

UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ
FACULTAD DE MEDICINA
Departamento de Medicina Clínica



**“ANÁLISIS DEL TRATAMIENTO
ANTICOAGULANTE ORAL
EN PACIENTES CON FIBRILACIÓN AURICULAR
NO VALVULAR EN ESPAÑA”**

TESIS DOCTORAL

Autor

JOSE MORENO ARRIBAS

Directores

VICENTE BERTOMEU GONZÁLEZ

ALBERTO CORDERO FORT

DOMINGO OROZCO BELTRÁN

OCTUBRE 2015

UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ DE ELCHE

FACULTAR DE MEDICINA

Departamento de Medicina Clínica



**ANÁLISIS DEL TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE ORAL
EN PACIENTES CON FIBRILACIÓN AURICULAR NO
VALVULAR EN ESPAÑA**

TESIS DOCTORAL REALIZADA POR:

D. José Moreno Arribas

Modalidad de presentación como un conjunto de publicaciones

DIRIGIDA POR:

Dr. Vicente Bertomeu González, Dr. Alberto Cordero Fort y Dr. Domingo

Orozco Beltrán

San Juan de Alicante, 2015



DEPARTAMENTO DE MEDICINA CLINICA

Campus de San Juan. Ctra. de Valencia (N-332), Km. 87 – 03550 San Juan de Alicante
Telf.: 96 5919449 – Fax: 96 5919450
c.electrónico: med.psiqui@umh.es

D. JAVIER FERNÁNDEZ SÁNCHEZ, Director del
Departamento de Medicina Clínica de la Universidad
Miguel Hernández

AUTORIZA:

La presentación y defensa como Tesis Doctoral del trabajo “Análisis del tratamiento anticoagulante oral en pacientes con fibrilación auricular no valvular en España” presentado por D. José Moreno Arribas bajo la dirección de los Doctores D. Vicente Bertomeu González, D. Alberto Cordero Fort y D. Domingo Orozco Beltrán.

Lo que firmo en San Juan de Alicante a Dos de Octubre de Dos Mil Quince.

Prof. J. Fernández
Director
Dpto. Medicina Clínica



DEPARTAMENTO DE MEDICINA CLINICA

Campus de San Juan. Ctra. de Valencia (N-332), Km. 87 – 03550 San Juan de Alicante
Telf.: 96 5919449 – Fax: 96 5919450
c.electrónico: med.psiqui@umh.es

D. Vicente Bertomeu González, D. Alberto Cordero Fort y D. Domingo Orozco Beltrán, como Directores de Tesis Doctoral

CERTIFICAN:

Que el trabajo "Análisis del tratamiento anticoagulante oral en pacientes con fibrilación auricular no valvular en España" realizado por D. José Moreno Arribas ha sido llevado a cabo bajo nuestra dirección y se encuentra en condiciones de ser leído y defendido como Tesis Doctoral en la Universidad Miguel Hernández.

Lo que firmamos para los oportunos efectos en San Juan de Alicante a 2 de Octubre de Dos Mil Quince.

Fdo. D. Vicente
Bertomeu González
Director Tesis Doctoral

Fdo. D. Alberto
Cordero Fort
Director Tesis Doctoral

Fdo. D. Domingo
Orozco Beltrán
Director Tesis Doctoral



DEPARTAMENTO DE MEDICINA CLINICA

Campus de San Juan. Ctra. de Valencia (N-332), Km. 87 – 03550 San Juan de Alicante
Telf.: 96 5919449 – Fax: 96 5919450
c.electrónico: med.psiqui@umh.es

***A mis hijos, Candela, Leticia, Pepe y María, dan
sentido a mi vida y son la alegría de cada día***

***A mis padres, porque desde el cielo seguro que
se sienten orgullosos***

Y sobre todo a Leticia, porque sin ti no soy nada.

AGRADECIMIENTOS

A mis directores, Alberto, Domingo y Vicente, porque con su apoyo y sus sabios consejos han hecho posible la realización de esta tesis.

Al equipo de la "unidad funcional". Alberto, gracias por tu insistencia, sabes que sin tu ayuda no estaría aquí. Vicente, gracias por tu paciencia para enseñarme todo lo que se. Jesús, gracias por tu acogerme con tanto cariño. Gracias por hacer muy fácil venir cada día a trabajar.

A los coautores de los artículos sobre los que se ha realizado esta tesis, Inmaculada, Ángel, Javier, Juan, Manuel, Jesús y Vicente, gracias por vuestra incondicional ayuda.

A mis hermanos, Adriana y Antonio. Los buenos momentos juntos compensan con creces los malos.

A mis cuñados y suegros. Tachy, al final los pétalos de rosa han dado resultado, más vale tarde que nunca.

A mis compañeros del servicio de Cardiología y a mis amigos, por todo el apoyo y cariño que me han dado desde que hace 6 años llegamos a Alicante.

A Eduardo Alegría y a las chicas que hicieron posible el estudio BARDENA, asentando las bases para la realización de esta tesis.

ÍNDICE

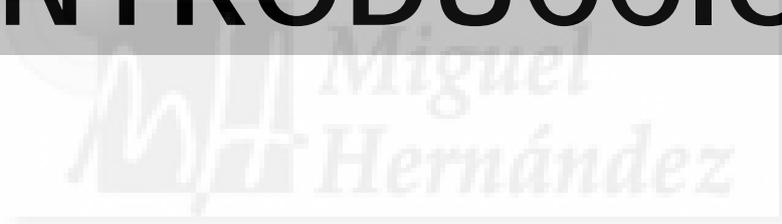
1. INTRODUCCIÓN	4
1.1 DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN DE LA FIBRILACIÓN AURICULAR	5
1.2 MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS	9
1.3 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LA FIBRILACIÓN AURICULAR	12
1.4 EPIDEMIOLOGÍA DE LA FIBRILACIÓN AURICULAR	15
1.4.1 Prevalencia de fibrilación auricular en España	16
1.4.2 Incidencia de fibrilación auricular	18
1.5 FACTORES RELACIONADOS CON LA FIBRILACIÓN AURICULAR	19
1.5.1 Edad y fibrilación auricular	21
1.5.2 Hipertensión arterial y fibrilación auricular	23
1.5.3 ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA Y FIBRILACIÓN AURICULAR....	25
1.6 EVENTOS CARDIOVASCULARES ASOCIADOS A LA FIBRILACIÓN AURICULAR	28
1.6.1 Fibrilación auricular como factor de riesgo de ictus	30
1.6.2 Fibrilación auricular e insuficiencia cardíaca	34
1.7 MANEJO DE LA FIBRILACIÓN AURICULAR	37
1.7.1 Estrategia de control de ritmo frente a control de la frecuencia cardíaca	37

Tratamiento anticoagulante en España: estudio FANTASIIA

1.7.2 Prevención de tromboembolismo en pacientes con fibrilación auricular	46
1.7.2.1 VALORACIÓN DEL RIESGO EMBÓLICO EN PACIENTES CON FIBRILACIÓN AURICULAR	46
1.7.2.2 ANTAGONISTAS DE LA VITAMINA K PARA LA PREVENCIÓN DE ICTUS O EMBOLIA SISTÉMICA	52
1.7.2.3 NUEVOS TRATAMIENTOS ANTICOAGULANTES PARA LA PREVENCIÓN DE ICTUS O TROMBOEMBOLISMO SISTÉMICO	57
1.7.2.2.1 Dabigatrán en la prevención de ictus o embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular.....	61
1.7.2.2.2 Rivaroxabán en la prevención de ictus o embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular.....	65
1.7.2.2.3 Apixabán en la prevención de ictus o embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular.....	69
1.7.2.2.3 Edoxabán en la prevención de ictus o embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular.....	72
1.7.2.2.4 Análisis coste-efectividad de los nuevos anticoagulantes orales	75
1.7.2.2 VALORACIÓN DEL RIESGO HEMORRÁGICO EN PACIENTES CON FIBRILACIÓN AURICULAR	79
1.7.2.3 SITUACIÓN DE LOS NUEVOS ANTICOAGULANTES EN ESPAÑA	86
1.8 ESTUDIO FANTASIIA	88
1.8.1 Objetivos del estudio	93

