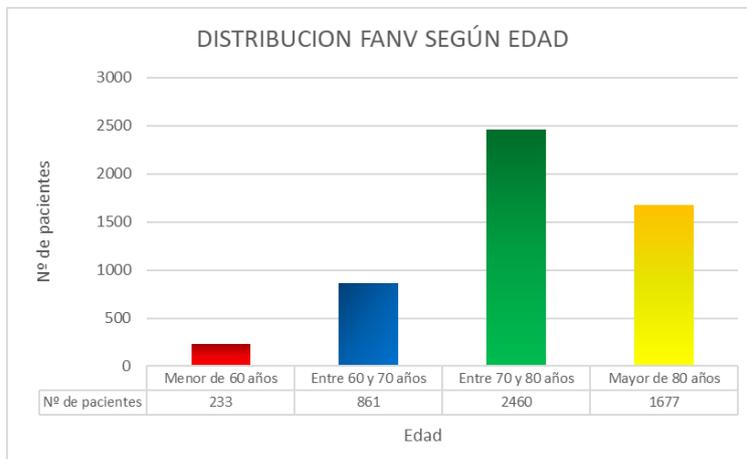


Figura 5. Distribución de la FA según la edad obtenida en los casos de estudio.

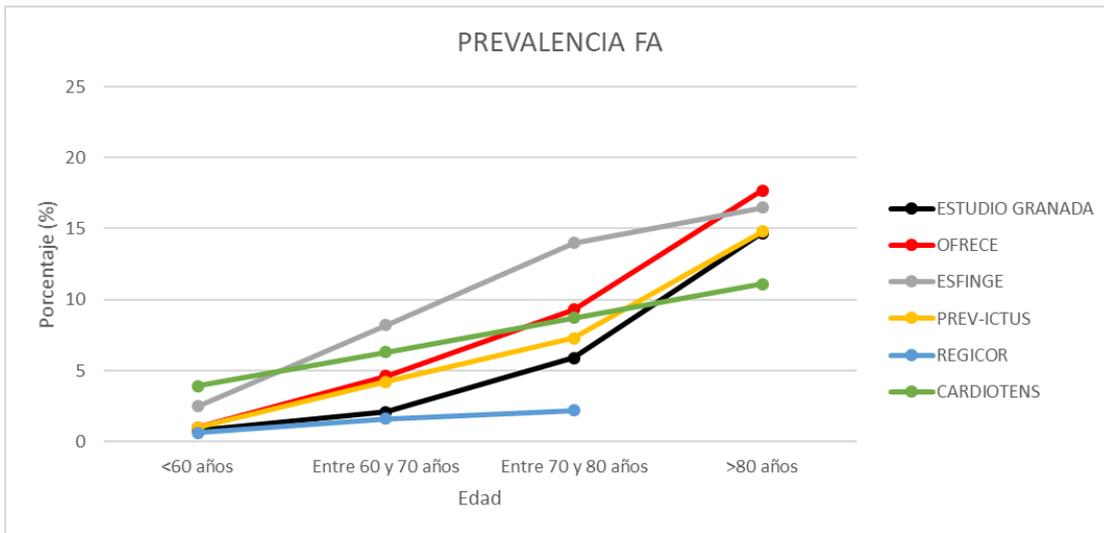


Figura 6. Datos de prevalencia de la FA ajustados por edades obtenida en los casos de estudio.

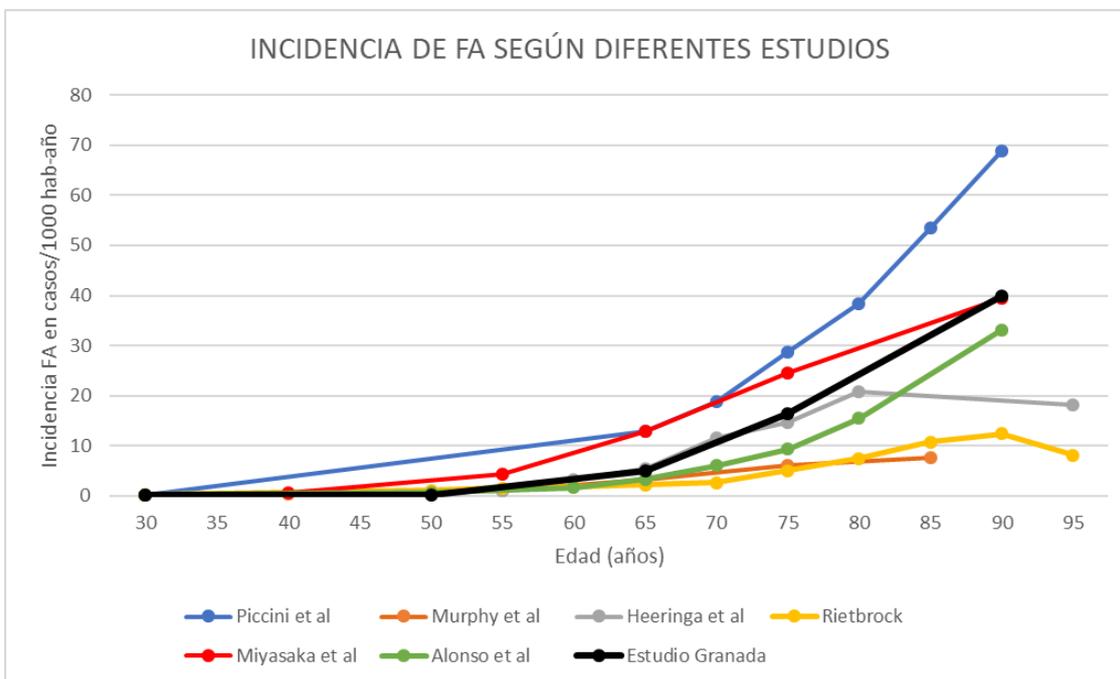


Figura 7. Datos de incidencia de la FA ajustados por edades obtenida en en los casos de estudio.

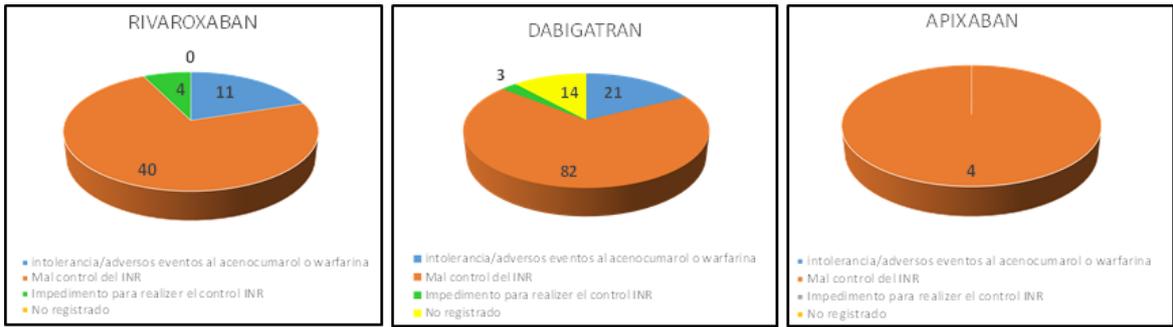


Figura 10. Motivos del cambio de tratamiento de anticoagulantes AVK a los NACOs en los pacientes en estudio.

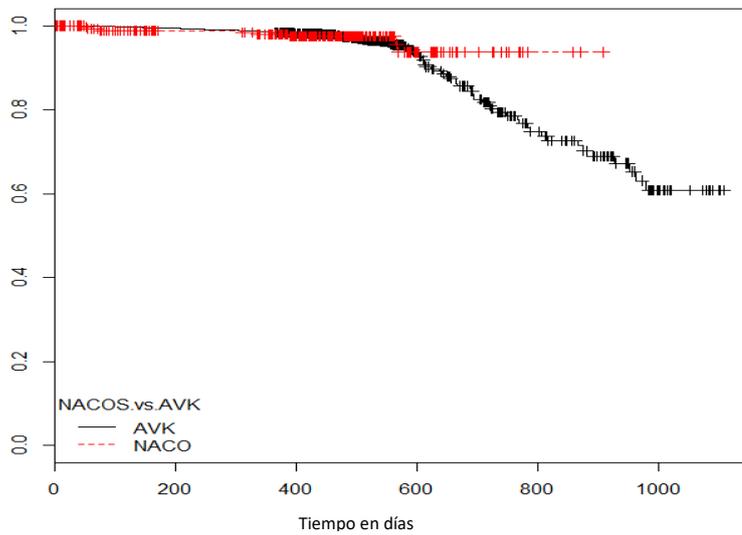


Figura 11. Curva de supervivencia frente a ictus en pacientes tratados con AVK y con NACOs en los casos de estudio.

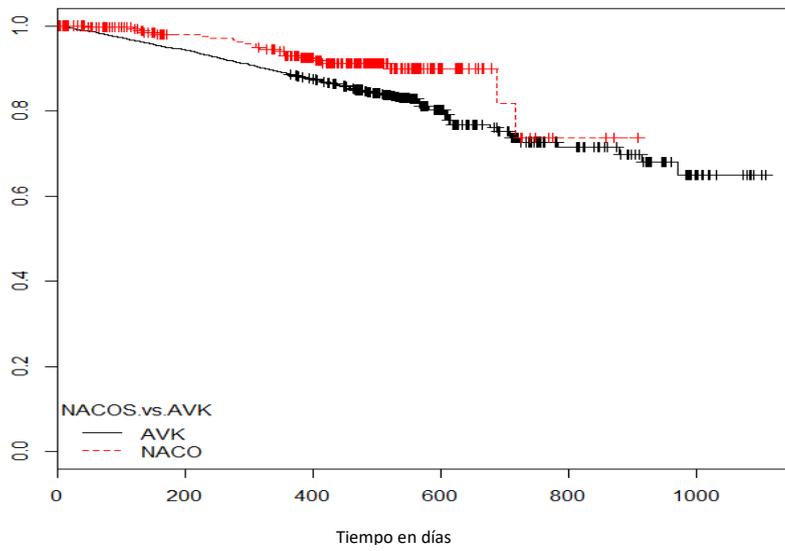


Figura 12. Curva de supervivencia frente a hemorragia mayor y menor en pacientes tratados con AVK y con NACOs en los casos de estudio

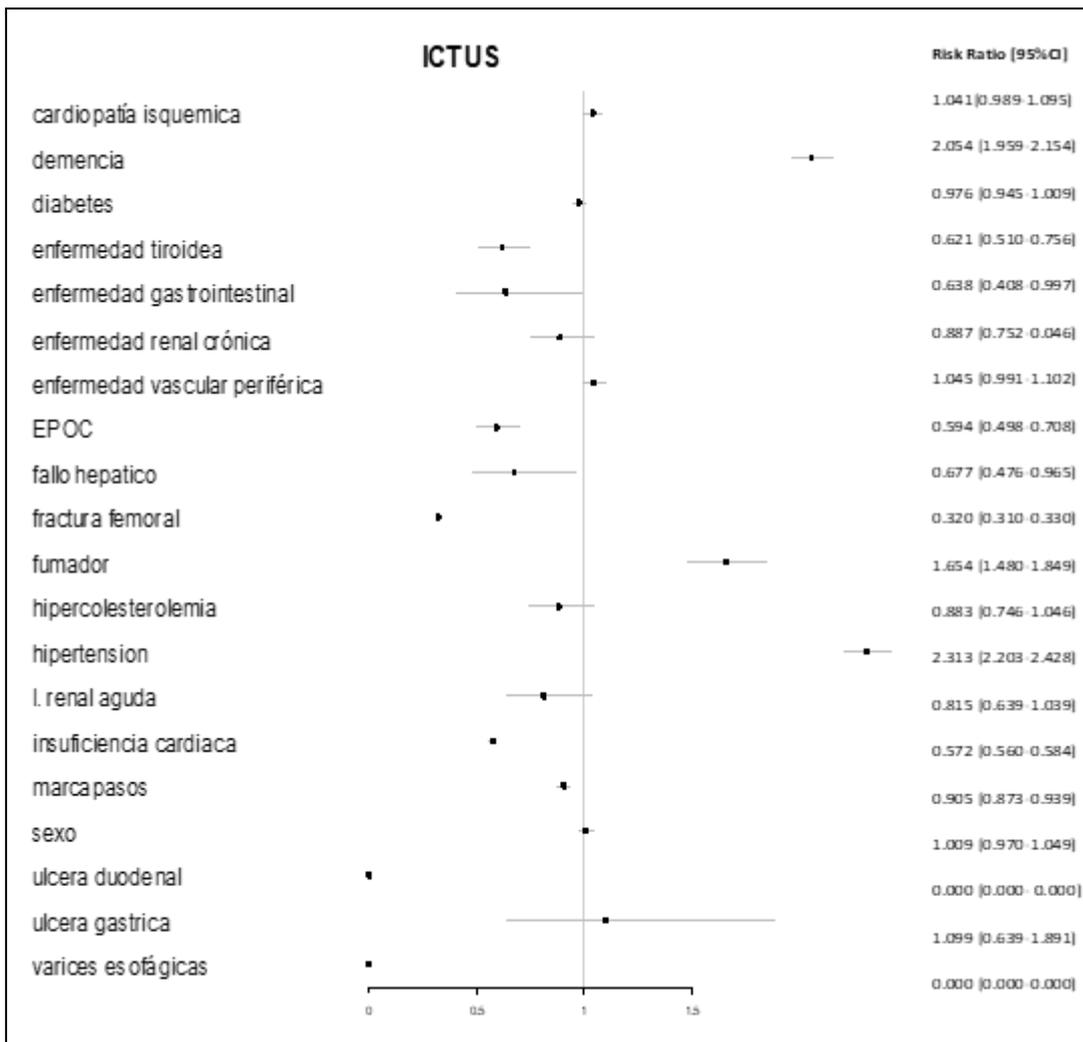


Figura 13. Riesgo de ictus en relación a diversas variables y comorbilidades.

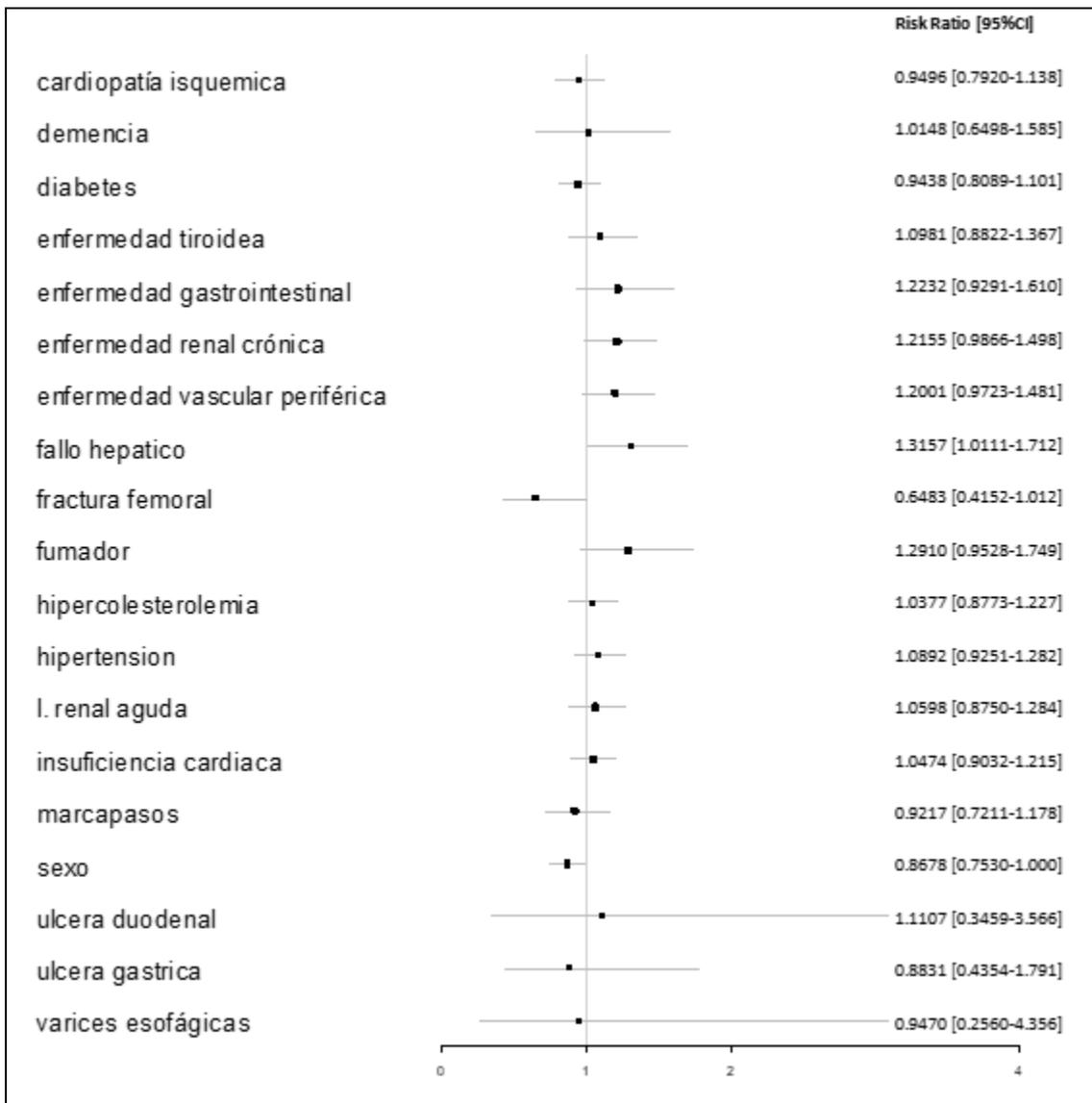


Figura 14. Riesgo de hemorragia en función a diversas variables y comorbilidades.