1.8.2 ANÁLISIS ESTADÍSTICO	93
2. RESUMEN GLOBAL DE LAS PUBLICACIONES PRESENTADAS	95
2.1. RESULTADOS	96
2.1.1 Características basales	96
2.1.2. ANÁLISIS DE LOS FACTORES ASOCIADOS A LA ELECCIÓN DEL TIPO DE ANTICOAGULANTE	99
2.1.2. ANÁLISIS DE LOS FACTORES ASOCIADOS A LA calidad del tratamiento con antagonistas de la vitamina k.....	104
2.2 DISCUSIÓN	105
2.2.1 FACTORES ASOCIADOS A LA ELECCIÓN DEL TIPO DE ANTICOAGULANTE ORAL ...	105
2.2.2 CALIDAD DE LA ANTICOAGULACIÓN CON ANTAGONISTAS DE LA VITAMINA k	109
2.3 LIMITACIONES.....	112
2.4. CONCLUSIONES	113
3. BIBLIOGRAFÍA	114
4. ANEXOS	152

1. INTRODUCCIÓN



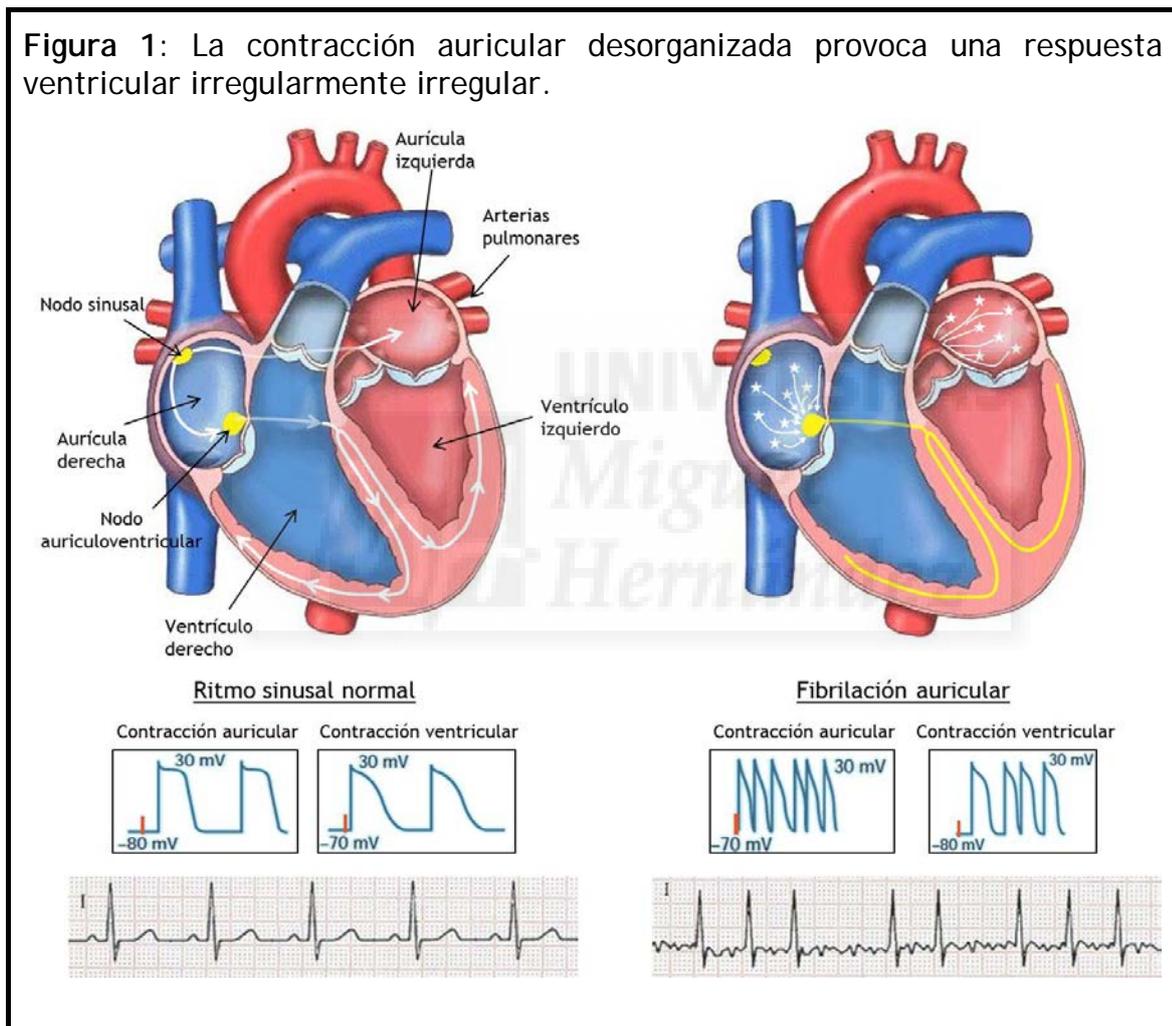
1.1 DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN DE LA FIBRILACIÓN AURICULAR

La fibrilación auricular (FA) es la arritmia cardíaca sostenida más frecuente en la población general. Consiste en una taquiarritmia supraventricular, caracterizada por una contracción auricular rápida y desorganizada, entre 400 - 700 lpm, que produce una pérdida de la contracción auricular eficaz y que conlleva a una respuesta ventricular irregular y generalmente taquicárdica (figura 1). Electrocardiográficamente la FA se caracteriza por la presencia de intervalos R-R completamente irregulares y la ausencia de ondas P. Habitualmente en la línea de base se evidencian ondas fibrilatorias de baja amplitud (ondas "f"), con morfología y longitud de ciclo muy variable, aunque en ocasiones se puede observar una cierta actividad auricular regular.

La pérdida de la función mecánica auricular provoca un estasis sanguíneo en la aurícula, lo que favorece la formación de trombos, sobretudo en la aurícula izquierda¹, que aumenta, a su vez, el riesgo de presentar complicaciones tromboembólicas. Además esta pérdida de la contracción auricular eficaz, junto con la contracción ventricular irregular, producen una caída del gasto cardíaco (la aurícula contribuye un 5-15% del gasto cardíaco), lo que puede provocar descompensación de insuficiencia cardíaca (IC) y, en pacientes con respuesta ventricular taquicárdica de forma mantenida, puede ocasionar taquimiocardiopatía, de manera que la restauración del ritmo sinusal o el control

de la frecuencia cardiaca conllevan a una mejoría significativa de la función ventricular².

Figura 1: La contracción auricular desorganizada provoca una respuesta ventricular irregularmente irregular.



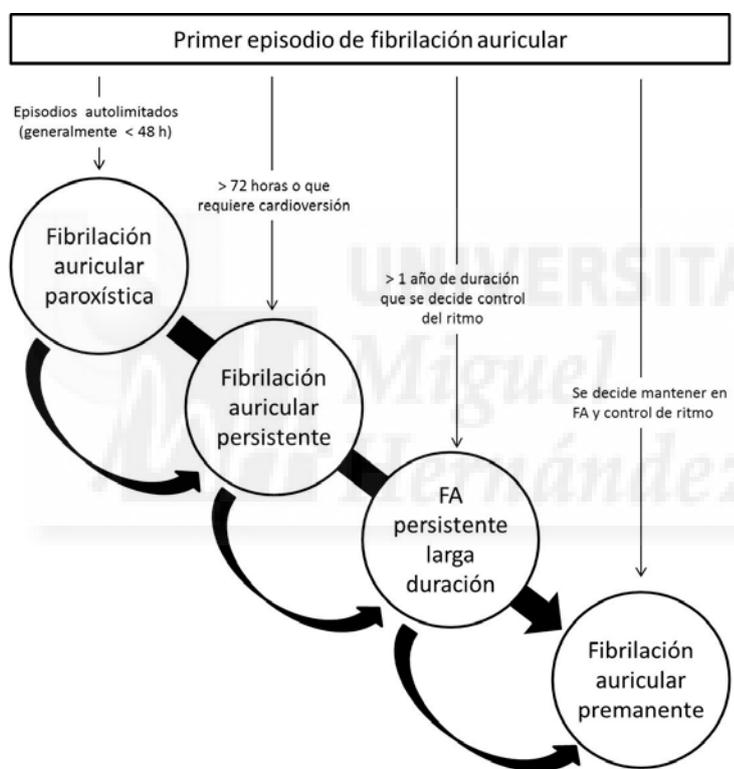
La FA se clasifica en función de su modo de presentación, de su duración y del tratamiento que precise para revertir a ritmo sinusal³. De esta forma se distinguen:

1. *Primer episodio de FA*, en el que no se tiene en cuenta la duración de la arritmia ni el tratamiento administrado.
2. *FA paroxística*, autolimitada, que revierte espontáneamente a ritmo sinusal, generalmente en menos de 48 horas, y siempre en menos de 7 días.
3. *FA persistente*, cuando el episodio dura más de 7 días o cuando es necesaria cardioversión, eléctrica o farmacológica, para revertirla.
4. *FA persistente de larga duración*, cuando se conoce la arritmia desde hace más de 1 año y se decide llevar a cabo una estrategia de control del ritmo, para intentar revertir a ritmo sinusal.
5. *FA permanente*, cuando se decide no controlar el ritmo sino la frecuencia cardíaca.

Generalmente la FA progresa desde episodios autolimitados y esporádicos hasta más frecuentes y prolongados, evolucionando en muchos casos a FA permanente⁴ (figura 2). En un registro canadiense⁵ se observó que los pacientes recién diagnosticados de FA paroxística, seguidos durante una media de 8 años, presentaban una probabilidad de progresión a FA permanente de 8,6% en el primer año, con un posterior aumento, lento pero progresivo, con una probabilidad de progresión a FA permanente del 24,7% a los 5 años. Los pacientes con FA persistente progresan con mayor frecuencia a FA permanente, entre el 35-40% en un año⁶, mientras que los pacientes con FA paroxística aislada, sin cardiopatía

estructural asociada, presentan una progresión a formas persistentes o permanentes de FA con menor probabilidad (1-3% al año)⁷.

Figura 2: Clasificación y evolución natural de la fibrilación auricular.



1.2 MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS

En los últimos años se ha producido un gran avance en el conocimiento de los mecanismos fisiopatológicos que producen y mantienen la FA⁸. En la fisiopatología de la FA hay tres componentes fundamentales:

1. Inicio de la arritmia.
2. Mantenimiento de la misma.
3. Progresión a formas de mayor duración.

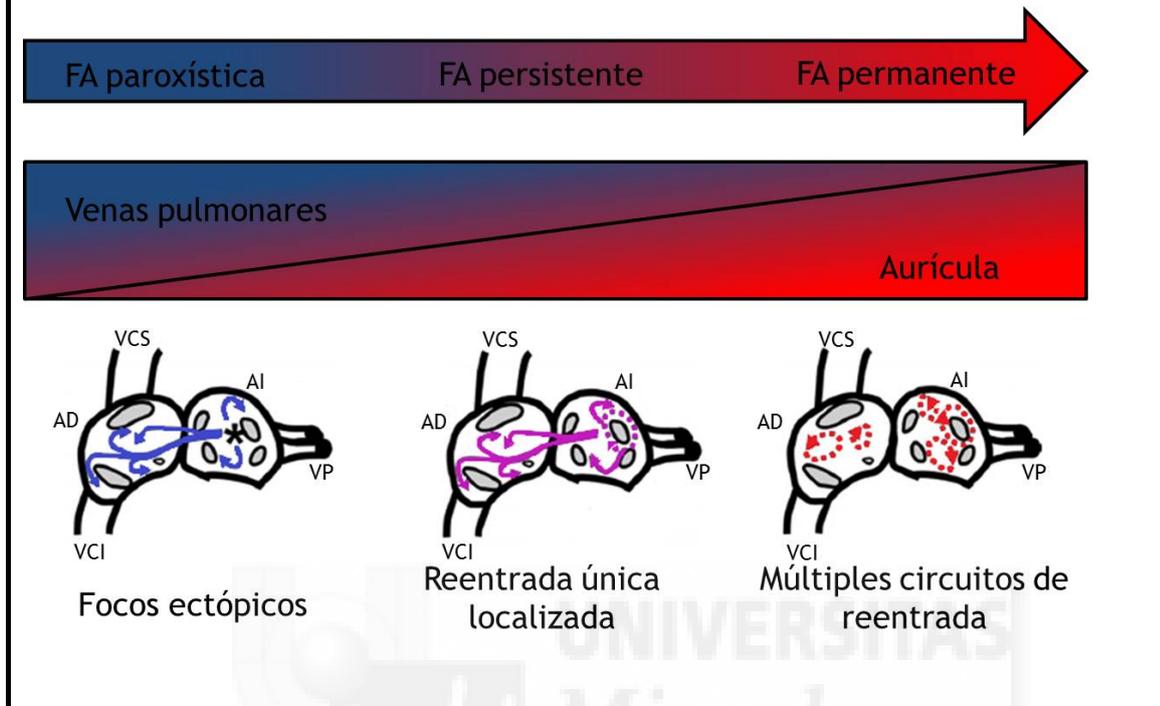
El inicio de la arritmia requiere de desencadenantes (*triggers*) sobre un sustrato vulnerable. Dicha vulnerabilidad viene determinada, en parte, por alteraciones genéticas⁹. Se han descrito numerosas mutaciones que favorecen el desarrollo de FA en ausencia de los tradicionales factores de riesgo, sin embargo, se desconocen los mecanismos por los que la carga genética se relaciona con la FA. De hecho, en muchos casos se cree que las alteraciones genéticas no son capaces en sí de iniciar la FA, pero sí que aporta ese estado de vulnerabilidad para el inicio de la arritmia. La edad, los factores de riesgo cardiovascular o enfermedad cardíaca, producen un remodelado auricular que puede predisponer al inicio de la FA¹⁰.