1. Introducción

La fibrilación auricular (FA) es la arritmia cardíaca crónica más frecuente y se calcula que afecta a un 1-2% de la población general [1,2]. Su prevalencia se incrementa con la edad, de modo que se estima que la padece un 8,5% de la población española mayor de 60 años [3,4].

En un corazón sano, la contracción coordinada de las aurículas y ventrículos se produce de manera rítmica, regular y constante. A ese ritmo normal se le denomina ritmo sinusal, el cual se autorregula en función de las demandas externas (ejercicio físico, estrés, reposo, etc).

Para que este ritmo se produzca, el corazón dispone de un conjunto de neuronas que actúan como un marcapasos natural denominado nodo sinusal, capaz de autoestimularse a intervalos regulares produciendo la corriente eléctrica y el ritmo necesarios. El nodo sinusal se sitúa en la parte superior de la aurícula derecha (figura 1).

En una FA, las aurículas reciben señales eléctricas anormales. Estas señales suelen enviarlas las células de las venas pulmonares (vasos sanguíneos que llevan la sangre de los pulmones al corazón). Las señales anormales viajan desde las aurículas al nódulo AV y a los ventrículos, provocando que tanto las aurículas como los ventrículos se contraigan de manera rápida e irregular. Las aurículas pueden llegar hasta los 350 a 600 latidos por minuto (lpm), mientras que los ventrículos hasta los 150 a 200 lpm, lo que produce un ritmo cardíaco anormal.

Existen diferentes tipos de FA, clasificándose en función de la duración de los episodios (figura 2):

1. FA paroxística:

Se caracteriza por la aparición de episodios de arritmias con duración inferior a 7 días (habitualmente menos de 48 horas) siendo de carácter autolimitado. Cuando las arritmias son de duración mayor a 48 horas la cardioversión espontánea (volver al ritmo sinusal) es menos frecuente y se debe plantear la necesidad de instaurar tratamiento anticoagulante.

2. FA persistente:

Es la FA que no se detiene por sí sola y que presenta una duración de más de 7 días. Requiere la utilización de medicamentos para controlar el ritmo o el uso de técnicas como la cardioversión (descarga eléctrica controlada) para ayudar al corazón a que vuelva a su ritmo normal.

3. FA permanente:

Es la FA de larga duración. Ni responde a los medicamentos ni a la cardioversión controlada para ayudar al corazón a retomar su ritmo normal.

El tratamiento de la FA depende de la gravedad y frecuencia de los síntomas y de la existencia o no de enfermedad cardíaca de base o previa. Básicamente comprende dos estrategias complementarias:

1. Recuperar y mantener el ritmo sinusal mediante cardioversión eléctrica o farmacológica.
2. Control de la frecuencia cardíaca mediante tratamiento antiarrítmico de mantenimiento y la prevención de la formación de trombos que podrían ocasionar un ictus y con él graves consecuencias, incluida la muerte mediante fármacos anticoagulantes o antiagregantes.

Diversos estudios han tratado de determinar la efectividad de uno u otro tratamiento (la denominada controversia del control del ritmo frente al control de la frecuencia). The Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management trial (estudio AFFIRM) [5] trató de demostrar cuál de las dos estrategias en el tratamiento de la fibrilación auricular era mejor: control del ritmo mediante cardioversión eléctrica y fármacos antiarrítmicos para mantener el ritmo sinusal o bien la utilización de fármacos para frenar el nodo auriculoventricular y controlar la frecuencia ventricular (fármacos antiarrítmicos y anticoagulación). Los estudios PIAF [6] y RACE [7] se basaban en las mismas premisas. En todos los casos, Los resultados mostraron que la estrategia basada en el control del ritmo no ofrecía ninguna ventaja en cuanto a la supervivencia sobre el grupo de control de la frecuencia cardíaca. Sólo un 10% de los pacientes tratados para controlar su frecuencia cardíaca se encontraba en ritmo sinusal al cabo de un año, frente a más del 50% de los enfermos del grupo tratado con cardioversión, pero a expensas de un incremento de los ingresos hospitalarios para recardioversiones [6].

Los pacientes de edad avanzada con fibrilación auricular persistente, asintomáticos y con factores de riesgo de embolia son candidatos al control de la frecuencia ventricular y a recibir anticoagulación crónica. La cardioversión eléctrica sigue estando claramente justificada en muchos pacientes jóvenes o de edad media, mientras que aquellos con episodios recurrentes de fibrilación auricular paroxística refractaria a fármacos son candidatos idóneos a la ablación con catéter.

RECUPERACIÓN DEL RITMO SINUSAL O CARDIOVERSIÓN

En este contexto, la European Society of Cardiology (ESC) recomienda las siguientes directrices para el tratamiento de la FA (figura 3) [8]:

- Cardioversión eléctrica para pacientes con FA de reciente aparición que son hemodinámicamente inestables.

- Elección entre cardioversión eléctrica y farmacológica, según las preferencias del paciente y el médico, en pacientes estables o en aquellos con FA persistente.

Las tasas de éxito de la cardioversión son variables [9], oscilando entre cifras superiores al 90 % para la cardioversión eléctrica y entre un 40 % y un 70 % para la cardioversión farmacológica.

Los datos revisados en la literatura científica relativos a los factores que pronostican el éxito de la cardioversión son limitados, pero una menor duración de la FA frente a una duración mayor estuvo asociada al éxito de forma independiente en varios estudios [10–13]. Otros factores que influyen en el éxito de la cardioversión, en cualquiera de sus vertientes (eléctrica o farmacológica) son el peso corporal [11] y el tratamiento previo con antiarrítmicos [12, 13]. No existen datos concluyentes sobre la influencia de la edad en el éxito de la cardioversión o bien ofrecen resultados contradictorios [10, 13, 14].

A pesar de las altas cifras de éxito mencionadas con anterioridad, especialmente en la cardioversión eléctrica, la FA recidiva en el plazo de un año en aproximadamente la mitad de los pacientes que se someten a una cardioversión con éxito [15]. Muchas de estas recurrencias son la consecuencia clínica del remodelado eléctrico del tejido auricular, con un acortamiento de su período refractario. Entre los factores que han sido identificados como posibles factores pronóstico de la recurrencia de FA se encuentra una disminución de la función cardíaca [10], una mayor puntuación CHA₂DS₂-VASc [16], edad menor o igual a 65 años, la presencia de FA de tipo paroxística (en vez de permanente) y el consumo de alcohol [12].

CARDIOVERSIÓN ELÉCTRICA

En la cardioversión se trata de volver al ritmo cardíaco normal mediante la administración de un choque eléctrico sincronizado con la onda R del electrocardiograma, a través de dos electrodos adhesivos o unas palas de un desfibrilador colocadas en la superficie de la pared torácica del paciente. Se administra la energía durante la sístole, evitando la estimulación eléctrica en el período vulnerable del ciclo cardíaco que va desde 60 a 80 milisegundos (ms) antes de la cúspide de la onda T hasta 20-30 ms después. Se introdujo en la década de los 60 y se mantiene actualmente como el tratamiento más efectivo y seguro para la conversión a ritmo sinusal [17].

Es una intervención rápida (aprox. 30 min). Los pacientes pueden irse a casa a las pocas horas, una vez recuperados de la anestesia o sedación.

Dado que los choques eléctricos son dolorosos, la cardioversión requerirá la sedación profunda o anestesia general del paciente (generalmente propofol a 2 mg. por kilogramo de peso).

La cardioversión eléctrica supone por sí misma riesgo tromboembólico, por lo que es imprescindible que todos los pacientes a los que se les va a realizar una cardioversión estén en tratamiento anticoagulante varias semanas antes. En los casos en que esto no sea posible se deberá de realizar una ecocardiografía transesofágica para descartar la presencia de trombos en el interior de las aurículas. En caso de observarse coágulos en el corazón, se aplazará la cardioversión eléctrica y el paciente deberá tomar anticoagulantes con el fin de eliminar dichos coágulos. La anticoagulación también será necesaria después de haber aplicado la cardioversión eléctrica al menos durante 4 semanas.

CARDIOVERSIÓN FARMACOLÓGICA

Se realiza con fármacos antiarrítmicos que ayudan a mantener un ritmo cardíaco regular. Este tipo de cardioversión es más simple que la eléctrica (sobre todo porque no requiere anestesia) pero suele ser menos eficaz.

Se plantea para los pacientes con FA paroxística de menos de 48 horas de evolución.

Entre los medicamentos para controlar el ritmo cardíaco se incluyen:

a) Amiodarona

Fármaco antiarrítmico perteneciente a la clase III.

Presenta como propiedades antiarrítmicas la prolongación de la duración del potencial de acción de la fibra cardiaca debido principalmente a una disminución del potasio actual (clase III de Vaughan Williams), presentar un efecto bradicardizante por disminución del automatismo sinusal, ser antagonista adrenérgico α y β , no competitivo, enlentecimiento de la conducción sinoauricular, auricular y nodal, aumentar del periodo refractario y disminuir la excitabilidad miocárdica a nivel auricular, nodal y ventricular, enlentecimiento de la conducción y aumento del periodo refractario de las vías accesorias auriculoventriculares y reducir la contractilidad cardiaca principalmente tras su inyección intravenosa.

b) Flecainida

Fármaco antiarrítmico perteneciente a la clase IC.

Posee propiedades anestésicas locales y actúa como estabilizador de membrana, interfiriendo en la corriente rápida de entrada de sodio durante la despolarización de la célula miocárdica, sin afectar la duración del potencial de acción. Deprime la conducción tanto a nivel auricular como ventricular, aunque este efecto es mucho más marcado a nivel del sistema His-Purkinje. En pacientes portadores de vías accesorias funcionantes produce un aumento de los periodos refractarios de la vía anómala, tanto en sentido anterógrado como retrógrado, aunque el aumento es mucho más pronunciado a nivel de la conducción retrógrada.

c) Propafenona

Fármaco antiarrítmico perteneciente a la clase IC.

Posee propiedades estabilizadoras de la membrana que bloquea los canales de sodio (clase 1C de Vaughan Williams). También posee una eficacia betabloqueante débil (clase II de Vaughan Williams). Reduce la velocidad de incremento del potencial de acción y por eso disminuye la conducción de los impulsos (efecto dromotrópico negativo). Prolonga los periodos refractarios en la aurícula, en el nódulo auriculoventricular y en los ventrículos y prolonga también los periodos refractarios de las vías accesorias en pacientes con síndrome de Wolff-Parkinson-White (WPW).

d) Sotalol

Fármaco antiarrítmico con propiedades de la clase II (bloqueante de receptores betaadrenérgicos no selectivo, debido a su actividad simpaticomimética intrínseca o efecto estabilizador de membrana) y propiedades de la clase III (prolongación de la duración del potencial de acción cardíaco)

Ralentiza el ritmo cardíaco y la velocidad de conducción atrioventricular (prolongación del intervalo PR), aumenta el periodo refractario de la unión atrioventricular, aumenta los intervalos QT y QTc, sin modificar la despolarización ventricular (sin cambios significativos en la duración de QRS). Prolonga los periodos refractarios atrial, ventricular y otros periodos refractarios de vías accesorias (en direcciones anterógrada y retrógrada).

e) Vernakalant

Fármaco antiarrítmico de clase I y III.

Actúa preferentemente en las aurículas para prolongar la refractariedad auricular y para retrasar la conducción de los impulsos de forma dependiente de la frecuencia. Se piensa que estas acciones antifibrilatorias sobre la refractariedad y la conducción suprime la reentrada y se ven potenciadas en las aurículas durante la fibrilación auricular.

Se postula que la selectividad relativa de vernakalant sobre la refractariedad auricular frente a la ventricular se debe al bloqueo de las corrientes que están expresadas en las aurículas, pero no en los ventrículos, así como a las características electrofisiológicas únicas de la aurícula en fibrilación. Sin embargo, se ha documentado el bloqueo de las corrientes catiónicas, incluyendo los canales de potasio hERG y los canales cardiacos de sodio dependientes del voltaje que están presentes en los ventrículos.

Otros fármacos empleados para la cardioversión farmacológica son la ibutilida y la dofetilida, aunque no se encuentran autorizados en España.

Las recomendaciones de clase I para la cardioversión farmacológica son [18]:

- La flecainida, la dofetilida, la amiodarona, la propafenona y la ibutilida venosa son útiles para la cardioversión farmacológica de la fibrilación auricular y del flutter auricular (nivel de evidencia A).
- El vernakalant es útil para la cardioversión farmacológica de la fibrilación auricular de inicio menor o igual a 7 días (nivel de evidencia B).

ABLACIÓN

Dada la controvertida eficacia y los frecuentes efectos secundarios de los fármacos antiarrítmicos anteriormente mencionados para mantener el ritmo sinusal, diversos estudios concluyen que, para determinadas poblaciones, podría ser mejor simplemente controlar la respuesta ventricular más que luchar por recuperar y mantener el ritmo sinusal [19, 20]. Hoy sabemos que, siendo preferible estar en ritmo sinusal, este beneficio se puede contrarrestar por la relativa falta de eficacia y por los efectos indeseables del tratamiento con fármacos antiarrítmicos [21]. Por este motivo, en los últimos años se han buscado nuevas alternativas terapéuticas, como la ablación con catéter.

Es un método que se usa cada vez más para tratar casos de FA recurrente que no responden a los tratamientos convencionales.

La técnica consiste en aislar eléctricamente a las venas pulmonares causantes de las descargas eléctricas rápidas y desorganizadas que llevan a que el corazón fibriple.

Para llegar a las venas pulmonares se utiliza un catéter que se introduce por la zona de la femoral, en el que se transmite una corriente eléctrica moderada que permite realizar pequeñas “quemaduras” consecutivas alrededor de las venas pulmonares, quedando aisladas o desconectadas.

Existen dos variantes de la técnica en función de la fuente de energía que se aplica para aislar las venas pulmonares:

- Ablación por radiofrecuencia: se aplica calor para aislar (quemar) las venas pulmonares. La técnica obtiene una tasa de curación entorno al 75%.
- Ablación por frío (o crioablación): se aplica frío (nitrógeno a -40/-70º) gracias a la introducción, por medio de un catéter, de un balón lleno de óxido nitroso que aísla las venas pulmonares.