Al inicio de la enfermedad la contracción auricular caótica es el resultado de una respuesta auricular irregular a una descarga rápida y regular producida por un foco ectópico o a reentradas funcionales localizadas, y en situaciones más avanzadas, a múltiples circuitos de reentrada que se localizan por toda la aurícula. La FA paroxística se ha relacionado con la descarga de actividad focal rápida o reentradas

localizadas alrededor de las venas pulmonares¹¹. Se piensa que en la mayoría de los casos la FA evoluciona desde formas paroxísticas a persistente o permanente debido al remodelado auricular causado por la misma FA y/o por la progresión de la enfermedad cardíaca subyacente¹², lo que favorece el desarrollo de múltiples mecanismos de reentrada que contribuyen a la progresión de la FA (figura 3).

La presencia de factores favorecedores de la FA, como el envejecimiento o como enfermedades cardíacas o extracardíacas, van ocasionando en la aurícula alteraciones estructurales, denominadas remodelado estructural, que incluyen proliferación y diferenciación de fibroblastos, aumento del tejido conectivo y fibrosis. El remodelado auricular produce cambios en las propiedades electrofisiológicas, como disociación eléctrica entre haces musculares y la heterogeneidad de la conducción local, que se denominan remodelado eléctrico, que favorecen el inicio y la perpetuación de la FA¹³. Además la FA por sí misma agrava el remodelado estructural en las aurículas y modifica las propiedades electrofisiológicas auriculares, acortando del periodo refractario efectivo auricular, que facilita la aparición de nuevos mecanismos de reentrada¹⁴, favoreciendo que la arritmia se perpetúe y haciéndose más difícil o imposible su conversión a ritmo sinusal.

Figura 3: Mecanismos fisiopatológicos de la fibrilación auricular.



1.3 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LA FIBRILACIÓN AURICULAR

Hasta un tercio de los pacientes con FA se encuentran asintomáticos, lo que retrasa el diagnóstico y el inicio del tratamiento. Esto hace que en ocasiones la primera manifestación de la FA sea una de las complicaciones relacionadas con la arritmia, como un accidente isquémico transitorio (AIT), un accidente cerebrovascular (ACV), o insuficiencia cardíaca, y que la arritmia avance a formas más evolucionadas. En el estudio *Framingham* se observó que en el 22% de los ictus asociados a FA la arritmia se diagnosticó en el momento del ingreso del ictus o durante el seguimiento¹⁵. En el estudio AFFIRM¹⁶ se observó que un 12% de los pacientes diagnosticados de FA estaban asintomáticos. Los pacientes asintomáticos tenían un perfil clínico más favorable, ya que presentaban menos enfermedad coronaria, insuficiencia cardíaca y enfermedad pulmonar, sin embargo tenían con mayor frecuencia antecedentes de ictus previo. Esto se debe principalmente a que dado que los pacientes no presentan síntomas, no sienten la necesidad de realizarse un chequeo médico y por tanto, no reciben tratamiento anticoagulante hasta que han presentado un primer episodio tromboembólico. En este sentido, varios estudios han demostrado que entre un 22-30% de los pacientes ingresados por un ictus tenían FA previamente desconocida^{15, 17}. En el estudio RACE¹⁸, en el que se incluyeron 522 pacientes con FA persistente, el 30% de los pacientes se encontraban asintomáticos en el momento de la inclusión. Los pacientes asintomáticos eran más jóvenes y con mayor frecuencia varones; además tenían

menor tasa de enfermedad cardiovascular y menor puntuación en la escala CHADS₂. Tras un seguimiento medio de 2,3 ± 0,6 años, se observó que los pacientes asintomáticos presentaron una menor incidencia de ingreso por insuficiencia cardíaca y de efectos adversos derivados de tratamiento antiarrítmico. Al contrario que lo observado en el estudio AFFIRM, no se observaron diferencias en los eventos tromboembólicos en función de los síntomas. En el estudio ASSERT, en el que se incluyeron pacientes portadores de marcapasos bicamerales, que permiten la monitorización de taquiarritmias auriculares, se observó que el 10,1% de los pacientes presentaron taquiarritmias asintomáticas, y esto se asociaba a un incremento significativo del riesgo de FA clínica y de embolismo sistémico o ictus¹⁹. En un metaanálisis reciente²⁰ en el que se incluyeron 6 estudios (2 randomizados y 4 observacionales) se observó que los pacientes asintomáticos eran más frecuentemente mujeres y con una frecuencia cardíaca significativamente menor y que no había diferencias en cuanto a la edad en pacientes sintomáticos o asintomáticos. Además no se mostraron diferencias en cuanto a la mortalidad, mortalidad cardiovascular o ictus/embolismo sistémico en función de los síntomas.

Los pacientes con FA también pueden presentar una gran variedad de síntomas, como palpitaciones, generalmente referidas como irregulares y ocasionalmente taquicárdicas, disnea, astenia, fatigabilidad, mareo e incluso síncope. En el estudio RACE¹⁸ el 70% de los pacientes presentaron algún síntoma relacionado con la FA: el 39% presentó palpitaciones, el 51% disnea, el 57% astenia, el 9% angina de pecho, el 4% presíncope y un 20% de los pacientes refería algún otro síntoma. La EHRA

(*European Heart Rhythm Association*) realizó en 2007²¹ una clasificación de la FA en función de los síntomas y que únicamente tiene en cuenta los síntomas que están relacionados directamente con la arritmia y que pueden mejorar al restaurar el ritmo sinusal o controlar la frecuencia cardíaca (tabla 1).

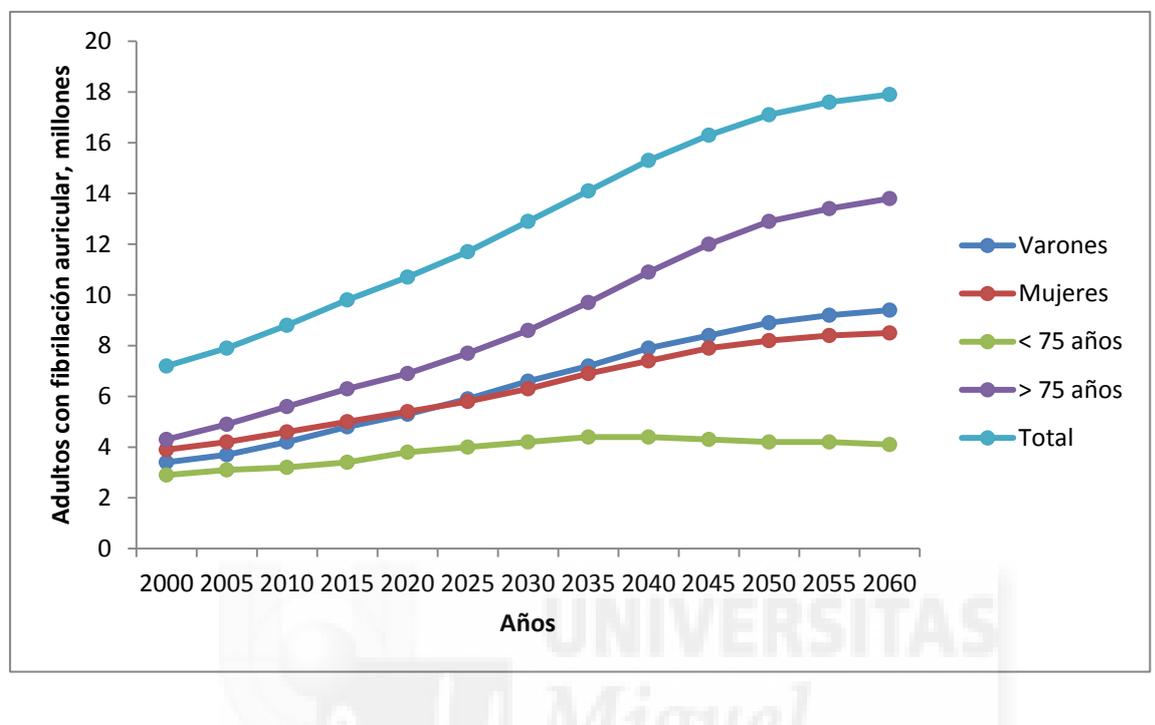
Tabla 1: Puntuación de la EHRA de los síntomas relacionados con la FA

<i>EHRA I</i>	Sin síntomas
<i>EHRA II</i>	Síntomas leves, sin afectarse la actividad diaria normal
<i>EHRA III</i>	Síntomas moderados, con afectación de la actividad diaria normal
<i>EHRA IV</i>	Síntomas graves, con incapacidad para la realización de la actividad diaria normal

1.4 EPIDEMIOLOGÍA DE LA FIBRILACIÓN AURICULAR

Se estima que la prevalencia global de la FA en la población es de 1-2%, lo que la convierte en la arritmia cardíaca sostenida más frecuente²². Su prevalencia aumenta con la edad, afectando a más del 15% de los sujetos mayores de 85 años, y es más frecuente en los varones. La prevalencia de FA está aumentando de forma exponencial, debido al envejecimiento de la población, la mayor supervivencia de los pacientes con cardiopatía y a una mayor frecuencia en el diagnóstico, por lo que se calcula que su prevalencia se va a duplicar en los próximos 50 años^{23, 24} (**figura 4**). Cuando se considera sólo a pacientes sin antecedentes de insuficiencia cardíaca o infarto de miocardio los riesgos de desarrollar FA durante la vida fueron algo inferiores, aproximadamente a 1 de cada 6 individuos²⁵. La FA es una causa mayor de morbilidad y mortalidad cardiovascular, aumenta el riesgo de muerte, insuficiencia cardíaca y eventos tromboembólicos, fundamentalmente el ictus²⁶. Varios estudios han establecido diferentes factores de riesgo para el desarrollo de FA como la edad, hipertensión arterial, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca y valvulopatías²⁷.

Figura 4: Estimación de pacientes afectados de FA desde 2000 a 2060 en la Comunidad Europea



1.4.1 PREVALENCIA DE FIBRILACIÓN AURICULAR EN ESPAÑA

Se han publicado numerosos estudios en los que se valora la prevalencia de la FA en España y las características clínicas de estos pacientes (tabla 2). La prevalencia varía en función de la edad de los sujetos incluidos en los estudios y de la especialidad de la que se extrajeron los datos, de forma que la prevalencia de FA fue mayor en pacientes atendidos en consultas de cardiología que en atención primaria.

Tabla 2: Diferentes estudios realizados en España que muestran la prevalencia de fibrilación auricular.

Estudio	Nº pacientes	Especialidad	Edad (años)	Varones (%)	Prevalencia FA (%)
CARDIOTENS 1999 ²⁸	3251	AP y Cardiología	68,4	43	4,8
BARBANZA ²⁹	6325	AP	54	41	4
PREV-ICTUS ³⁰	7108	AP	71,9	46,4	8,5
FAPRES ³¹	1028	AP y Unidad HTA	72,8	47,3	10,3
CARDIOTENS 2009 ³²	15102	AP y Cardiología	73	49,5	10,2
Val-PAAF ³³	119526	AP	52,9	40,9	6,1
OFRECE ³⁴	8343	AP	59,2	57,6	4,4

AP: Atención Primaria; HTA: Hipertensión arterial.

En el estudio FAPRES³¹ se incluyeron 1028 pacientes hipertensos y mayores de 65 años. Se observó que el 6,7% de los pacientes presentaban FA en el electrocardiograma y el 3,6% tenían antecedentes de FA aunque en el momento del reclutamiento se encontraban en ritmo sinusal. En el estudio CARDIOTENS 2009³² se observó una prevalencia de FA de 10,2%, siendo ésta significativamente superior en los pacientes atendidos en servicios de cardiología (17,62%) que en los atendidos en Atención Primaria (2,75%). Además se ha observado un incremento en la prevalencia de FA en comparación con los resultados del registro realizado en 1999²⁸, que había mostrado una prevalencia de 4,8%. Recientemente ha sido publicado el registro Val-PAAF³³, que cuenta con la mayor población estudiada hasta ahora en España, y en el que se observó una prevalencia de FA de 6,2%. Más

recientemente, el estudio OFRECE³⁴, en el que se incluyeron 8343 pacientes, con una edad media de 59,2 años, se observó una prevalencia de FA de 4,4%.

1.4.2 INCIDENCIA DE FIBRILACIÓN AURICULAR

En el estudio de *Rotterdam* se observó que la incidencia de FA fue de 9,9 por 1000 personas-año, y que ésta aumentaba considerablemente con la edad, desde 1,1 en pacientes entre 55-60 años a 20,7 por 1000 personas-año en el grupo de pacientes de más de 80 años. En este estudio se calculó un riesgo de presentar FA a lo largo de la vida (en pacientes de 55 años) de 23,8% en varones y 22,2% en las mujeres³⁵. En el estudio *Framingham* se observó que el riesgo de padecer FA a lo largo de la vida en personas de 40 años era de 26,0 (24,0 - 27,0) en los hombres y de 23,0 (21,0 - 24,0) en las mujeres. Se observó que el riesgo de FA permanecía sin cambios significativos en los diferentes grupos de edad, debido a un aumento progresivo de la incidencia de FA con el envejecimiento de la población²⁵.

1.5 FACTORES RELACIONADOS CON LA FIBRILACIÓN AURICULAR

La FA está asociada a diferentes patologías tanto cardíacas como extracardíacas (tabla 2). Muchas de las enfermedades asociadas a FA también son marcadores del riesgo cardiovascular total y/o daño cardíaco, y no sólo simples factores causales. En el estudio *Framingham*, tras 38 años de seguimiento, se describieron como factores de riesgo para FA el sexo masculino, la edad, diabetes mellitus, hipertensión arterial (HTA), insuficiencia cardíaca, valvulopatías y antecedentes de infarto de miocardio³⁶. Otras enfermedades extracardíacas también se han asociado al desarrollo de FA, como la disfunción tiroidea, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y el síndrome de apneas del sueño. Más recientemente se han descrito otros factores de riesgo, como la obesidad³⁷, el síndrome metabólico³⁸ y la insuficiencia renal crónica³⁹. La FA puede ser reversible en algunos casos, como en el infarto de miocardio, cirugía cardíaca reciente, hipertiroidismo, enfermedad pulmonar aguda, pericarditis, miocarditis o ingesta de tóxicos, como el alcohol. Aunque estas situaciones causan FA en un porcentaje muy pequeño, es útil reconocerlas y tratarlas. En una minoría de pacientes, la FA aislada tiene un componente genético. Además la FA se asocia a otros problemas arrítmicos, como la disfunción del nodo sinusal o el síndrome de Wolff-Parkinson-White.