CONTROL DE LA FRECUENCIA CARDIACA Y TRATAMIENTO ANTITROMBÓTICO

En segundo lugar, en fases más evolucionadas o situaciones donde el control del ritmo no es una opción posible o se ha desestimado (FA permanente o crónica), la terapia se dirige al control de la frecuencia cardiaca, minimizando así la repercusión clínica de la FA.

Controlar la frecuencia cardiaca relaja los ventrículos, lo que permite que se llenen con más sangre cuando se contraen. Como consecuencia, pueden bombear más sangre al resto del cuerpo, ayudando a aliviar los síntomas de la FA. Entre los medicamentos para controlar la frecuencia cardíaca se incluyen:

a) Metoprolol.

Fármaco perteneciente al grupo de agentes betabloqueantes selectivos.

El efecto estimulante de las catecolaminas (liberadas durante el estrés físico y mental) sobre el corazón es reducido o inhibido por el metoprolol. Esto significa que metoprolol reduce el aumento habitual en el ritmo cardíaco, gasto cardíaco, contractilidad cardíaca y presión sanguínea, producido por el incremento agudo de catecolaminas.

Se cree que el efecto antiarrítmico se debe a un mecanismo dual: un efecto vagal en la barrera hematoencefálica que ejerce una influencia beneficiosa sobre la estabilidad eléctrica del corazón y un efecto anti-isquémico simpático directo sobre el corazón que ejerce una influencia beneficiosa sobre la contractilidad y frecuencia cardíaca, así como sobre la presión arterial.

b) Atenolol.

Fármaco perteneciente al grupo de agentes betabloqueantes selectivos.

Actúa preferentemente sobre receptores adrenérgicos β_1 del corazón, aunque esta selectividad disminuye con el aumento de la dosis.

Atenolol carece de actividad simpaticomimética intrínseca y de estabilización de membrana, y como otros betabloqueantes, posee efectos inotrópicos negativos (y por lo tanto, está contraindicado en la insuficiencia cardiaca no controlada).

Al igual que otros β -bloqueantes, el mecanismo de acción de atenolol en el tratamiento de la hipertensión arterial, no está totalmente aclarado. Es probable que la acción de atenolol sobre la reducción de la frecuencia cardiaca y la contractilidad le haga efectivo en la eliminación o reducción de los síntomas en los pacientes con angina de pecho.

c) Carvedilol.

Fármaco perteneciente al grupo de agentes alfa y betabloqueantes no selectivos.

Reduce la resistencia vascular periférica, mediante el bloqueo selectivo de los adrenorreceptores α_1 , suprime el sistema reninaangiotensina mediante bloqueo beta no selectivo y reduce la precarga y la poscarga ventriculares. En pacientes con disfunción del ventrículo izquierdo o insuficiencia cardiaca congestiva, carvedilol posee un efecto favorable en la hemodinámica, en la fracción de eyección ventricular izquierda y las dimensiones.

d) Bisoprolol.

Fármaco perteneciente al grupo de agentes betabloqueantes selectivos.

Presenta una escasa afinidad por los receptores beta 2 de la musculatura lisa bronquial y vascular, así como por los receptores beta 2 implicados en la regulación metabólica. Al inhibir los receptores beta cardiacos inhibe la respuesta dada a la activación simpática.

Como resultado, reduce la frecuencia cardiaca y la contractibilidad y, por lo tanto, disminuye la demanda de oxígeno del músculo cardiaco.

e) Diltiazem.

Es un fármaco perteneciente al grupo de bloqueadores del canal de calcio.

Es eficaz como antianginoso, antihipertensivo y antiarrítmico debido a que posee actividad farmacológica sobre el sistema cardiovascular, concretamente sobre el miocardio, los nódulos sinusal y aurículo-ventricular y el tejido vascular.

Reduce selectivamente la entrada de iones calcio a través de la membrana de la fibra muscular miocárdica y de la fibra muscular lisa de los vasos, produciendo así un efecto de reducción de la contractibilidad y a una disminución del consumo de ATP, lográndose con ello un ahorro del consumo de oxígeno. En las células del sistema específico de excitación y conducción del miocardio se produce un retraso en la conducción de estímulos en el nódulo aurículo-ventricular, lo que significa una inhibición de la conducción de impulsos patológicos de la aurícula (reducción de la frecuencia y establecimiento del ritmo).

f) Verapamilo.

Es un fármaco perteneciente al grupo de bloqueadores del canal de calcio.

Inhibe la entrada de calcio a través de la membrana de las células del músculo cardíaco y vascular. Al reducir la concentración de calcio intracelular, dilata las arterias coronarias y las arterias y arteriolas periféricas.

Deprime los nódulos sinoauricular y auriculoventricular por lo que puede provocar bradicardia regulando así la frecuencia cardiaca; la disminución de la contractilidad miocárdica (efecto inotrópico negativo) se compensa mediante una reducción de la poscarga, es decir, una reducción de la resistencia contra la que el ventrículo debe enfrentarse para expulsar la sangre.

El verapamilo reduce la hipertrofia ventricular izquierda y mejora la disfunción diastólica tanto en la hipertensión arterial como en la cardiopatía isquémica.

g) Digoxina

Fármaco perteneciente al grupo de glucósidos digitálicos.

El mecanismo de acción de la digoxina se basa en la inhibición de la ATPasa Na-K, lo que aumenta la concentración intracelular de sodio y, como consecuencia, de la concentración de calcio.

El efecto cronotrópico negativo es la consecuencia de una frecuencia cardiaca lenta, mientras que la acción inotrópica positiva está muy relacionada con cambios en el flujo cálcico, haciendo que se incremente la concentración de calcio libre y por consiguiente aumente la contractibilidad.

En paralelo, dado que la complicación más importante de la FA por su frecuencia e impacto en la mortalidad prematura y en la discapacidad es el ictus, el tratamiento antitrombótico debe acompañar a ambas estrategias.

La FA confiere a los pacientes que la padecen un riesgo de accidente cardiovascular (ACV) o ictus y embolia sistémica superior en 5 veces al de la población general. Se estima que 1 de cada 5 ictus isquémicos están asociados a la presencia de FA [22].

La decisión de iniciar o no tratamiento antitrombótico se debe tomar de forma individualizada a partir de la evaluación del riesgo trombotico y hemorrágico en cada paciente.

Para la determinación del riesgo trombotico, asociado a diferentes factores, se han publicado diversas escalas, categorizadas, comúnmente, como riesgo «elevado, moderado y bajo». El esquema más simple de evaluación de riesgo es la clasificación CHADS2 [23], tal como se muestra en la tabla 1. El índice de riesgo CHADS2 (insuficiencia cardiaca, hipertensión, edad, diabetes mellitus, ACV [doble]) se ha desarrollado a partir de los criterios de los investigadores del AF Investigators and Stroke Prevention in Atrial Fibrillation (SPAF), y se basa en un sistema de puntuación en el que se asigna 2 puntos a una historia de ACV o ataque isquémico transitorio y 1 punto a cada una de las siguientes condiciones: edad > 75 años, historia de hipertensión, diabetes mellitus o insuficiencia cardiaca reciente.

Tabla 1. Evaluación de riesgo tromboembólico según la escala CHADS2.

CHADS2	Descripción	Puntos
C (“Congestive heart failure”)	historia reciente de insuficiencia cardiaca congestiva	1
H (“Hypertension”)	historia de hipertensión arterial	1
A (“Age”)	edad > 75 años	1
D (“Diabetes”)	historia de diabetes mellitus	1
S2 (“Stroke”)	historia de ictus/AIT, puntuación doble	2

La escala CHADS2 es el sistema más comúnmente utilizado para la determinación del riesgo tromboembólicos, si bien omite algunos factores de riesgo que podrían influir en la decisión de anticoagular o no, tales como el infarto de miocardio o la presencia de placa aórtica compleja y enfermedad arterial periférica. A tal efecto, tomando como consideración también los factores de riesgo «clínicamente relevantes no mayores», se desarrolló la escala de riesgo trombótico CHA2DS2-VASc (insuficiencia cardiaca congestiva, hipertensión, edad ≥ 75 [doble], diabetes mellitus, ACV [doble], enfermedad vascular, edad 65-74 años y categoría de sexo [femenino])[24] (tabla 2)

Tabla 2. Evaluación de riesgo tromboembólico según la escala CHA2DS2-VASc.

CHA2DS2-Vasc	Descripción	Puntos
C ("Congestive heart failure")	historia reciente de insuficiencia cardiaca congestiva	1
H ("Hypertension")	historia de hipertensión arterial	1
A2 ("Age")	edad > 75 años	2
D ("Diabetes")	historia de diabetes mellitus	1
S2 ("Stroke")	historia de ictus/AIT, puntuación doble	2
V ("vascular disease")	Historia de valvulopatía (infarto de miocardio previo, arteriopatía periférica o placa aórtica)	1
A ("Age")	edad entre 65 y 74 años	1
SC ("sex category")	Sexo femenino	1
Puntuación máxima		10

En cuanto a la evaluación del riesgo de sangrado, éste debe formar parte de la valoración del paciente antes de comenzar la anticoagulación. Se han validado varias clasificaciones del riesgo de hemorragia para establecer ese riesgo en los pacientes anticoagulados, siendo en la actualidad la escala HAS-BLED la más utilizada. Se basa en la determinación de factores de riesgo tales como la hipertensión, función renal/hepática anormal, ACV, historia o predisposición de sangrado, INR lábil, edad avanzada (> 65 años), fármacos/alcohol simultáneamente) [25]. Parece razonable utilizar la clasificación HAS-BLED para valorar el riesgo de sangrado en pacientes con FA, teniendo en cuenta que una puntuación ≥ 3 indica «riesgo elevado» y que hay que tener precaución y controlar regularmente al paciente después de iniciar un tratamiento antitrombótico, ya sea con acenocumarol, warfarina o con ácido acetilsalicílico (tabla 3).

Tabla 3. Evaluación de riesgo de sangrado según la escala HAS-BLED.

HAS-BLED	Descripción	Puntos
H ("Hypertension")	Hipertensión no controlada con presión arterial sistólica ≥ 160 mmHg	1
A ("Abnormal kidney and/or liver function")	Insuficiencia renal [Diálisis crónica, trasplante renal o creatinina sérica ≥ 200 $\mu\text{mol/L}$ ($\geq 2,3$ mg/dl)] o insuficiencia hepática (cirrosis o datos bioquímicos indicativos de deterioro hepático, BRB > 2 veces el límite superior normal, AST/ALT > 3 veces el límite superior normal, etc.).	1 ó 2
S ("Stroke")	Historia previa de ictus	1
B ("Bleeding")	Historia de sangrado, anemia o predisposición al sangrado (ej.: diátesis hemorrágica)	1
L ("Labile INR")	INR inestable/alto o pobre (menos del 60% del tiempo dentro de rango terapéutico)	1
E ("Elderly")	Edad ≥ 65 años	1
D ("Drugs and/or alcohol")	Medicamentos que afecten la hemostasia (ej.: AAS, clopidogrel) y/o ingesta de ≥ 8 bebidas alcohólicas a la semana	1 ó 2
Puntuación máxima		9

Adaptado de Pisters et al, 2010. AAS = ácido acetilsalicílico; AST/ALT = aspartato-transferasa/alanino-transferasa; ALT = accidente isquémico transitorio; BRB = bilirrubina.

En presencia de riesgo embólico (ej.: CHADS2 ≥ 2 puntos) la anticoagulación oral está plenamente indicada, salvo contraindicación formal (tabla 4 y figura 4).

Tabla 4. Enfoque para la tromboprolifaxis en pacientes con FA.

Categoría de riesgo	Puntuación CHA2DS2-VASc	Tratamiento antitrombótico recomendado
factor de riesgo «mayor» o ≥ 2 factores de riesgo «no mayores clínicamente relevantes»	≥ 2	Anticoagulación oral (ACO)
factor de riesgo «no mayor clínicamente relevante»	1	ACO o 75-325 mg diarios de aspirina. Preferible: ACO mejor que aspirina
Sin factores de riesgo	0	75-325 mg diarios de aspirina o ningún tratamiento antitrombótico. Preferible: ningún tratamiento antitrombótico mejor que aspirina

Los factores de riesgo “mayores” (denominados previamente factores de riesgo «elevado») son el ACV o ataque isquémico transitorio previos, la tromboembolia y la edad avanzada (≥ 75 años). La presencia de algunos tipos de valvulopatías (estenosis mitral o prótesis valvular) también puede categorizar a los pacientes con FA «valvular» como pacientes en «riesgo elevado».

Los factores de riesgo «clínicamente relevantes no mayores» (previamente denominados factores de riesgo «moderados») son la insuficiencia cardiaca (especialmente la disfunción sistólica ventricular izquierda de moderada a grave, definida como fracción de eyección del VI $\leq 40\%$), hipertensión o diabetes mellitus.

Otros factores de riesgo «clínicamente relevantes no mayores» (previamente considerados «factores de riesgo menos validados») incluyen el sexo femenino, la edad de 65-74 años y la enfermedad vascular (específicamente, infarto de miocardio, placa aórtica compleja y enfermedad arterial periférica).

Es importante subrayar que los factores de riesgo son acumulativos, y la presencia simultánea de dos o más factores de riesgo «clínicamente relevantes no mayores» justificaría un riesgo de ACV lo suficientemente elevado para requerir anticoagulación.

Los antagonistas de la vitamina K (AVK) como el acenocumarol (Sintrom®) y warfarina (Aldocumar®) han sido durante décadas la única opción disponible para la terapia anticoagulante oral (TAO) en la prevención de las complicaciones tromboembólicas de la FA.

Según los estudios clínicos, el tratamiento con AVK es eficaz para reducir el riesgo de accidente cerebrovascular isquémico asociado con FA. Pero en la vida real, la adherencia y la persistencia del uso de AVK está limitado por las dificultades relacionadas con los requisitos de control de cumplimiento y el requerimiento de monitorización del tiempo de protrombina (TP), habitualmente expresado como cociente internacional normalizado (INR). Además, el uso de AVK, como acenocumarol, se asocia con numerosos problemas, tales como diversas interacciones de alimentos y medicamentos y los eventos de sangrado [26], lo que ha llevado tradicionalmente a la infrutilización de los AVK en pacientes con FA, si bien el número de pacientes tratados ha ido creciendo considerablemente con el tiempo. Los episodios de sangrado son la principal complicación del tratamiento anticoagulante; especialmente en pacientes cuyos INR supera los niveles objetivos. Por lo tanto, se necesita un seguimiento regular, cuidado de la intensidad anticoagulante [27].

En los últimos años se han desarrollado nuevos medicamentos anticoagulantes (NACOs), tales como el inhibidor directo de la trombina dabigatrán etexilato (Pradaxa®) [31, 32], y los inhibidores directos del factor X activado rivaroxabán (Xarelto®) [33, 34] y apixabán (Eliquis®) [35, 36], que han demostrado un beneficio-riesgo favorable en diversas

condiciones clínicas en las que está indicada la anticoagulación. La utilización de los NACOs se asocia con beneficios e inconvenientes respecto del uso de AVK que han sido ya materia de amplia discusión en las evaluaciones de las agencias reguladoras. Apixaban, rivaroxaban dabigatrán y no tienen limitaciones relacionadas con la monitorización de la anticoagulación, y han demostrado ser al menos tan eficaz como los AVK [36]. Los NACOs recomendadas en las guías clínicas actuales incluyen apixaban, dabigatrán y rivaroxaban.

Basándose en todo lo anterior, las siguientes recomendaciones respecto a la utilización de los NACOs pueden resumirse en la tabla 5:

Tabla 5. Uso de la antiagregación y anticoagulación en pacientes con FA.