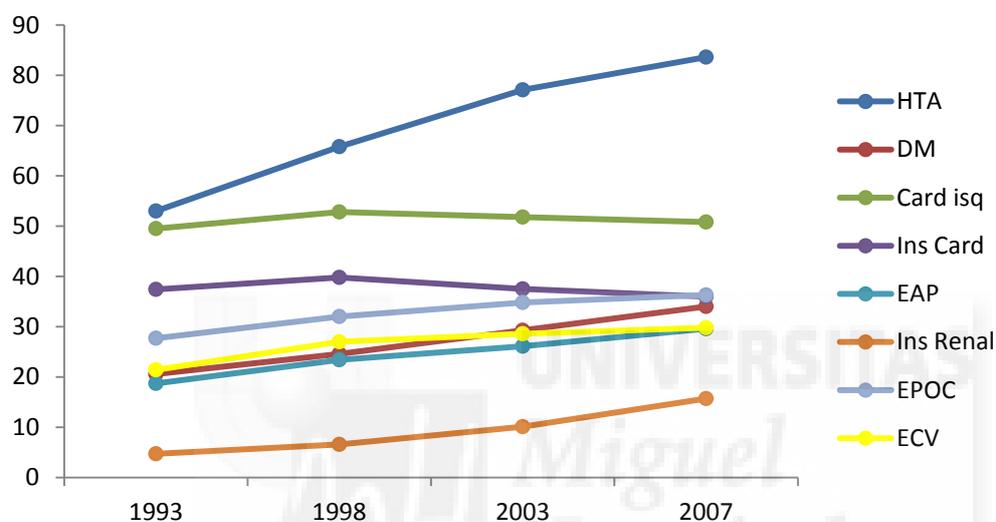
Tabla 2: Factores y causas asociadas a la fibrilación auricular.

<u>Cardíacas</u>	<u>Extracardíacas</u>
Enfermedad valvular (sobre todo estenosis mitral)	Edad avanzada
Miocardiopatías	Hipertensión arterial
Enfermedad de nodo sinusal	Diabetes mellitus
Síndrome de Wolff-Parkinson-White	Obesidad
	EPOC
	Apneas del sueño
 <u>Causas asociadas a fibrilación auricular reversible</u>	
Infarto agudo de miocardio	Disfunción tiroidea
Cirugía de revascularización	Enfermedad pulmonar aguda
Pericarditis	Consumo de alcohol
Miocarditis	

En una muestra representativa de la cohorte de beneficiarios de *Medicare*, se estudiaron las características de los pacientes diagnosticados de FA y la evolución de estas características entre 1993 y 2007⁴⁰. La HTA era el factor que con mayor frecuencia presentaban los pacientes con FA, seguido de la cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca, EPOC. Además se evidenció que la presencia de HTA asociada a FA aumentó de forma significativa a lo largo de los años (de 53% en 1993 a 83,6% en 2007; $p < 0,001$). También destaca un incremento significativo de la proporción de diabetes, insuficiencia renal, EPOC, enfermedad cerebrovascular y enfermedad arterial periférica entre 1993 y 2007 (figura 5). De forma interesante

la edad de los pacientes en el momento del diagnóstico de la FA no se modificó de forma significativa a lo largo de los años.

Figura 5: Evolución a lo largo de los años de los pacientes con FA en una muestra de beneficiarios de Medicare.

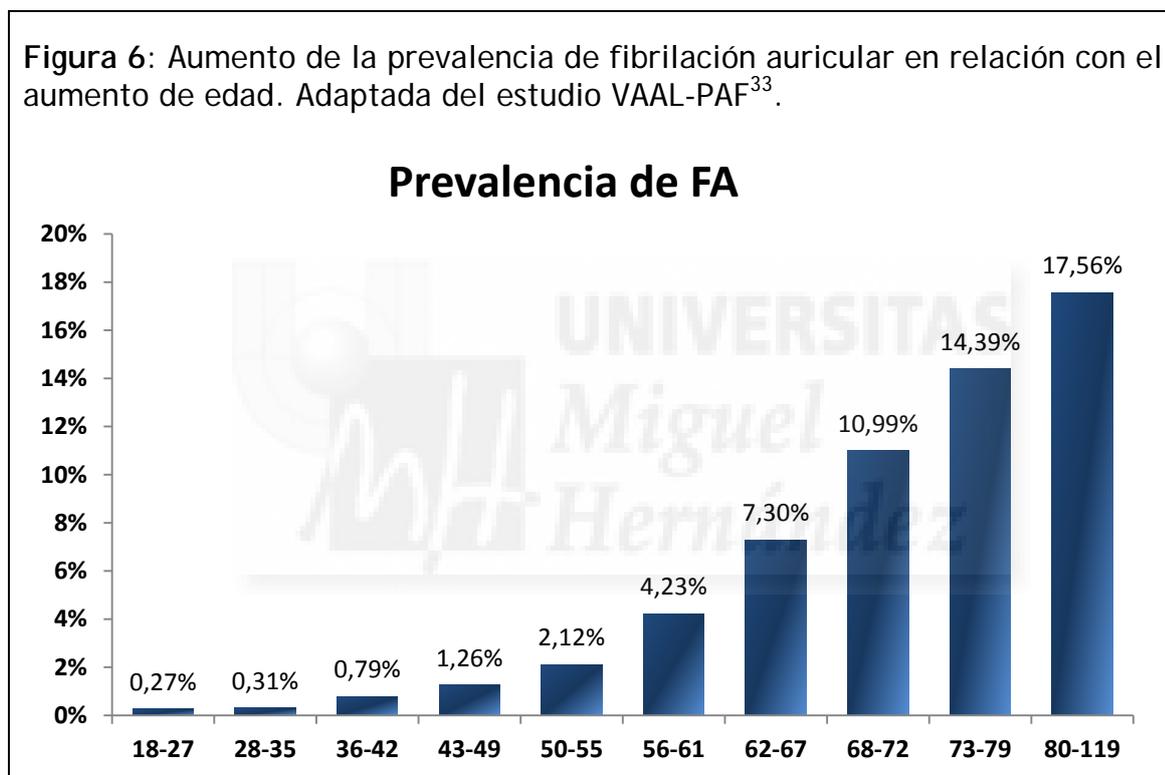


HTA: Hipertensión arterial; DM: Diabetes Mellitus; Card isq: Cardiopatía isquémica crónica; Ins Card: Insuficiencia cardíaca; EAP: Enfermedad arterial periférica; Ins Renal: Insuficiencia renal; EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica; ECV: Enfermedad Cerebrovascular.

1.5.1 EDAD Y FIBRILACIÓN AURICULAR

La edad es el principal factor de riesgo de FA. La prevalencia de la FA aumenta exponencialmente con la edad. En el estudio *Framingham* se observó que el riesgo de presentar FA aumentaba 2.28 veces por cada año de incremento de edad (Hazard ratio (HR): 2,28; IC95% 2,08 - 2,49, $p = 0.0001$)⁴¹.

En España, el estudio VAL-PAAF³³, que incluyó a más de 120000 pacientes en el contexto de la Atención Primaria, se observó una prevalencia de FA del 6,1%, que oscilaba entre el 0,27% en pacientes entre 18 - 27 años, al 17,56% en pacientes mayores de 80 años (figura 6).



El envejecimiento se asocia a cambios ultraestructurales en la aurícula izquierda, que conlleva al desarrollo de remodelado de la misma facilitando la aparición de FA. En modelos animales, se han observado cambios electrofisiológicos en la aurícula izquierda relacionados con la edad⁴². El envejecimiento causa un aumento de la fibrosis auricular, lo que provoca un incremento de la dispersión del potencial

de acción auricular, junto con mayor heterogenicidad de la conducción, que produce zonas de conducción lenta. Este remodelado eléctrico de la aurícula favorece la aparición de FA. Recientemente ha sido publicado un estudio realizado en pacientes con y sin FA, a los que se les practicó una resonancia cardíaca para valorar el grado de fibrosis de la aurícula izquierda. Los factores independientemente relacionados con la presencia de fibrosis fueron la edad, los antecedentes de FA, el sexo femenino y la presencia de cardiopatía estructural⁴³.