En pacientes con FA no valvular, en tratamiento con AVKs	
Se recomienda mantener el tratamiento con AVKs en aquellos pacientes con:	Evidencia
- Buen control del INR. ^a	↑
- Antecedentes de hemorragia gastrointestinal o presencia de patologías digestivas que incrementen el riesgo de sangrado gastrointestinal. ^{b,c}	↑
- Insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min). ^c	≈
Se recomienda el cambio a los nuevos anticoagulantes orales en aquellos pacientes con:	
- Mal control del INR, ^a siempre que éste no se encuentre motivado por una falta de adherencia al tratamiento.	↑
- Antecedentes de hemorragia intracraneal, independientemente del grado de control del INR. ^c	↑
Pacientes con ictus isquémico que presenten criterios de alto riesgo de hemorragia intracraneal (HAS-BLED ≥ 3 y al menos uno de los siguientes: leucoaraiosis grado III-IV y/o microsangrados corticales múltiples) [37-41]. ^c	≈
Alergia o hipersensibilidad demostrada a cumarínicos, reacciones adversas graves ^d asociadas al tratamiento con AVKs, contraindicaciones específicas para el uso de AVKs o presencia de una interacción farmacológica relevante, de difícil control a pesar del ajuste posológico en función del INR (que no haya sido descrita para los nuevos ACOs)	↑↑
Los nuevos ACOs podrían representar una alternativa a los AVKs en pacientes que sufren episodios tromboembólicos o hemorrágicos graves, ^c a pesar de un buen control del INR.	≈
↑: débil; ↑↑: fuerte; ≈: ausencia de evidencia, consenso de expertos.	
a: Buen control del INR: porcentaje de tiempo en rango terapéutico ≥ 66%, calculado mediante el método de Rosendaal (42), o porcentaje de determinaciones dentro de rango terapéutico (2-3) ≥	

66%, cuando no sea posible utilizar este método (considerando las determinaciones correspondientes a un período de un año).

b: Por ejemplo: úlcera gastroduodenal reciente, patologías que cursan con la aparición de varices esofágicas, neoplasias, diverticulosis, enfermedad inflamatoria intestinal [43,44].

c: Cuando se considere adecuado el tratamiento anticoagulante, tras una valoración individualizada del riesgo tromboembólico y hemorrágico.

d: Reacción adversa grave: cualquiera que sea mortal, que pueda poner en peligro la vida, que implique incapacidad o invalidez, que tenga como consecuencia la hospitalización o la prolongación de la misma, o que induzca una malformación congénita.

En pacientes con FA no valvular, con indicación de tratamiento anticoagulante, que van a iniciar la terapia antitrombótica

- Alergia o hipersensibilidad conocida a cumarínicos.	↑↑
- Contraindicación específica para el tratamiento con AVKs (que no afecte a los nuevos ACOs).	↑↑
Imposibilidad o dificultad importante de acceso a un adecuado seguimiento del INR. ^a	↑
Antecedentes de hemorragia intracraneal. ^b	↑
Ictus isquémico con criterios de alto riesgo de hemorragia intracraneal (HAS-BLED ≥3 y al menos uno de los siguientes: leucoaraiosis grado III-IV y/o microsangrados corticales múltiples) (37-41). ^b	≈

↑: débil; ↑↑: fuerte; ≈: ausencia de evidencia, consenso de expertos.

a: Se considerará que existe imposibilidad o dificultad importante de acceso a un adecuado seguimiento del INR cuando el paciente no pueda acceder a ningún centro sanitario y tampoco disponga de enfermería de enlace o de cuidados de hospitalización domiciliaria.

b: Cuando se considere adecuado el tratamiento anticoagulante, tras una valoración individualizada del riesgo tromboembólico y hemorrágico.

En los últimos años asistimos a un concepto de FA que causa controversia según los clínicos especialistas en su manejo, y es el término fibrilación auricular no valvular (FANV), término casi siempre utilizado para designar a los pacientes que podrían beneficiarse de los NACOs, ya que en sus ensayos clínicos pivotaes definían dicho concepto cuando los pacientes presentaban FA sin estenosis mitral hemodinámicamente significativa. En el año 2015, la European Heart Rhythm Association publicó una guía práctica sobre el uso de los NACOs en pacientes con FA [28]. En estos términos se definió FANV como la FA que ocurre en ausencia de y en ausencia de estenosis mitral moderada a grave, dejando a los pacientes con válvulas biológicas o reparación de válvulas en un área de no definición en el que podría ser

adecuado la prescripción de los NACOs. Es por ello que, debido al uso de los NACOs en nuestro estudio, emplearemos el término FANV para referirnos a aquella FA en ausencia de estenosis mitral y de válvulas cardíacas protésicas mecánicas.

Las complicaciones tromboembólicas que podrían derivarse del tratamiento de la FANV siguen siendo el principal problema de la terapia anticoagulante debido a la complejidad asociada a la dosificación del acenocumarol y la warfarina [29, 30]. Dado el efecto anticoagulante más predecible de los NACOs [31-36] y la estrecha relación entre las concentraciones plasmáticas y el tiempo de protrombina (TP), que obvian la necesidad de monitorizar el INR y ajustar la dosis, se les consideran unos candidatos atractivos para ser evaluados como sustitutos posibles de la terapia con acenocumarol en dichos pacientes [37-38]. Una de las principales problemáticas en estas nuevas terapias es evaluar si su uso, en la práctica clínica diaria, se corresponde con los diferentes ensayos clínicos pivotales, en el cual se refleja que no existen diferencias significativas en cuanto a la aparición de ictus respecto a los AVK.

OBJETIVOS

Los objetivos del siguiente trabajo son:

- **Objetivos principales:**
 - Determinar si existen diferencias en el número de ictus o de embolismo sistémico periférico en sujetos con FANV tratados con NACOs en el periodo de estudio valorado respecto a los pacientes tratados con acenocumarol o warfarina.
 - Determinar la seguridad del tratamiento con NACOs en los pacientes con FANV (episodios de hemorragia mayor y no mayor clínicamente relevantes según codificación del CIE9).
- **Objetivos secundarios:**
 - Determinar la prevalencia y la incidencia de FA en la población de estudio.
 - Determinar los tipos de FA que se presentan en la población de estudio así como la influencia de diversos factores de riesgo y comorbilidad asociados a FA

MATERIAL Y MÉTODOS

Se trata de un estudio observacional, retrospectivo de cohorte (análisis de base de datos) de pacientes con diagnóstico de FA en la provincia de Granada y comprenden las siguientes fuentes de datos: Diraya que contiene el Registro Digital para todos los pacientes en Andalucía, Receta XXI, un sistema de prescripción para todos los pacientes en Andalucía, TaoNet, una base de datos que contiene determinaciones de INR y las características de los pacientes y el sistema de clasificación de enfermedades CIE9 9ª

Revisión Modificación Clínica (8ª edición. Enero 2012. Editado por el Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad, Secretaría General Técnica).

El estudio incluye pacientes mayores de 18 años de la ciudad de Granada, con el diagnóstico de FA no valvular durante el período de estudio comprendido entre el 1 de mayo del 2013 y el 30 de junio de 2016.

Para el cálculo del INR, se considerará que el control de INR es subóptimo o en rango cuando el porcentaje de tiempo en rango terapéutico (TRT) sea inferior al 65% [39], calculado por el método de Rosendaal [40]. En los casos en los que este método no esté disponible, se considerará que el control de INR es subóptimo cuando el porcentaje de valores de INR dentro de rango terapéutico (TRT directo) sea inferior al 60%. En cualquiera de los supuestos, el periodo de valoración es de al menos los últimos 6 meses hasta la fecha del fin del estudio o hasta que se cambie a un NACO, excluyendo los INR del primer mes (en caso de ajuste inicial de dosis) o periodos de cambio debidos a intervenciones quirúrgicas o dentales u otros procedimientos invasivos, etc. que conlleven la modificación de la pauta de AVK.

Como criterio de inclusión tendremos:

- Pacientes mayores 18 años.
- Pacientes diagnosticados de FA (código CIE9 427.31).
- Pacientes en tratamiento con anticoagulantes orales (ACOs), acenocumarol, warfarina, dabigatran, rivaroxaban y apixaban, de acuerdo a los algoritmos propuestos por las guías de la Sociedad Española de Neurología.

Siendo los criterios de exclusión:

- No recibir tratamiento por diversas razones como la presencia de alergia o hipersensibilidad conocida a algún componente de los ACOs.
- Presencia de estenosis mitral (código CIE9 394.0) y/o de válvulas cardíacas protésicas mecánicas (código CIE9 996.71)

Para ello, determinaremos la prevalencia y la incidencia de ACV y embolismo sistémico en los pacientes tratados con NACOs (grupo estudio) y la prevalencia y la incidencia en los pacientes tratados con acenocumarol y warfarina (grupo control).

La prevalencia de ACV la definiremos como:

$$\text{Prevalencia de ACV} = \frac{\text{Número de eventos de ictus}}{\text{Población a estudio}}$$

La incidencia de ACV la definiremos como:

$$\text{Incidencia de ACV} = \frac{\text{Número de eventos de ictus}}{1000 \text{ pacientes} - \text{año}}$$

El cálculo estadístico se realizó mediante el programa R (The R Foundation for Statistical Computing). Los datos son presentados como media \pm desviación estándar o mediante números (%). Las variables categóricas fueron comparadas mediante el test chi-cuadrado o la prueba exacta de Fisher cuando valor esperado fue inferior a 5. Los valores continuos fueron comparados utilizando la prueba t-test de doble cola.

Se utilizaron modelos de riesgos proporcionales de Cox para evaluar la asociación entre el tipo de anticoagulante (NACOs versus AVK) y el tiempo para cada resultado. El tiempo del evento fue censurado a la primera fecha de retirada del fármaco o al final del seguimiento del estudio. Las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier se usaron para calcular la probabilidad de supervivencia libre hasta un evento de ictus o de hemorragia de manera separada.

El valor de la significación estadística se estableció en todos los casos en una $p < 0,05$.

RESULTADOS

Un total de 5.231 pacientes fueron incluidos en el estudio con el diagnóstico de FANV, de los cuales un 61,3% ($n=3.207$) presentaban FANV permanente, un 24,7% ($n=1.292$) FANV paroxística y un 13,8% ($n=732$) FANV persistente.

En cuanto a la distribución por sexo, un 49,49% ($n= 2.589$) eran hombres frente a un 50,51% ($n= 2.642$) de mujeres. La proporción de FANV por edades refleja un 4,45% ($n= 233$) de pacientes menores de 60 años, un 16,46% ($n= 861$) de pacientes entre 60 y 70 años, un 47,03% ($n= 2460$) de pacientes entre 70 y 80 años y un 32,06% ($n= 1677$) de pacientes mayores de 80 años (figura 5).

La prevalencia se calcula mediante la determinación de pacientes con FANV con fecha de junio del 2015, determinando a su vez la población total obtenida según el número total de habitantes asegurados en la base de datos Diraya en la provincia de Granada a esa fecha. 7.752 pacientes padecían FANV (de ellos, 5.231 permanecían anticoagulados, objeto de nuestro estudio y 2.521 pacientes no lo estaban), para una población de 595.337 pacientes.

La prevalencia obtenida es del 1,30% de la población general.

La tasa de prevalencia ajustada por edad fue del 2,10% en la población entre 60 y 70 años, del 5,93% de 70 a 80 y del 14,74% en la población mayor de 80 años. Estos resultados concuerdan con otros estudios consultados [42- 46]. Figura 6.

La incidencia en nuestro estudio es de 1,66 casos por 1000 personas-año. La tasa de incidencia en el grupo de edad menor de 60 años fue de 0,18 casos por 1000 personas-año, 5,06 casos por 1000 personas-año en el grupo de entre 60 y 70 años, 16,40 casos por 1000 personas-año en el grupo de entre 70 y 80 años, y 40,05 casos por 1000 personas-año en el grupo de personas mayores de 80 años, similar a otros artículos publicados [47, 48, 49, 50, 51, 52] (figura 7). La probabilidad de desarrollar FA en la población es del 0,49%.

Las características demográficas de la población a estudio, así como las del tratamiento anticoagulante se reflejan en la tabla 6.

Tabla 6. Características demográficas y tratamiento recibido en los pacientes con FANV en la población de estudio.

	TOTAL (n=5231)	ACENOCUMAROL (n=4587)	WARFARINA (n=353)	RIVAROXABAN (n=83)	DABIGATRAN (n=203)	APIXABAN (n=5)
Dosis del fármaco (mg)	-					
Media	-	21,45 (semanal)	29,66 (semanal)	18,13 (diario)	236,60 (diario)	7 (diario)
Mediana	-	28	21	20	220	5
Desviación Standard	-	8,84	15,63	2,55	44,09	2,73
Mínimo – Máximo	-	1 - 84	3,5 - 105	10 - 20	75 - 300	5 - 10
Percentiles (25 – 75)	-	14 - 28	21 - 42	15 - 20	220 - 300	5 - 10
Características Demográficas	-					
Edad						
Media (min-max)	76,27 (31-100)	76,05 (46-100)	79,46 (48-94)	76,71 (52-92)	75,57 (31-92)	75,20 (66-80)
Desviación Standard	7,98	7,69	8,26	9,91	11,20	5,54
Sexo	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Hombre	2589 (49,5)	2274 (49,6)	170 (48,2)	38 (45,8)	105 (51,7)	2 (40)
Mujer	2642 (50,5)	2313 (50,4)	183 (51,8)	45 (54,2)	398 (48,3)	3 (60)

Podemos describir los diferentes fármacos que acompañan a los pacientes con FANV según aparece reflejado en la tabla 7:

Tabla 7. Descripción de los fármacos concomitantes.

Características	Rivaroxaban (n (%))	Dabigatran (n (%))	Apixaban (n (%))	Acenocumarol (n (%))	Warfarina (n (%))	Total (n (%))
Glucósidos digitálicos	27 (32,53)	84 (41,38)	3 (60)	1644 (35,84)	150 (42,49)	2077,75 (39,72)
Antiarrítmicos	33 (39,76)	65 (32,02)	1 (20)	493 (10,75)	25 (7,08)	719,53 (13,76)
Betabloqueantes	38 (45,78)	103 (50,74)	1 (20)	2382 (51,93)	194 (54,96)	2886,45 (55,18)

IECA	25 (30,12)	68 (33,50)	2 (40)	1936 (42,21)	153 (43,34)	2329,82 (44,54)
Diuréticos	45 (54,22)	121 (59,61)	1 (20)	3159 (68,87)	301 (85,27)	3829,69 (73,21)
Estatinas	23 (27,71)	84 (41,38)	1 (20)	1814 (39,55)	160 (45,33)	2210,64 (42,26)
Antagonistas del calcio	22 (26,51)	83 (40,89)	1 (20)	1082 (23,59)	89 (25,21)	1387,98 (26,53)
Heparinas de bajo peso molecular	34 (40,96)	87 (42,86)	2 (40)	2570 (56,03)	232 (65,72)	3104,85 (59,35)

Las características de las enfermedades asociadas a los pacientes con FANV de nuestro estudio se describen en la tabla 8.

Tabla 8. Enfermedades asociadas a la FANV en nuestra población a estudio.

	TOTAL (n=5231)	ACENOCUMAROL (n=4587)	WARFARINA (n=353)	RIVAROXABAN (n=83)	DABIGATRAN (n=203)	APIXABAN (n=5)
Comorbilidades	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Insuficiencia cardiaca	2201 (42,1)	1915 (41,7)	168 (47,6)	30 (36,1)	87 (42,9)	1 (20)
Hipertensión	3698 (70,7)	3174 (69,2)	285 (80,7)	62 (74,7)	172 (84,7)	5 (100)
Diabetes mellitus	1737 (33,2)	1497 (32,6)	139 (39,4)	31 (37,3)	68 (33,5)	2 (40)
Hipercolesterolemia	1272 (24,3)	1042 (22,7)	110 (31,2)	35 (42,2)	83 (40,9)	2 (40)
Implantación previa de marcapasos	501(9,6)	422 (9,2)	44 (12,5)	10 (12)	24 (11,8)	1 (20)
Fumador	254 (4,9)	210 (4,6)	18 (5,1)	8 (9,6)	18 (8,9)	0 (0)
Enfermedad tiroidea	601 (11,5)	522 (11,4)	41 (11,6)	14 (16,9)	22 (10,8)	2 (40)
Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC)	530 (10,1)	426 (9,3)	48 (13,6)	10 (12)	46 (22,7)	0 (0)
Cardiopatía isquémica	1099 (21)	964 (21)	75 (21,2)	20 (24,1)	40 (19,2)	0 (0)
Demencia	142 (2,7)	3123 (2,7)	11 (3,1)	3 (3,6)	5 (2,5)	0 (0)
Enfermedad gastrointestinal	298 (5,7)	263 (5,7)	20 (5,7)	3 (3,6)	11 (5,4)	1 (20)
Enfermedad renal crónica	901 (17,2)	811 (17,7)	57 (16,1)	5 (6)	26 (12,8)	2 (40)
Fallo hepático	302 (5,8)	268 (5,8)	19 (5,4)	3 (3,6)	11 (5,4)	1 (20)
Fractura femoral	212 (4,1)	188 (4,1)	17 (4,8)	3 (3,6)	4 (2)	0 (0)
Sangrado gastrointestinal previo	144 (2,7)	124 (2,7)	7 (2)	3 (3,6)	9 (4,4)	1 (20)
Fallo renal agudo	1229 (23,5)	1113 (24,3)	177 (21,8)	11 (13,2)	27 (13,3)	1 (20)
Infarto agudo de miocardio previo	347 (6,6)	317 (6,9)	16 (4,5)	6 (7,2)	8 (3,9)	0 (0)
Úlcera duodenal	9 (0,2)	9 (0,2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Úlcera gástrica	28 (0,5)	26 (0,6)	2 (0,6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Varices esofágicas	5 (0,1)	4 (0,1)	0 (0)	0 (0)	1 (0,5)	0 (0)
Enfermedad vascular periférica	569 (10,8)	510 (11,1)	37 (10,5)	8 (9,6)	14 (6,9)	0 (0)

En cuanto a las escalas de riesgo de ictus y de sangrado, los resultados aparecen en la tabla 9:

Tabla 9. Puntuaciones de las escalas CHAD₂, CHA₂DS₂-VASC y HAS-BLED.

	TOTAL (n=5231)	ACENOCUMAROL (n=4587)	WARFARINA (n=353)	RIVAROXABAN (n=83)	DABIGATRAN (n=203)	APIXABAN (n=5)
CHAD₂, risk of stroke						
Media ± St. deviation	2,12 ± 1,09	2,06 ± 1,07	2,48 ± 1,04	2,60 ± 1,36	2,53 ± 1,16	3,60 ± 2,07
Mediana	2	2	2	2	3	4
Min – max	0 – 6	0 – 6	0 – 6	0 – 5	0 – 5	1 – 6
Percentiles 25 - 75	1 – 3	1 – 3	2 – 3	2 – 3	2 – 3	2 – 5
Puntuación	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
0	286 (5,4)	269 (5,9)	53 (15)	5 (6)	8 (3,9)	0 (0)
1	1201(22,9)	1110 (24,2)	132 (37,4)	12 (14,4)	25 (12,3)	1 (20)
2	1927 (36,8)	1700 (37,1)	108 (30,6)	23 (27,7)	71 (35)	1 (20)
3	1377 (26,3)	1186 (25,8)	48 (13,6)	23 (27,7)	60 (29,5)	1 (20)
4	319 (6,1)	227 (4,9)	4 (1,1)	12 (14,4)	30 (14,8)	1 (20)
≥ 5	122 (2,3)	95 (2,1)	8 (2,3)	8 (9,6)	9 (4,4)	1 (20)
CHA₂DS₂-VASC, risk of stroke						
Media ± St. deviation	3,95 ± 1,27	3,93 ± 1,40	4,02 ± 1,48	4,20 ± 1,83	4,09 ± 1,62	5,20 ± 2,28
Mediana	4	4	4	4	4	5
Min – max	0 - 8	0 – 8	0 – 8	0 – 8	0 – 8	1 – 6
Percentiles 25 - 75	3 - 5	3 – 5	3 - 5	3 – 5	3 – 5	2 – 5
Puntuación	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
0	18 (0,5)	42 (0,9)	2 (0,6)	2 (2,4)	5 (2,8)	0 (0)
1	74 (2)	166 (3,6)	16 (4,5)	6 (7,2)	11 (5,6)	1 (0)
2	261 (7,2)	437 (9,5)	38 (10,8)	6 (7,2)	15 (9,7)	1 (0)
3	766 (21,1)	1033 (22,5)	60 (17)	12 (14,4)	33 (13,9)	1 (100)
4	1201 (33,1)	1347 (29,4)	109 (30,9)	21 (25,3)	54 (23,6)	1(0)
5	880 (24,3)	999 (21,8)	72 (20,4)	17 (20,5)	46 (20,8)	1(0)
6	326 (9)	430 (9,4)	44 (12,5)	10 (12)	29 (16,7)	0 (0)
>6	97 (2,6)	133 (2,9)	12 (3,4)	9 (10,8)	10 (6,9)	0 (0)
HAS-BLED, risk of bleeding						
Media ± St. deviation	2,94 ± 1,12	2,92 ± 1,11	3,05 ± 1,15	3,25 ± 1,21	3,02 ± 1,08	3,8 ± 1,48
Mediana	3	3	3	3	3	4
Min – max	0 – 7	0 – 6	0 – 7	0 – 7	0 – 6	2 – 6
Percentiles 25 - 75	2 - 3	2 - 3	2 - 3	2 - 3	2 - 3	4 – 4
Puntuación	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
0	42 (0,8)	35 (0,7)	2 (0,6)	2 (2,4)	3 (1,4)	0 (0)
1	445 (8,5)	396 (8,6)	27 (7,6)	6 (7,2)	16 (7,8)	0 (0)

2	1323 (25,3)	1194 (26)	82 (23,2)	10 (12)	36 (17,7)	1 (20)
3	1848 (35,3)	1612 (35,1)	127 (36)	26 (31,3)	82 (40,4)	1 (20)
4	1162 (22,2)	1003 (21,8)	74 (21)	31 (37,3)	52 (25,6)	2 (40)
5	355 (6,7)	298 (6,5)	37 (10,5)	7 (8,4)	13 (6,4)	0 (0)
≥6	56 (1,1)	49 (1,1)	4 (1,1)	1 (1,2)	1 (0,5)	1 (20)

Las características de prescripción de los nuevos anticoagulantes, rivaroxaban, dabigatran y apixaban, nos muestran que son fármacos mayoritariamente usados en pacientes que presentaban tratamiento anticoagulante previo con AVK (65%, 54,1% y 80% respectivamente). Destaca el alto porcentaje que presenta el dabigatran usado como tratamiento de inicio, sin anticoagulación previa (40,4%). En la tabla 10 se muestran el resto de resultados.

Tabla 10. Perfil de prescripción de tratamientos de los nuevos anticoagulantes orales.

Tratamientos anticoagulantes previos recibidos	Número de pacientes que reciben tratamiento con NACOs (%)		
	RIVAROXABAN	DABIGATRAN	APIXABAN
Sin tratamiento previo	22 (26,5)	82 (40,4)	0 (0)
AVK	54 (65)	110 (54,1)	4 (80)
Otro NACO diferente	6 (7,2)	1 (0,5)	1 (20)
HBPM	1 (1,2)	10 (4,9)	0 (0)
Total	83 (100)	203 (100)	5 (100)

HBPM: heparina de bajo peso molecular

Las razones por las que se decide cambiar el tratamiento anticoagulante de un fármaco AVK a un NACO son variadas, por lo que requiere un mayor análisis en los pacientes de nuestro estudio. Según las recomendaciones del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad [41], los NACOs están aconsejados en alguna de las siguientes circunstancias: pacientes con hipersensibilidad conocida o con contraindicación específica al uso acenocumarol o warfarina, pacientes con antecedentes de hemorragia intracraneal (HIC), pacientes con ictus isquémico que presenten criterios clínicos y de neuroimagen de alto riesgo de HIC (combinación de HAS-BLED ≥ 3 y 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, pacientes que han iniciado tratamiento con AVK en los que no es posible mantener un control de INR dentro de rango (2-3), y por último, imposibilidad de acceso al control de INR convencional. Es importante analizar las razones por las que se ha llegado a la prescripción de estos nuevos fármacos en nuestros pacientes. Como refleja la tabla 10, en el caso del rivaroxaban existen 54 pacientes que tomaban AVK de manera previa y un paciente que tras tomar AVK fue cambiado a una HBPM previo a tomar el NACO. El análisis de estos pacientes refleja que en un 74,1% (40 pacientes) de los casos se realizó

un cambio de tratamiento a rivaroxaban por mal control de INR, un 20,3% (11 pacientes) por intolerancia o efectos adversos y un 7,6% (4 pacientes) por imposibilidad de acceso al control de INR convencional. En el caso de los 120 pacientes que tomaban AVK o HBPM previo al cambio a dabigatran, un 68,3% (82 pacientes) presentaban un mal control de INR cuando estaban tratados con AVK, 17,5% (21 pacientes) mostraban intolerancia o efectos adversos al acenocumarol o warfarina, un 2,5% (3 pacientes) presentaban algún tipo de impedimento para realizar los controles de INR, mientras que en un 11,7% de los casos (14 pacientes) no existía ninguna causa aparente reflejada en sus historias clínicas que justificase el cambio del AVK al dabigatran. Los 4 pacientes que tomaban AVK previamente al cambio a apixaban, presentaban mal control del INR como justificación del cambio. Los resultados se pueden ver con más claridad en la tabla 11 y en la figura 10.

Tabla 11. Motivos de cambio a los NACOs.

Motivo de cambio a los NACOs	RIVAROXABAN (n=55) ^a	DABIGATRAN (n=120) ^b	APIXABAN (n=4)
intolerancia/adversos eventos al acenocumarol o warfarina	11 (20,3)	21 (17,5)	-
Mal control del INR	40 (74,1)	82 (68,3)	4 (100)
Impedimento para realizar el control INR	4 (7,6)	3 (2,5)	-
No registrado	-	14 (11,7)	-

a: incluido un paciente que por mal control de INR con acenocumarol se le cambió el tratamiento a HBPM previamente a comenzar con rivaroxaban.

b: incluido 10 pacientes que por mal control de INR con AVK se les cambió el tratamiento a HBPM previamente a comenzar con dabigatran.

En todos los casos, la justificación principal para el uso de los nuevos NACOs es un mal control del INR con los AVK. Una revisión de los valores de INR de los últimos 6 meses para su valoración nos servirá para corroborar dicha justificación. Se considera “INR en rango” un porcentaje mayor o igual del 65% de días entre valores de INR de 2 a 3 valorado según el método Rosendaal [38, 39].

Para determinar los porcentajes de pacientes en tratamiento con NACOs que se encuentran o no en rango de INR, únicamente se consideran aquellos que habían estado previamente en tratamiento con acenocumarol o warfarina, ya que sólo con estos fármacos se determina el valor de INR, por lo que excluimos del análisis los pacientes que estuvieron tomando HBPM, aunque fuese de manera transitoria. Según vemos en la tabla 10 se analizan 54 pacientes para rivaroxaban, 110 para dabigatran y 4 para apixaban.

39 pacientes que empezaron el tratamiento con rivaroxaban presentaban un porcentaje de INR en rango terapéutico menor del 65%, dato que prácticamente coincide con lo que se informaba en las respectivas historias clínicas. En el caso del dabigatran, existen más pacientes que presentan un mal control de INR (90 pacientes) que los que figuran

como razón en las historias clínicas (82 pacientes), si bien hay que recordar que existían 14 pacientes cuyo motivo de cambio a dabigatran no estaba reseñado en dichas historias. En el caso del apixaban únicamente 1 paciente presentaba un control de INR adecuado aunque se cambió a dicho NACO, aparentemente de manera no correcta.

Los resultados se muestran en la tabla 12.

Tabla 12. Porcentaje de pacientes con tratamiento previo de AVK con INR en rango.

INR	NÚMERO DE PACIENTES EN RANGO DE INR (%)		
	RIVAROXABAN	DABIGATRAN	APIXABAN
< 65%	39 (72,22)	90 (82,57)	3 (75)
≥ 65%	15 (27,78)	19 (17,43)	1 (25)

RIESGO DE ICTUS.

Desglosando el número de accidentes vasculares cerebrales o trombosis por fármacos en la población (entre mayo de 2013 y junio de 2016), el resultado es el siguiente:

Tabla 13. Proporción de pacientes con ictus tratados con anticoagulantes orales.

Tipo de anticoagulante oral	Número de pacientes (%)		
	pacientes con ictus	pacientes sin ictus	Total
AVK ^a	166 (3,2)	4774 (91,3)	4940 (94,4)
NACO ^b	8 (0,2)	283 (5,4)	291 (5,6)
TOTAL	174 (3,3)	5057 (96,7)	5231 (100,0)

a: acenocumarol y warfarina

b: rivaroxaban, dabigatran y apixaban.

Mediante una prueba de Chi-cuadrado se demuestra que no existe una asociación significativa entre ambos grupos ($X^2 = 0.31923$, $df = 1$, $p\text{-value} = 0.5721$), por lo que podemos concluir que el tipo de anticoagulante utilizado no presenta diferencias significativas en relación a la aparición de ictus o no.

Como se aprecia en el análisis de supervivencia (figura 11), a los 568 días el riesgo de padecer un ictus con los NACOs es de 7,1% (0.02868, IC: 0.875-0.987) mientras que con los AVK es del 5,4% (0.008309, IC: 0.930-0.963).

Respecto al riesgo de sangrado según el anticoagulante oral utilizado, los resultados se reflejan en la tabla 14.

Tabla 14. Riesgo de sufrir sangrado en función del tratamiento recibido.

Variable	AVK	NACOs	AVK vs NACOs	
	Eventos n. (%)	Eventos n. (%)	IR (IC 95%)	p

Sangrado (mayor y menor)	754 (15,26)	22 (7,56)	2,2 (1,41 – 3,6)	P<0,05
Sangrado mayor	468 (9,47)	19 (6,53)	1,5 (0,93 – 2,55)	0.092
Intracraneal	157 (3,18)	9 (3,10)	1,03 (0,52 – 2,32)	0,93
Transfusión (Pérdida sangre ≥2 g/dl)	4 (0,08)	0 (0)	-	-
Gastrointestinal	307 (6,21)	10 (3,44)	1,86 (0,98 – 3,87)	0.053
Otros^a	0 (0)	0 (0)	-	-
Sangrado menor^b	286 (5,79)	3 (1,03)	5,9 (1,98 – 28,92)	P<0,05

a: intraespinal, intraocular, pericardico, intraarticular, intramuscular (con síndrome compartimental).

b: sangrado menor (epistaxis, sangrado de encías, hematuria macroscópica, hemorragia rectal espontánea, hemoptisis, hematoma intramuscular, hematoma subcutáneo).

Observamos que resulta significativa la asociación, por lo que concluimos que el riesgo de sangrado sí depende del tratamiento empleado, siendo menor con los NACOs (X-squared = 12.907, df = 1, p-value = 0.0003274).

Según vemos en el análisis de supervivencia (figura 12), la probabilidad de sufrir un sangrado a los 700 días con los NACOs es del 26,4% (0.10627, IC: 0.555-0.977) mientras que con los AVK es de 27,3% (0.024508, IC: 0.680-0.777).

Ajustamos mediante un modelo de Cox para determinar la influencia de las diferentes variables en la aparición de ictus y de sangrado. Los resultados se reflejan en las tablas 15 y 16.