1.5.2 HIPERTENSIÓN ARTERIAL Y FIBRILACIÓN AURICULAR

La HTA es el factor de riesgo modificable más prevalente relacionado con la FA²⁷. El riesgo relativo para desarrollar FA en pacientes con HTA es modesto (de 1,4 a 2,1), comparado con otras condiciones, como la insuficiencia cardíaca (riesgo relativo de 6,1 a 17,5) o valvulopatías (riesgo relativo (RR): de 2,2 a 8,3)¹⁸, sin embargo la mayor prevalencia de la HTA hace que sea el principal factor de riesgo de FA.

En España varios registros han estudiado las características de los pacientes hipertensos con antecedentes de FA. En el estudio CARDIOTENS 2009 se reclutaron 15102 pacientes con HTA u otros factores de riesgo cardiovascular y se evidenció que el 10,2% de los pacientes tenían antecedentes de FA, y que el 85% de los pacientes con arritmia eran hipertensos. El 35% de los pacientes en FA tenían insuficiencia cardíaca, un 21% de los cuales tenía una fracción de eyección del

ventrículo izquierdo < 40%. En el registro FAPRES³¹ se incluyeron pacientes hipertensos de más de 65 años y se observó que los pacientes con FA eran mayores, tenían más antecedentes de cardiopatía isquémica o insuficiencia cardíaca y mayor tiempo de evolución de la HTA en comparación con los pacientes sin FA. Además el filtrado glomerular era menor en los pacientes con FA y la hipertrofia ventricular izquierda y las alteraciones del QRS en el electrocardiograma también fueron más frecuentes en paciente con arritmia (**tabla 3**).

La HTA produce una sobrecarga crónica de presión en el ventrículo izquierdo, que induce cambios estructurales, como hipertrofia ventricular izquierda (HVI) y dilatación auricular. La HVI detectada por electrocardiograma o ecocardiograma es un importante factor de riesgo de FA²⁷. Los pacientes con HVI electrocardiográfica presentan un incremento de 3 a 3,8 del riesgo de presentar FA. Además el riesgo de desarrollar FA aumenta en un 28% por cada 4 mm de incremento de grosor del septo interventricular, medida con ecocardiograma⁴⁴.

La dilatación de la AI en pacientes hipertensos se produce por una elevación en las presiones de llenado del ventrículo izquierdo⁴⁵ y a una alteración en la función diastólica⁴⁶. En un estudio en pacientes hipertensos bien controlados, con HVI ligera y con FA persistente sometidos a cardioversión eléctrica, se comprobó que tras 5 años de seguimiento la permanencia en FA producía una dilatación lenta pero progresiva de la AI (aumento medio del 3,3% del diámetro anteroposterior y del 14,5% del volumen de la AI), mientras que los pacientes que se permanecieron

en ritmo sinusal presentaron una reducción en el tamaño auricular (reducción del 6% del diámetro anteroposterior y del 9,2% del volumen de la AI, $p < 0,05$)⁴⁷.

Tabla 3: Características de los pacientes según tuvieran FA o no en el registro FAPRES.

Variable	Grupo sin FA (n = 922)	Grupo con FA (n = 106)	Medidas de efecto	p
Edad (años)	72,5 ± 5,7	75,8 ± 6	3,34 (2,2 - 4,5)	< 0,001
Varones	430 (46,6)	56 (52,8)	0,78 (0,5 - 1,2)	0,259
Tabaquismo	80 (8,7)	13 (12,3)	1,4 (0,8 - 2,7)	0,213
Diabetes mellitus	252 (27,7)	29 (27,4)	0,9 (0,6 - 1,5)	1
Hipercolesterolemia	444 (48,2)	53 (50)	1,1 (0,7 - 1,6)	0,759
Ejercicio físico	348 (37,7)	24 (22,6)	0,5 (0,3 - 0,8)	0,002
Consumo de alcohol	30 (3,3)	8 (7,5)	2,4 (1,1 - 5,4)	0,049
Angina previa	93 (10,1)	18 (17,1)	1,8 (1,1 - 3,2)	0,045
Infarto previo	51 (5,5)	16 (15,1)	3,1 (1,6 - 5,5)	0,001
Revascularización coronaria	38 (4,1)	13,8 (12,6)	3,3 (1,7 - 6,5)	0,001
Insuficiencia cardíaca	35 (3,8)	39 (38,6)	15,8 (9,4-26,8)	< 0,001
Ictus	64 (7)	12 (11,8)	1,8 (0,9 - 3,4)	0,108
Insuficiencia renal	52 (5,7)	10 (9,8)	1,8 (0,9 - 3,7)	0,122
Años de evolución de la HTA	10,7 ± 8	12,8 ± 10	2,12 (0,5 - 4,1)	0,034

Modificado de Morillas et al⁴⁷.

Medidas de efecto son la diferencia de medias y odds ratio entre grupos sin FA y con FA con intervalo de confianza al 95% para variables cuantitativas y cualitativas respectivamente.

Los valores se expresan en n (%) o media ± desviación estándar.

1.5.3 ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA Y FIBRILACIÓN AURICULAR

La EPOC ha sido relacionada con el desarrollo de FA. La hipoxia, la inflamación, la acidosis respiratoria y los cambios en la hemodinámica pulmonar con afectación en

la funcionalidad del ventrículo derecho, que conllevan a aumento de presión en la aurícula derecha, pueden favorecer la aparición de FA⁴⁸. Además el tratamiento con β -adrenérgicos en pacientes con FA aumenta la frecuencia cardíaca y puede empeorar el control de la FA y, al contrario, el uso de β -bloqueantes no selectivos o antiarrítmicos como el sotalol o la propafenona pueden aumentar el riesgo de broncoespasmo.

En un estudio que incluyó a 45966 pacientes se observó que la EPOC se asoció a 4,41 veces más de riesgo de padecer FA y 1,98 veces más riesgo de ingresar por FA⁴⁹. La incidencia de FA en pacientes con EPOC fue valorada por una gran cohorte de la población de Copenhague en la que se estudiaron 13430 pacientes con EPOC y sin antecedentes de FA ni cardiopatía isquémica. Se observó una incidencia de FA de 352 casos nuevos tras 5 años de seguimiento (2,78% a 5 años). En este estudio se demostró que los pacientes con peor capacidad pulmonar presentaron mayor riesgo de desarrollar FA⁵⁰. Por el contrario, en otro estudio en el que se incluyeron 1975 pacientes con FA⁵¹, se observó que 227 (11,5%) de los pacientes tenían EPOC. Los pacientes con EPOC eran significativamente mayores y con más frecuencia tenían antecedentes de tabaquismo, insuficiencia cardíaca, valvulopatías o cardiopatía isquémica. Se observó que el 80,9% de los pacientes con EPOC tenían un CHADS₂ \geq a 2 (frente al 64,9% de pacientes sin EPOC, $p < 0,001$). De forma interesante se vio que los pacientes con EPOC tenían con más frecuencia FA permanente (57,3% en comparación con el 45,3% de los pacientes sin EPOC) y los pacientes sin EPOC tenían con más frecuencia FA paroxística (31,8% frente a 22,5% de pacientes con