Tabla 15. Salidas del modelo de Cox de las diferentes variables en el riesgo de ictus.

	coef	exp(coef)	se(coef)	z	Pr(> z)	
CARDIOPATÍA ISQUEMICA	0.040445122	1.041274165	0.195925839	1.561	0.1184	
DEMENCIA	0.720190856	2.054825349	0.364546762	29.761	< 2e-16	***
DIABETES	-0.023326611	0.976943351	0.164741626	-1.384	0.1662	
ENF. TIROIDEA	-0.476009705	0.621257453	0.301341980	-4.745	0.00000208854	***
ENFERMEDAD GASTROINTESTINAL	-0.448791500	0.638399191	0.456057549	-1.971	0.0488	*
ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA	-0.119568797	0.887302962	0.262622074	-1.420	0.1555	
ENFERMEDAD VASCULAR PERIFÉRICA	0.044447317	1.045449897	0.243050065	1.646	0.0997	.
EPOC	-0.519965737	0.594540918	0.306260760	-5.816	0.00000000604	***
FALLO HEPATICO	-0.388831320	0.677848600	0.390204029	-2.158	0.0310	*
FRACTURA FEMORAL	-1.139011222	0.320135408	0.713370835	-71.660	< 2e-16	***
HIPERCOLESTEROLEMIA	0.503732157	1.654886054	0.305317778	8.861	< 2e-16	***
HIPERTENSIÓN	-0.123721267	0.883626102	0.175104323	-1.437	0.1507	
I. RENAL AGUDA	0.838593997	2.313112446	0.220912850	33.862	< 2e-16	***

IAM	-0.204006123	0.815457378	0.250072675	-1.646	0.0997	.
INSUFICIENCIA CARDIACA	-0.557882187	0.572420060	0.171220886	-50.537	< 2e-16	***
MARCAPASOS	-0.099274273	0.905494322	0.273628448	-5.344	0.00000009088	***
SEXO[T.Mujer]	0.009391417	1.009435655	0.155513415	0.467	0.6402	
ULCERA DUODENAL	-13.805363284	0.000001010	2431.464198923	-13.069	< 2e-16	***
ULCERA GASTRICA	0.094919957	1.099570838	1.099319976	0.343	0.7317	
VARICES ESOFÁGICAS	-13.449978054	0.000001441	2733.990990916	-19.020	< 2e-16	***

Observamos una p claramente significativa en los casos de demencia, enfermedad tiroidea, enfermedad vascular periférica, fractura femoral, hipercolesterolemia, insuficiencia renal aguda, insuficiencia cardiaca, portador de marcapasos, úlcera duodenal y varices esofágicas. Según la estimación de los riesgos relativos, la presencia de hipertensión en pacientes tratados con anticoagulantes se relaciona con un riesgo 2.313 veces mayor de padecer un ictus que aquellos que no lo presentaban previamente. En cuanto a la demencia, su presencia tiene 2.054 veces mayor riesgo de presentar un episodio de ictus que en una persona que no lo padezca. Figura 13.

Tabla 16. Salidas del modelo de Cox de las diferentes variables en el riesgo de hemorragias.

	coef	exp(coef)	se(coef)	z	Pr(> z)	
CARDIOPATÍA ISQUEMICA	-0.05173	0.94959	0.09256	-0.559	0.5763	
DEMENCIA	0.01471	1.01482	0.22744	0.065	0.9484	
DIABETES	-0.05785	0.94379	0.07872	-0.735	0.4624	
ENF. TIROIDEA	0.09360	1.09812	0.11170	0.838	0.4020	
ENFERMEDAD GASTROINTESTINAL	0.20145	1.22318	0.14029	1.436	0.1510	
ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA	0.19520	1.21555	0.10649	1.833	0.0668	
ENFERMEDAD VASCULAR PERIFÉRICA	0.18239	1.20008	0.10740	1.698	0.0895	
FALLO HEPATICO	0.27436	1.31569	0.13433	2.042	0.0411	*
FRACTURA FEMORAL	-0.43341	0.64829	0.22737	-1.906	0.0566	
FUMADOR	0.25540	1.29098	0.15497	1.648	0.0993	
HEMORRAGIA DIGESTIVA	2.12979	8.41308	0.11121	19.151	<2e-16	***
HIPERCOLESTEROLEMIA	0.03699	1.03768	0.08564	0.432	0.6658	
HIPERTENSIÓN	0.08544	1.08919	0.08331	1.025	0.3051	
I. RENAL AGUDA	0.05808	1.05980	0.09775	0.594	0.5524	
INSUFICIENCIA CARDIACA	0.04630	1.04739	0.07557	0.613	0.5401	
MARCAPASOS	-0.08148	0.92175	0.12525	-0.651	0.5153	
SEXO[T.Mujer]	-0.14183	0.86777	0.07241	-1.959	0.0501	.
ULCERA DUODENAL	0.10499	1.11069	0.59521	0.176	0.8600	
ULCERA GASTRICA	-0.12428	0.88313	0.36080	-0.344	0.7305	

VARICES ESOFÁGICAS	0.05447	1.05598	0.72298	0.075	0.9399	
---------------------------	---------	---------	---------	-------	--------	--

Observamos una p muy significativa en el caso de la hemorragia digestiva y menor en el caso del fallo hepático. Según la estimación de los riesgos relativos, la presencia de episodios previos de hemorragias digestivas en pacientes tratados con anticoagulantes se relaciona con un riesgo 8.4131 veces mayor de riesgo de sangrado mayor y menor que aquellos que no lo presentaban previamente. En cuanto al fallo hepático, su presencia tiene 1.3157 veces mayor riesgo de presentar sangrado mayor y menor en relación a una persona que no lo padezca. Figura 14.

3. Conclusiones

Los AVK inhiben la carboxilación de todos los factores de coagulación vitamina K dependientes (II, VII, IX y X), así como, de manera indirecta, inhibe las proteínas anticoagulantes C y S. Así pues, su diana terapéutica no son los factores de coagulación sino la vitamina K. por el contrario, los NACOs sí actúan de manera directa sobre los factores de coagulación: inhibición del factor Xa (rivaroxaban y apixaban) o inhibición de la trombina (dabigatran).

De esta manera, existen algunas diferencias notables entre los fármacos AVK y los NACOs, como son un mayor inicio de acción por parte de estos últimos (13 horas), lo que hace que no se necesite una anticoagulación “de carga” vía parenteral cuando se requiera de manera inmediata, o quizá, la más importante, la no necesidad de una rutina de monitorización de la anticoagulación, lo que sin duda es su mayor atractivo.

Otro factor importante para tener en cuenta es que los NACOs presentan menos interacciones que el acenocumarol y la warfarina, lo que conlleva unos importantes beneficios en cuanto a la seguridad de los medicamentos [53-60, 61].

Estas razones hacen que el uso de los NACOs en sustitución de los AVK cobre cada vez más fuerza en el mercado farmacéutico. Esto se corrobora con la publicación de los ensayos clínicos pivótales así como con diferentes estudios post-comercialización que apoyan su uso [62, 63].

Es alentador observar que los diferentes estudios de utilización en la práctica clínica habitual sugieren que la disponibilidad creciente de los NACOs se correlaciona con una mayor proporción de pacientes con FANV que reciben ACO para la prevención del ictus [64], lo que refleja una mayor adherencia y cumplimiento del tratamiento con NACOs versus AVK [65-67]. Es importante destacar que la efectividad y la seguridad de los NACOs en el mundo real reflejan los hallazgos de los ensayos de fase III [68-71].

Nuestro estudio trata de corroborar los diferentes resultados que se observan en la bibliografía revisada.

El primero de nuestros objetivos consistía en evaluar el riesgo de ictus, donde un 3,36% (166) de los pacientes tratados con AVK presentaron un ictus frente al 2,74% (8) de los pacientes tratados con NACOs. Dicha diferencia no resultó significativa, a diferencia de estudios como el de Gianluigi Savarese et al [72], y al igual que otros que demostraban la no inferioridad entre ambos tratamientos, aunque concluían que los NACOs presentan una relación beneficio riesgo superior a la primera [73]. Si bien, en el caso del estudio de Gianluigi Savarese dicha diferencia se observó únicamente en el subgrupo de pacientes con insuficiencia cardiaca, pero no se observaron diferencias estadísticamente significativas en las tasas de ictus y de hemorragia mayor y menor cuando se estudiaba en la población con y sin insuficiencia cardiaca, por lo que nuestros

resultados siguen la línea de igualdad de resultados en cuanto a prevención de ictus en pacientes que toman AVK y NACOs, en los que no se manifiesta superioridad de uno frente al otro.

Respecto al riesgo de sangrado, nuestros resultados muestran que existen diferencias significativas entre los pacientes tratados con AVK y los tratados con NACOs (p -value = 0.0003274), siendo menor el riesgo con los NACOs al igual que ocurre en otros trabajos publicados [74]. El estudio retrospectivo realizado por Fontaine et al sobre 2.579 pacientes con FA tratados con NACOs, dio como resultado que solo el 0.5% de ellos experimentaron sangrado mayor, 0.19% hemorragia intracraneal y 0.08% sangrado fatal [75]. Un estudio reciente, dirigido a identificar los factores de riesgo que aumentan el riesgo de hemorragia con NACOs en la práctica clínica, determinó que los principales predictores de sangrado fueron los errores de prescripción, la insuficiencia renal del paciente, el tratamiento concomitante con medicamentos antiplaquetarios o inhibidores de la P-gp, siendo más manifiesto en las personas mayores de edad y en pacientes de bajo peso corporal [76]. Como resultado, estos factores identifican subgrupos de mayor riesgo que deben ser monitorizados para evitar eventos hemorrágicos. Es por esta razón por lo que pueden observarse diferentes resultados entre revisiones publicadas cuando se estratifica el riesgo de sangrado según sea intracraneal, gastrointestinal o los diferentes tipos de sangrados menores. En nuestro estudio se evidencia que es en el sangrado menor donde sí existen diferencias significativas al compararlo entre grupos de fármacos, no así en el caso del sangrado mayor, si bien, no se han tenido en consideración los factores anteriormente mencionados en el trabajo de Pfeilschifter.

Un alto porcentaje de pacientes tratados con NACOs procedían de pacientes que estaban tratados previamente con AVK (65%, 54,1% y 80% para rivaroxaban, dabigatran y apixaban, respectivamente), siendo el mal control del INR el principal motivo del cambio a cualquiera de los NACOs (72,22% de los pacientes previamente tratados con AVK para el rivaroxaban, 82,57% para el dabigatran y 75% para el apixaban). Es importante el análisis de estos resultados, ya que se mantienen en consonancia con las recomendaciones del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad [41]. Por otro lado, es notorio el volumen de pacientes que no llevan un correcto control del INR como medidor del efecto anticoagulante de los fármacos AVK, lo que hace aumentar el riesgo de accidente trombótico o hemorrágico. Es en este lugar de la terapéutica donde más fuertemente se recomienda el empleo de los NACOs [41], ofreciendo a los pacientes que requieren anticoagulación una alternativa tan eficaz como los AVK en la prevención del ictus y de eficacia superior en la prevención de accidentes hemorrágicos mayores y menores, según los resultados de nuestro estudio. Diversos estudios no dejan claro el papel de los NACOs en la prevención del ictus cuando se prescribe como primera elección en el tratamiento anticoagulante [74], aunque sí existe consenso en cuanto a que el uso de los NACOs están contraindicados en pacientes con insuficiencia renal

aguda, debido a la eliminación renal de éstos (80% el dabigatran, 33% el rivaroxaban y 27% el apixaban) [77].

Ulteriores estudios serían muy interesantes para poder valorar la eficiencia de los NACOs en la práctica clínica habitual que justifiquen el notable aumento de precio sobre los AVK.

4. Glosario

FA: fibrilación auricular.

FANV: fibrilación auricular no valvular.

NACOs: nuevos anticoagulantes orales.

ACV: accidente cerebrovascular.

INR: International Normalized Ratio, estandariza los cambios del tiempo de protrombina.

AVK: antivitamínicos K.

TP: tiempo de protrombina.

5. Bibliografía

1. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2010; 31: 2369-429.
2. Furie KL, Kasner SE, Adams RJ, et al. Guidelines for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke or Transient Ischemic Attack: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2011; 42: 227-76.
3. Cea-Calvo L, Redón J, Lozano JV, 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.
4. Mora-Llabata V, Dubois-Marqués D, Roldán-Torres I, Mateu-Navarro C, Sanz-García JJ, Moreno-Ballester V, Mira-Gimeno S, Albiñana-Fernández F. Prevalencia de fibrilación auricular y características de la fibrilación auricular no valvular en la población general. Registro AFINVA. *Revista Colombiana de Cardiología*. Volume 24, Issue 1, January–February 2017:26-33.
5. Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, Domanski MJ, Rosenberg Y, Schron EB, et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002; 347:1825-33.
6. Hohnloser SH, Kuck KH, Lilienthal J. Rhythm or rate control in atrial fibrillation-Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation (PIAF): a randomised trial. *Lancet* 2000; 356:1789-94.
7. Van Gelder IC, Hagens VE, Bosker HA, Kingma JH, Kamp O, Kingma T, et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002; 347:1834-40.
8. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GYH et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Europace* 2010; 12:1360–1420.
9. Trappe HJ. Atrial fibrillation: established and innovative methods of evaluation and treatment. *Dtsch Arztebl Int* 2012; 109:1–7.
10. Van Gelder IC, Crijns HJ, van Gilst WH et al. Prediction of uneventful cardioversion and maintenance of sinus rhythm from direct-current electrical cardioversion of chronic atrial fibrillation and flutter. *Am J Cardiol* 1991; 68:41–46.

11. Frick M, Frykman V, Jensen-Urstad M et al. Factors predicting success rate and recurrence of atrial fibrillation after first electrical cardioversion in patients with persistent atrial fibrillation. *Clin Cardiol* 2001; 24:238–244.
12. Kuppahally SS, Foster E, Shoor S, Steimle AE. Short-term and long-term success of electrical cardioversion in atrial fibrillation in managed care system. *Int Arch Med* 2009; 2:39.
13. Singh SN, Tang XC, Reda D, Singh BN. Systematic electrocardioversion for atrial fibrillation and role of antiarrhythmic drugs: a substudy of the SAFE-T trial. *Heart Rhythm* 2009; 6:152–155.
14. Carlsson J, Tebbe U, Rox J et al. Cardioversion of atrial fibrillation in the elderly. ALKK-Study Group. Arbeitsgemeinschaft Leitender Kardiologischer Krankenhausärzte. *Am J Cardiol* 1996; 78:1380–1384.
15. Sulke N, Sayers F, Lip GYH, Guideline Development Group for the NICE clinical guideline for the management of atrial fibrillation. Rhythm control and cardioversion. *Heart* 2007; 93:29–34.
16. Falsetti L, Viticchi G, Tarquinio N et al. CHA2DS2-VASc in the prediction of early atrial fibrillation relapses after electrical or pharmacological cardioversion. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2014;15:636–641.
17. Velázquez-Rodríguez, V. La cardioversión eléctrica en fibrilación auricular. *Rev. Mex. Cardiol.* 2012 Sep. 2012; 23(3): 134-150.
18. Restrepo-Jaramillo, CA. Cardioversión farmacológica. *Rev Colomb Cardiol.* 2016;23(S5):52-56.
19. Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, Domanski MJ, Rosenberg Y, Schron EB, et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2002;347:1825-33.
20. Van Gelder IC, Hagens VE, Bosker HA, Kingma H, Kamp O, Kingma T, et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2002;347:1834-40.
21. Corley SD, Epstein AE, DiMarco JP, Domanski MJ, Geller N, Greene HL, et al. Relationships between sinus rhythm, treatment, and survival in the Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Study. *Circulation.* 2004;109:1509-13.
22. Cid Conde L, López Castro J (2014). Guía de práctica clínica en fibrilación auricular. Internet Medical Publishing.

23. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, et al. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the national registry of atrial fibrillation. *JAMA*. 2001; 285: 2864-70.
24. 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.
25. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJ, Lip GY. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess one-year risk of major bleeding in atrial fibrillation patients: The Euro Heart Survey. *Chest* 2010; March 18 [Epub ahead of print].
26. Ansell J, Hirsh J, Poller L, Bussey H, Jacobson A, Hylek E. The pharmacology and management of the vitamin K antagonists: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*. 2004 Sep;126(3 Suppl):204S-233S.
27. Schulman S, Beyth RJ, Kearon C, Levine MN. Hemorrhagic complications of anticoagulant and thrombolytic treatment: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008 Jun;133(6 Suppl):257S-298S.
28. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, et al. Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace* 2015;17:1467-507.
29. Ansell J, Hirsh J, Poller L, Bussey H, Jacobson A, Hylek E. The pharmacology and management of the vitamin K antagonists: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*. 2004 Sep;126(3 Suppl):204S-233S.
30. Schulman S, Beyth RJ, Kearon C, Levine MN. Hemorrhagic complications of anticoagulant and thrombolytic treatment: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008 Jun;133(6 Suppl):257S-298S.
31. Pradaxa® Ficha Técnica. Disponible en: [www.aemps.gob.es\(CIMA\)](http://www.aemps.gob.es(CIMA)).
32. CHMP assessment report. Pradaxa® procedure No. EMEA/H/C/000829/X/13/G. Doc. Ref.: EMA/CHMP/203468/2011. London, 23 August 2011. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000829/WC500110875.pdf
33. Xarelto® Ficha Técnica. Disponible en: [www.aemps.gob.es\(CIMA\)](http://www.aemps.gob.es(CIMA))
34. CHMP assessment report. Xarelto® procedure EMEA/H/C/000944/II/0012. Doc. Ref: EMA/42547/2012. London, 20 January 2012. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000944/WC500120735.pdf

35. Eliquis® Ficha Técnica. Disponible en: www.aemps.gob.es(CIMA)
36. CHMP assessment report. Eliquis® procedure No. EMEA/H/C/002148/X/0004/G. Doc. Ref.: EMA/XXX. London, X November 2012. Disponible en: XXX (Pending EC decision)
37. Christopher B. Granger, M.D., John H. Alexander, M.D., M.H.S., John J.V. McMurray, M.D., Renato D. Lopes, M.D., Ph.D., Elaine M. Hylek, M.D., M.P.H., Michael Hanna, M.D., et al; for the ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2011 Sep 15;365(11):981-92.
38. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, Breithardt G, Halperin JL, Hankey GJ, Piccini JP, Becker RC, Nessel CC, Paolini JF, Berkowitz SD, Fox KA, Califf RM; ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011 Sep 8;365(10):883-91.
39. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Guideline CG180. June 2014. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/guidance/cg180>.
40. Rosendaal FR, Cannegieter SC, van der Meer FJ, et al. A method to determine the optimal intensity of oral anticoagulant therapy. *Thromb Haemost*. 1993; 69: 236-9.
41. Criterios y recomendaciones generales para el uso de los anticoagulantes orales directos (ACOD) en la prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular. Informe de posicionamiento terapéutico UT_ACOD/V5/21112016. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Fecha de publicación: 21 de noviembre de 2016. En <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/criterios-anticoagulantes-orales.pdf>.
42. Gómez-Doblas JJ, Muñoz J, Martín JJA, Rodríguez-Roca G, Lobos JM, Awamleh P, Permanyer-Miralda G, Chorro FJ, Anguita M, Roig E, 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.
43. Prevalencia de la fibrilación auricular y factores relacionados en pacientes ancianos hospitalizados: estudio ESFINGE. *Med Clin (Barc)*. 2012;138(6):231–237.
44. Prevalencia de fibrilación auricular en la población Española de 60 o más años de edad. Estudio PREV-ICTUS. *Rev Esp Cardiol*. 2007;60(6):616-24.
45. Prevalencia de fibrilación auricular en la provincia de Girona: el Estudio REGICOR. *Rev Esp Cardiol*. 2001;54:1240 - Vol. 54 Núm.10.
46. La fibrilación auricular permanente en las enfermedades cardiovasculares en España. Estudio CARDIOTENS 1999. *Rev Esp Cardiol*. 2002;55:943-52 - Vol. 55 Núm.09.

47. Jonathan P. Piccini, MD, MHS, Bradley G. Hammill, MS, Moritz F. Sinner, MD, Paul N. Jensen, BA, Adrian F. Hernandez, MD, MHS, Susan R. Heckbert, MD, PhD et al. Incidence and Prevalence of Atrial Fibrillation and Associated Mortality Among Medicare Beneficiaries, 1993-2007. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2012 Jan; 5(1): 85–93.
48. Niamh F Murphy, Colin R Simpson, Pardeep S Jhund, Simon Stewart, Michelle Kirkpatrick, Jim Chalmers. A national survey of the prevalence, incidence, primary care burden and treatment of atrial fibrillation in Scotland. *Heart*. 2007 May; 93(5): 606–612.
49. Jan Heeringa, Deirdre A.M. van der Kuip, Albert Hofman, Jan A. Kors, Gerard van Herpen, Bruno H.Ch. Stricker et al. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *European Heart Journal* (2006) 27, 949–953.
50. Stephan Rietbrock, MD, Emma Heeley, PhD, Jonathan Plumb, MSc, Tjeerd van Staa, PhD, MD. Chronic atrial fibrillation: Incidence, prevalence, and prediction of stroke using the Congestive heart failure, Hypertension, Age >75, Diabetes mellitus, and prior Stroke or transient ischemic attack (CHADS2) risk stratification scheme. *Am Heart J*. 2008 Jul;156(1):57-64.
51. Yoko Miyasaka, MD, PhD; Marion E. Barnes, MSc; Bernard J. Gersh, MB, ChB, DPhil; Stephen S. Cha, MS; Kent R. Bailey, PhD; Walter P. Abhayaratna, MBBS et al. Secular Trends in Incidence of Atrial Fibrillation in Olmsted County, Minnesota, 1980 to 2000, and Implications on the Projections for Future Prevalence. *Circulation*. 2006; 114:119-125.
52. Alvaro Alonso, MD, PhD, Sunil K. Agarwal, MD, MPH, Elsayed Z. Soliman, MD, MSc, MS, Marietta Ambrose, MD, Alanna M. Chamberlain, MPH, Ronald J. Prineas, MD, PhD et al. Incidence of atrial fibrillation in whites and African-Americans: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Am Heart J*. 2009 July ; 158(1): 111–117.
53. Camm AJ, Lip GYH, De Caterina R et al (2012) 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J* 33(21):2719– 2747.
54. You JJ, Singer DE, Howard PA et al (2012) Antithrombotic therapy for atrial fibrillation: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 141(2 Suppl): e531S–e575S. doi:10.1378/chest.11-2304.
55. Skanes AC, Healey JS, Cairns JA et al (2012) Focused 2012 update of the Canadian Cardiovascular Society atrial fibrillation guidelines: recommendations for stroke prevention and rate/rhythm control. *Can J Cardiol* 28(2):125–136.

56. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M et al (2015) Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Europace* 17:1467–1507.
57. Mann KG, Brummel K, Butenas S (2003) What is all that thrombin for? *J Thromb Haemost* 1(7):1504–1514.
58. Stangier J (2008) Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of the oral direct thrombin inhibitor dabigatran etexilate. *Clin Pharmacokinet* 47(5):285–295.
59. Mueck W, Stampfuss J, Kubitzka D, Becka M (2014) Clinical pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of rivaroxaban. *Clin Pharmacokinet* 53(1):1–16.
60. Mendell J, Tachibana M, Shi M, Kunitada S (2011) Effects of food on the pharmacokinetics of edoxaban, an oral direct factor Xa inhibitor, in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* 51(5):687–694.
61. Song Y, Wang X, Perlstein I et al (2013) Bioavailability of apixaban solution formulation and crushed tablets via nasogastric tube. *Clin Pharmacol Ther* 93(supplement 1):S120–S121.
62. Lasek-Bal A. 1, Urbanek T. 2, Gierek D. Analysis of the efficacy and safety of new oral anticoagulant drugs in the secondary stroke prevention in patients with AF: single center experience based on 311 patients. *International Angiology* 2015 December;34(6):552–61.
63. Feng-Di Liu, Rong Zhao, Xue-Mei Wang, Shuo Wang, Xiao-Lei Shen, Xiao-Xiao Tao et al. Does novel oral anticoagulant improve anticoagulation for non-valvular atrial fibrillation associated stroke: An inpatient registration study in Shanghai. *Chronic Diseases and Translational Medicine* 1 (2015) 203–209.
64. Kakkar AK. Global status of GARFIELD-AF. *European Society of Cardiology congress*. 2015.
65. Zalesak M, Siu K, Francis K, et al. Higher persistence in newly diagnosed nonvalvular atrial fibrillation patients treated with dabigatran versus warfarin. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2013;6:567–74.
66. Nelson WW, Song X, Coleman CI, et al. Medication persistence and discontinuation of rivaroxaban versus warfarin among patients with non-valvular atrial fibrillation. *Curr Med Res Opin*. 2014;30: 2461–9.
67. Martinez C, Katholing A, Wallenhorst C, Freedman SB. Therapy persistence in newly diagnosed non-valvular atrial fibrillation treated with warfarin or NOAC. a cohort study. *Thromb Haemost*. 2015;114.

68. Camm AJ, Amarenco P, Haas S, et al. XANTUS: a real-world, prospective, observational study of patients treated with rivaroxaban for stroke prevention in atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2015.
69. Graham DJ, Reichman ME, Wernecke M, et al. Cardiovascular, bleeding, and mortality risks in elderly Medicare patients treated with dabigatran or warfarin for non-valvular atrial fibrillation. *Circulation*. 2015;131:157–64.
70. Tamayo S, Frank PW, Patel M, et al. Characterizing major bleeding in patients with nonvalvular atrial fibrillation: a pharmacovigilance study of 27 467 patients taking rivaroxaban. *Clin Cardiol*. 2015;38:63–8.
71. Lauffenburger JC, Farley JF, Gehi AK, Rhoney DH, Brookhart MA, Fang G et al. Effectiveness and safety of dabigatran and warfarin in real-world US patients with non-valvular atrial fibrillation: a retrospective cohort study. *J Am Heart Assoc*. 2015;4.
72. Savarese G, Giugliano RP, Rosano GM, McMurray J, Magnani G, Filippatos G et al. Efficacy and Safety of Novel Oral Anticoagulants in Patients With Atrial Fibrillation and Heart Failure: A Meta-Analysis. *JACC Heart Fail*. 2016 Nov;4(11):870-880.
73. Vincenzo Russo, Anna Rago, Riccardo Proietti, Federica Di Meo, Andrea Antonio Papa, Paolo Calabr et al. Efficacy and safety of the target-specific oral anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation: the real-life evidence. *Ther Adv Drug Saf* 2017, Vol. 8(2) 67–75.
74. Bengtson LGS, Lutsey PL, Chen LY, MacLehose RF, Alonso A. Comparative effectiveness of dabigatran and rivaroxaban versus warfarin for the treatment of non-valvular atrial fibrillation. *J Cardiol*. 2017 Jun;69(6):868-876.
76. Fontaine, G., Mathews, K., Woller, S., Stevens, S., Lloyd, J. and Evans, R. (2014) Major bleeding with dabigatran and rivaroxaban in patients with atrial fibrillation: a real-world setting. *Clin Appl Thromb Hemost* 20: 665–672.
77. Pfeilschifter, W., Luger, S., Brunkhorst, R., Lindhoff-Last, E. and Foerch, C. (2013) The gap between trial data and clinical practice an analysis of case reports on bleeding complications occurring under dabigatran and rivaroxaban anticoagulation. *Cerebrovasc Dis* 36: 115–119.
77. Diener HC, Aisenberg J, Ansell J, Atar D, Breithardt G, Eikelboom J, Ezekowitz MD, Granger CB et al. Choosing a particular oral anticoagulant and dose for stroke prevention in individual patients with non-valvular atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2017 Mar 21;38(12):852-868.

6. Anexos

ANEXO 1: INFORMACIÓN ADICIONAL

CRITERIOS DE INCLUSIÓN DE LAS DIFERENTES COMORBILIDADES

ENFERMEDAD GASTROINTESTINAL

La enfermedad gastrointestinal incluye, entre otros, el síndrome de Gardner, el síndrome de Peutz-Jeghers (759.6), la enfermedad de Crohn (555), la enfermedad de reflujo gastroesofágico (530.81), la esofagitis (530.1), las varices esofágicas (456.0-456.2), el síndrome de Boerhaave (530.4), la estenosis esofágica (750.3) y pilórica (750.7, 537.0), la úlcera péptica inespecífica (533.0-533.9), la enfermedad celiaca (579.0), el síndrome de intestino corto (579.3), la úlcera de Curling (316 y 532.0-532.9), la enfermedad de Milroy (757.0), la enfermedad de Whipple (o lipodistrofia intestinal) (040.2), la colitis pseudomembranosa (008.45), la diverticulitis (562.0-562.1), la enfermedad de Hirschsprung (751.3), las hemorroides (455.0-455.1) o la colitis ulcerosa (556.0-556.9).

HISTORIAL DE HEMORRAGIAS

El historial de hemorragias incluye hemorragia gastrointestinal (alta, baja y rectal), hemorragia intracraneal (intraparenquimal traumática y no traumática, intraventricular, hematoma subdural, hemorragia subaracnoidea y hematoma epidural), hematuria macroscópica, sangrados no asociados con cirugía cardíaca, sangrado ocular o retinal, hemorragia intraarticular y epistaxis.

ENFERMEDAD VASCULAR PERIFÉRICA

La enfermedad vascular periférica incluye enfermedades como la aterosclerosis (440.0-440.9), la enfermedad de Buerger (443.1), la enfermedad de Raynaud (443.0), la insuficiencia venosa crónica (459.81), aterosclerosis coronaria (414.0) y enfermedad arterial periférica (443.8-443.9).

DEMENCIA

La demencia incluye demencia senil, sin complicaciones (290.0), demencia presenil (290.1), demencia senil con características delirantes o depresivas (290.2), demencia senil con delirium (290.3), demencia vascular (290.4), estado psicótico senil no especificado (290.9) y otros estados psicóticos seniles especificados (290.8).

ANEXO 2: VARIABLES DEPENDIENTES DEL ESTUDIO

1. APARICIÓN DE ACV O EMBOLISMO SISTÉMICO EN PACIENTES TRATADOS CON APIXABAN: variable cualitativa dicotómica, categorizada en: 0=ausencia de ictus; 1=presencia de ictus.

El accidente cerebro vascular se define como un nuevo déficit neurológico focal súbito originado por una presunta causa cerebrovascular que no es reversible en 24 horas y no se debe a una causa fácilmente identificable tal como un tumor o una convulsión. Si un acontecimiento que satisfaga esta definición dura menos de 24 horas, se considerará un accidente isquémico transitorio (AIT). La embolia sistémica periférica se define como una insuficiencia vascular aguda asociada a evidencias clínicas o radiológicas de oclusión arterial en ausencia de otros mecanismos probables (por ej.: traumatismo, aterosclerosis, instrumentación). En presencia de enfermedad vascular periférica aterosclerótica, el diagnóstico de embolia en las extremidades inferiores debe hacerse con precaución y exige la demostración angiográfica de oclusión arterial aguda.

Los ACV vienen definidos en la ICD 9ª edición como:

Enfermedad	código ICD-9
accidente cerebrovascular isquémico	434.91
accidente cerebrovascular embólico	434.11
trombosis cerebral	434.0
embolia cerebral	434.10
Oclusión y estenosis de las arterias precerebrales	433

2. APARICIÓN DE HEMORRAGIA MAYOR O MENOR EN PACIENTES TRATADOS CON APIXABAN: variable cualitativa dicotómica, categorizada en: 0=ausencia de hemorragia; 1=presencia de hemorragia.

Las hemorragias mayores y menores vienen definidas en la ICD 9ª edición como:

Enfermedad	código CIE-9
Hemorragia rectal y anal	569.3
Sangre en heces	578.1
Hematemesis	578.0
Hemorragia del tracto gastrointestinal no especificada	578.9
Epistaxis	784.7
Hematuria no especificada	599.70
Hematuria macroscópica	599.71

Hematuria microscópica	599.72
Hemoptisis sin especificar	786.30
Hemorragia intracerebral	431
Hemorragia intracerebral no específica	432.0-432.9
Hemorragia subaracnoidea	430
Sangre en vítreo	095.8
Hemorragia retiniana	362.81
Hemorragia conjuntival	372.73
Hemorragia orbital	376.32
Hemorragia en vainas del nervio óptico	377.42
Hemorragia del vitreo	379.23

a. Hemorragia mayor (criterios ISTH): descenso de Hb igual o superior a 2 gr/dl, transfusión de 2 o más unidades de concentrado de hematíes o sangre total, hemorragia en órgano crítico (intracraneal, intraocular, intraespinal, pericárdico, intraarticular, intramuscular con síndrome compartimental, retroperitoneal), sangrado que precise intervención quirúrgica, sangrado mortal

b. Hemorragia no mayor clínicamente relevante: no cumple alguno de los criterios de sangrado mayor, pero precisa atención médica y/o cambio de tratamiento antitrombótico

VARIABLES INDEPENDIENTES DEL ESTUDIO

1. Variables Demográficas

a) SEXO: variable cualitativa dicotómica (0: masculino, 1: femenino)

b) EDAD: variable cuantitativa discreta medida en años.

2. Variables Clínicas

a) TIPO DE FA: variable cualitativa policotómica. Categorizada en: 0=Desconocida
1=paroxística; 2=persistente; 3=persistente de larga duración; 4=permanente.

b) PUNTUACIONES DE LAS ESCALAS CHADS₂, CHA₂DS₂-Vasc Y HAS-BLED: variable cuantitativa ordinal, tomando valores de 0 a 6 para la escala CHADS₂, de 0 a 10 para la escala CHA₂DS₂-Vasc y de 0 a 9 para la escala HAS-BLED.

c) **COMORBILIDADES** (insuficiencia cardiaca, hipertensión, diabetes, hipercolesterolemia, marcapasos, fumador, enf. tiroidea, EPOC, cardiopatía isquémica, demencia, enfermedad gastrointestinal, enfermedad renal crónica, fallo hepático, fractura femoral, hemorragia digestiva previa, i.renal aguda, IAM, úlcera duodenal, úlcera gástrica, varices esofágicas, enfermedad vascular periférica, ictus previo: variables cualitativas dicotómicas, categorizada como 0=ausencia y 1=presencia.

COMORBILIDAD	CÓDIGO CIE9
Insuficiencia cardiaca	428.0-428.43
Hipertensión	401.0-401.9
Diabetes mellitus	250.0-250.9
Hipercolesterolemia	272.0-272.4
Implantación previa de marcapasos	V45.01-V45.09, V53.31, E878.1, 00.50, 00.51, 00.52, 00.53, 37.80-37.87
Fumador	491.0, V15.82, 305.1
Enfermedad tiroidea	240.0-246.9
Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC)	491.21, 493.2, 496
Cardiopatía isquémica	V17.3, 410.0-414.9
Demencia	290.0-290.9
Enfermedad gastrointestinal	759.6, 555, 530.81, 530.1, 456.0-456.2, 530.4, 750.3, 750.7, 537.0, 533.0-533.9, 757.0, 040.2, 008.45, 562.0-562.1, 751.3, 455.0-455.1, 556.0-556.9
Enfermedad renal crónica	403.00-403.91, 404.00-404.93, 585.1-585.9
Fallo hepático	570
Fractura femoral	733.96
Sangrado gastrointestinal previo	578.0-578.9
Fallo renal agudo	584.5-584.9, 586
Infarto agudo de miocardio previo	410.0-410.9
Úlcera duodenal	532.0-532.9
Úlcera gástrica	531.0-531.9
Varices esofágicas	456.0-456.2
Enfermedad vascular periférica	440.0-440.9, 443.1, 443.0, 459.81, 414.0, 443.8-443.9

d) **VALORES DEL INR** (en rango, por encima del rango, por debajo del rango): variables cuantitativas continuas. Se evaluarán para ello los seis últimos meses de datos de INR

previos a la fecha fin de recogida de datos, determinándose la pertenencia o no al rango terapéutico (>65%) mediante el método de Rosendaal.

e) **DÍAS DE TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE:** variable cuantitativa discreta medida en días (calculado mediante diferencia de fecha de inicio y fecha de fin de tratamiento).

f) **FALLECIMIENTO DURANTE EL PERIODO DE ESTUDIO:** variable cualitativa dicotómica (0: no fallecimiento, 1: fallecimiento).

ANEXO 23: TABLAS CON LOS NIVELES DE EVIDENCIA CIENTÍFICA Y GRADOS DE LAS RECOMENDACIONES

Las definiciones de los niveles de evidencia científica (tabla 1) utilizadas en esta GPC son las de la US Agency for Health Care Policy and Research (ahora, US Agency for Healthcare Research and Quality), y la clasificación de las recomendaciones es la que la Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) propuso a partir de los anteriores niveles.

Nivel	Tipo de evidencia científica
Ia	La evidencia científica procede de metanálisis de ensayos clínicos aleatorizados
Ib	La evidencia científica procede al menos de un ensayo clínico aleatorizado
IIa	La evidencia científica procede al menos de un estudio prospectivo controlado bien diseñado sin aleatorizar
IIb	La evidencia científica procede al menos de un estudio casi experimental bien diseñado
III	La evidencia científica procede de estudios observacionales bien diseñados, como estudios comparativos, estudios de correlación o estudios de casos y controles
IV	La evidencia científica procede de documentos u opiniones de comités de expertos y/o experiencias clínicas de autoridades de prestigio

Grado	Recomendación
A	Requiere al menos un ensayo clínico aleatorizado como parte de un conjunto de evidencia científica globalmente de

(Niveles de EC Ia, Ib)	buena calidad y consistencia con relación a la recomendación específica
B (Niveles de EC IIa, IIb, III)	Requiere disponer de estudios clínicos metodológicamente correctos que no sean ensayos clínicos aleatorizados sobre el tema de la recomendación. Incluye estudios que no cumplan los criterios ni de A ni de C
C (Nivel de EC IV)	Requiere disponer de documentos u opiniones de comités de expertos y/o experiencias clínicas de autoridades reconocidas. Indica la ausencia de estudios clínicos directamente aplicables y de alta calidad

ANEXO 4: ASPECTOS ÉTICOS Y SEGURIDAD

El estudio está aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica acreditado de Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada. El estudio cumple con los Principios Éticos de la declaración de Helsinki sobre investigación con personas. Se garantiza la confidencialidad de los datos de los pacientes que participen en el estudio, de acuerdo con la ley Orgánica 15/1999 de 13 de diciembre sobre protección de datos de carácter personal y la Ley 41/2002 de 14 de noviembre que regula la Autonomía del Paciente y los Derechos y Obligaciones en materia de Información y Documentación Clínica. En ningún momento del mismo se pretenderá modificar los hábitos de prescripción de los distintos centros participantes, al estar elaborado este protocolo de acuerdo con las guías y procesos asistenciales integrados de los mismos.

ANEXO 5: CÓDIGOS DE ENTRADA EN R

ENTRADA PARA CARGAR LA BASE DE DATOS:

```
``{r}
Dataset <- readXL("E:/MASTER/TFM/DATOS DE ORIGEN/PFM ORIGEN.xls",
rownames=FALSE, header=TRUE, na="",
  sheet="PROYECTO CORREGIDO", stringsAsFactors=TRUE)
...

```

ENTRADA PARA RECODIFICACIÓN DE VARIABLE:

```
> TMF <- within(TMF, {
+ EDAD2 <- Recode(EDAD,
+ 'lo:60="Menor de 60 años"; 60:70="Entre 60 y 70 años"; 71:80="Entre 70 y 80
años"; 81:hi="mayor de 80 años"; ;',
+ as.factor.result=TRUE)

```

ENTRADA PARA CÁLCULO DE FA POR EDADES:

```
> local({
+ .Table <- with(TMF, table(EDAD2))
+ cat("\ncounts:\n")
+ print(.Table)
+ cat("\npercentages:\n")
+ print(round(100*.Table/sum(.Table), 2))
+ })

```

ENTRADA PARA ESTADÍSTICOS DESCRIPTIVOS:

```
local({
  .Table <- with(TMF, table(HIPERTENSIÓN))
  cat("\ncounts:\n")
  print(.Table)
  cat("\npercentages:\n")
  print(round(100*.Table/sum(.Table), 2))

> numSummary(TMF[, "EDAD", drop=FALSE], statistics=c("mean", "sd", "IQR",
"quantiles"),
+ quantiles=c(0,.25,.5,.75,1))

```

ENTRADA DE DATOS PARA LA TABLA DE CONTINGENCIA ICTUS:

```
> local({

```

```

+ .Table <- xtabs(~ICTUS.POSTERIOR.TTO+NACOS.vs.AVK, data=TMF)
+ cat("\nFrequency table:\n")
+ print(.Table)
+ cat("\nTotal percentages:\n")
+ print(totPercents(.Table))
+ .Test <- chisq.test(.Table, correct=FALSE)
+ print(.Test)
+ })

```

ENTRADA DE DATOS PARA LA TABLA DE CONTINGENCIA HEMORRAGIA:

```

> local({
+ .Table <- xtabs(~SANGRADO.MAYOR.Y.MENOR..No.No..Sí.Sí., +NACOS.vs.AVK,
data=TMF)
+ cat("\nFrequency table:\n")
+ print(.Table)
+ cat("\nTotal percentages:\n")
+ print(totPercents(.Table))
+ .Test <- chisq.test(.Table, correct=FALSE)
+ print(.Test)
+ })

```

ENTRADA DE DATOS PARA ODDS RATIO DE ICTUS

```

datos<-matrix(c(4774, 166, 283, 8),nrow=2,byrow=T)
dimnames(datos)<-list(c("AVK","NACO"), c("SANGRADO SI","SANGRADO NO"))
datos
cci.pval(datos)

```

ENTRADA DE DATOS PARA ODDS RATIO DE SANGRADO

```

datos<-matrix(c(4186, 754, 269, 22),nrow=2,byrow=T)
dimnames(datos)<-list(c("AVK","NACO"), c("SANGRADO SI","SANGRADO NO"))
datos
cci.pval(datos)

```

ENTRADA DE DATOS PARA SUPERVIVENCIA ICTUS

```
survdiff(Surv(DIAS.HASTA.ICTUS2, ICTUS.POSTERIOR.TTO.) ~ NACOS.vs.AVK, rho=0, data=TFM2).
```

ENTRADA DE DATOS PARA SUPERVIVENCIA SANGRADO

```
survdiff(Surv(DIAS.SANGRADO.2,SANGRADO.MAYOR.Y.MEOR..0.0..1.1.) ~ NACOS.vs.AVK, rho=0, data=TFM2).
```

ENTRADA DE DATOS PARA MODELO COX FRENTE A VARIABLES (ICTUS)

```
> CoxModel.2 <- coxph(Surv(DIAS.HASTA.ICTUS2, ICTUS.POSTERIOR.TTO) ~  
CARDIOPATÍA.ISQUEMICA + DEMENCIA + DIABETES + ENF..TIROIDEA +  
ENFERMEDAD.GASTROINTESTINAL + ENFERMEDAD.RENAL.CRÓNICA +  
ENFERMEDAD.VASCULAR.PERIFÉRICA + EPOC + FALLO.HEPATICO +  
FRACTURA.FEMORAL + HIPERCOLESTEROLEMIA + HIPERTENSIÓN + I.RENAL.AGUDA +  
IAM + INSUFICIENCIA.CARDIACA + MARCAPASOS + SEXO + ULCERA.DUODENAL +  
ULCERA.GASTRICA + VARICES.ESOFÁGICAS + cluster(NACOS.vs.AVK), method="efron",  
data=TMF)
```

```
> summary(CoxModel.1)
```

ENTRADA DE DATOS PARA MODELO COX FRENTE A VARIABLES (HEMORRAGIA)

```
> CoxModel.1 <- coxph(Surv(DIAS.SANGRADO.2, SANGRADO.MAYOR.Y.MEOR..0.0..1.1.)  
~ CARDIOPATÍA.ISQUEMICA + DEMENCIA + DIABETES + ENF..TIROIDEA +  
ENFERMEDAD.GASTROINTESTINAL + ENFERMEDAD.RENAL.CRÓNICA +  
ENFERMEDAD.VASCULAR.PERIFÉRICA + FALLO.HEPATICO + FRACTURA.FEMORAL +  
FUMADOR + HEMORRAGIA.DIGESTIVA + HIPERCOLESTEROLEMIA + HIPERTENSIÓN +  
I.RENAL.AGUDA + INSUFICIENCIA.CARDIACA + MARCAPASOS + SEXO +  
ULCERA.DUODENAL + ULCERA.GASTRICA + VARICES.ESOFÁGICAS +  
strata(NACOS.vs.AVK), method="efron", data=COX)
```

```
> summary(CoxModel.1)
```

ENTRADA DE DATOS PARA PARA FORESTPLOT ICTUS

```
> forest<-
```

```
structure(  
c(1.041274165, 2.054825349, 0.976943351, 0.621257453, 0.638399191, 0.887302962,  
1.045449897, 0.594540918, 0.677848600, 0.320135408, 1.654886054, 0.883626102,  
2.313112446, 0.815457378, 0.572420060, 0.905494322, 1.009435655, 0.000001010,  
1.099570838, 0.000001441, 0.9897281338, 1.9596417797, 0.9452084658,
```

```
0.5103575800, 0.4085494341, 0.7523397885, 0.9915690490, 0.4989728374,
0.4761428864, 0.3103159932, 1.4803956448, 0.7464135633, 2.2035186438,
0.6396370386, 0.5601681252, 0.8731189013, 0.9704605809, 0.0000001274,
0.6391438843, 0.0000003604, 1.095504765, 2.154632168, 1.009743719,
0.756255688, 0.997562335, 1.046477348, 1.102258576, 0.708413118, 0.965001761,
0.330265541, 1.849943197, 1.046062300, 2.428156986, 1.039606363, 0.584939968,
0.939070229, 1.049976023, 0.000008009, 1.891680509, 0.000005764),
```

```
.Dim=c(20L,3L),
```

```
.Dimnames=list(c("cardiopatía isquemica", "demencia", "diabetes", "enfermedad
tiroidea", "enfermedad gastrointestinal", "enfermedad renal crónica", "enfermedad
vascular periférica", "EPOC", "fallo hepatico", "fractura femoral", "fumador",
"hipercolesterolemia", "hipertension", "l. renal aguda", "insuficiencia cardiaca",
"marcapasos", "sexo", "ulcera duodenal", "ulcera gastrica", "varices esofágicas"),
c("coef", "lower", "upper")))
```

```
> library(Gmisc)
```

```
> forestplot2(mean=forest["coef"],
```

```
lower=forest["lower"],
```

```
upper=forest["upper"],
```

```
labeltext=rownames(forest),
```

```
title="ICTUS",
```

```
zero=1, boxsize=0.1,
```

```
xticks=c(0, .5, 1, 1.5))
```

ENTRADA DE DATOS PARA PARA FORESTPLOT HEMORRAGIA

```
> forest<-
```

```
structure(
```

```
c(0.9496, 1.0148, 0.9438, 1.0981, 1.2232, 1.2155, 1.2001, 1.3157, 0.6483, 1.2910,
1.0377, 1.0892, 1.0598, 1.0474, 0.9217, 0.8678, 1.1107, 0.8831, 0.9470, 0.7920,
0.6498, 0.8089, 0.8822, 0.9291, 0.9866, 0.9723, 1.0111, 0.4152, 0.9528, 0.8773,
0.9251, 0.8750, 0.9032, 0.7211, 0.7530, 0.3459, 0.4354, 0.2560, 1.138, 1.585, 1.101,
1.367, 1.610, 1.498, 1.481, 1.712, 1.012, 1.749, 1.227, 1.282, 1.284, 1.215, 1.178,
1.000, 3.566, 1.791, 4.356),
```

```
.Dim=c(20L,3L),
```

```
.Dimnames=list(c("cardiopatía isquémica", "demencia", "diabetes", "enfermedad tiroidea", "enfermedad gastrointestinal", "enfermedad renal crónica", "enfermedad vascular periférica", "EPOC", "fallo hepático", "fractura femoral", "fumador", "hipercolesterolemia", "hipertensión", "I. renal aguda", "insuficiencia cardíaca", "marcapasos", "sexo", "ulcera duodenal", "ulcera gástrica", "varices esofágicas"), c("coef", "lower", "upper"))  
> library(Gmisc)  
> forestplot2(mean=forest["coef"],  
lower=forest["lower"],  
upper=forest["upper"],  
labeltext=rownames(forest),  
title="ICTUS",  
zero=1, boxsize=0.1,  
xticks=c(0, 1, 2, 4))
```