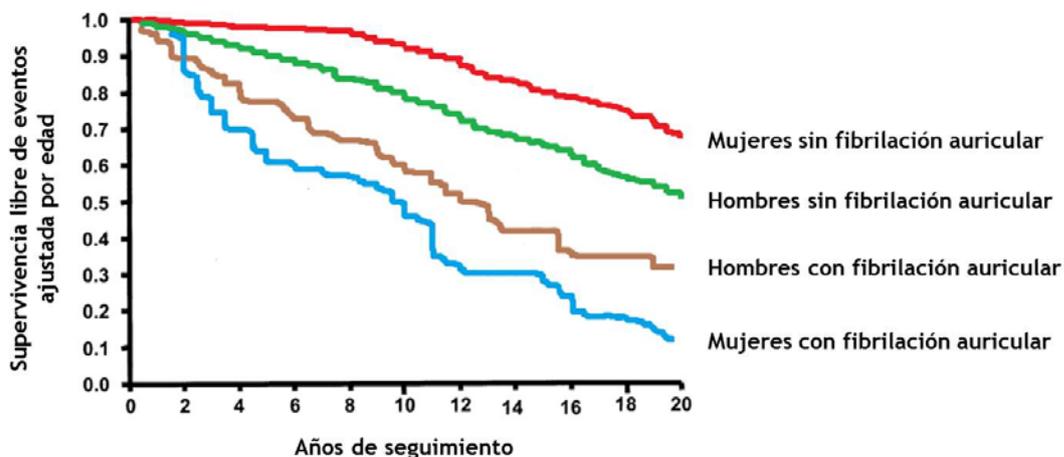
EPOC, $p < 0,001$). La EPOC fue un factor independiente de mortalidad total (HR: 1,49, IC95% 1,1 - 2,0, $p = 0,008$) y de mortalidad cardiovascular (HR: 1,59, IC95% 1,07 - 2,38, $p = 0,022$) a un año.



1.6 EVENTOS CARDIOVASCULARES ASOCIADOS A LA FIBRILACIÓN AURICULAR

Los pacientes con FA presentan una mayor tasa de mortalidad que los pacientes sin FA, sin diferencias en los distintos grupos de edad, pero con una probabilidad de muerte superior en las mujeres, OR de 1,5 (IC95% 1,2 - 1,8) en varones frente a 1,9 (IC95% 1,5 - 2,2) en mujeres⁵². También se ha observado un efecto independiente de la FA sobre la mortalidad cardiovascular, que es 2,5 veces mayor en mujeres que en hombres⁵³ (figura 7). Además el principal riesgo de muerte aparece en los 4 primeros meses tras el diagnóstico de FA, en comparación con el seguimiento posterior⁵⁴. De forma interesante, a pesar de los progresos en el conocimiento de los mecanismos fisiopatológicos relacionados con la FA y de los avances en el tratamiento, la mortalidad asociada a la FA no ha variado significativamente en los últimos años⁵⁴.

Figura 7: Eventos cardiovasculares (mortalidad y hospitalización) en pacientes con y sin fibrilación auricular en función del sexo.



Adaptado de Stewart S⁵⁴.

La FA es una de las principales causas de hospitalización de origen cardiovascular y supone un tercio del total de las hospitalizaciones que se producen por trastornos del ritmo cardíaco ⁵⁵. Los principales diagnósticos al alta en pacientes hospitalizados con FA son la insuficiencia cardíaca (11,8%), seguido de manejo agudo de la FA (10,9%), cardiopatía isquémica (9,9%) e ictus (4,9%)⁵⁶. La FA tiene una importancia relevante para la salud pública, pues contribuye significativamente al presupuesto de la enfermedad cardíaca y representa un elevado coste financiero. La mayor parte de este coste viene dado por los recursos destinados a hospitalización y medicación, que suponen el 45% a 50% y el 20% a 25% del coste, respectivamente⁵⁷.

La FA también se ha asociado a un empeoramiento en la calidad de vida⁵⁸. Estudios observacionales que emplean cuestionarios validados de calidad de vida han observado que las mujeres con FA presentan menor capacidad funcional y de ejercicio que los varones con la misma arritmia⁵⁹.

Numerosos estudios han demostrado que la estrategia de control de ritmo es superior a la estrategia de control de frecuencia en pacientes con FA⁶⁰⁻⁶² en la mejoría de la calidad de vida. Aunque en el estudio AFFIRM no se observaron diferencias⁶³, la presencia de ritmo sinusal demostró una menor presencia de síntomas de insuficiencia cardíaca⁶⁴. Los pacientes con peor calidad de vida son los que más se benefician de tratamientos activos, como procedimientos de ablación, cardioversión o implantación de marcapasos⁶⁵. En pacientes con FA permanente, el

control estricto de la frecuencia cardíaca tampoco demostró beneficio en la calidad de vida en comparación con un control más tolerante⁶⁶.

1.6.1 FIBRILACIÓN AURICULAR COMO FACTOR DE RIESGO DE ICTUS

Uno de los principales eventos relacionados con la FA son las complicaciones tromboembólicas. El mecanismo fisiopatológico de la formación del trombo es complejo y multifactorial. La pérdida de la contracción auricular eficaz durante la FA produce un estasis sanguíneo que favorece la formación de trombos, sobretodo en la orejuela izquierda¹. La dilatación auricular favorece el desarrollo de daño endotelial, lo que a su vez conlleva a una mayor agregación plaquetaria e hipercoagulabilidad. Además el aumento de un estado proinflamatorio en pacientes con FA, conduce a mayor producción de factores de crecimiento e interleuquinas que activan la cascada de coagulación¹.

La asociación entre la FA y el ictus ha sido ampliamente descrita. La FA aumenta por 5 el riesgo de sufrir un ACV, que es 7 veces mayor que en pacientes sin FA⁶⁷. En pacientes con FA secundaria a valvulopatía reumática el riesgo de ACV es todavía más alto, incrementándose 17 veces comparado con sujetos sin FA⁶⁸. En el ictus relacionado con la FA, los pacientes tienen una mayor mortalidad y morbilidad, con una estancia hospitalaria más prolongada y causa una mayor incapacidad en comparación con pacientes con ictus de origen aterotrombótico⁶⁹⁻⁷².

Hay numerosos estudios que han intentado valorar cuáles son los factores de riesgo de ictus en pacientes con FA, a continuación detallamos los más importantes.

Edad

Numerosos estudios han demostrado que la edad es uno de los factores de riesgo más importantes de padecer un ictus en pacientes con FA. Moulton et al observaron un incremento de 1,72 veces el riesgo de ictus en pacientes mayores de 75 años⁷³. También se ha demostrado un incremento del riesgo de ictus considerando la edad como una variable continua, ya que se ha visto que aumenta el riesgo entre 1,4 - 1,8 veces por cada década^{74, 75} y entre 1,05 - 1,1 por cada incremento de año de edad^{76, 77}.

Sexo

Existe controversia en si el género se asocia o no a un incremento del riesgo de ictus o tromboembolismo en pacientes con FA. La mayoría de los estudios que han demostrado un incremento del riesgo en función del sexo, éste se ha producido en las mujeres. Lip observó que las mujeres presentaron una incidencia de ictus de 3,6% en comparación con el 1,4% los varones (Odds ratio (OR): 2,53, IC95% 1,08 - 5,92; $p = 0,03$)⁷⁸. Sin embargo en una cohorte reciente incluyendo a casi 80000 sujetos seguidos durante una media de 4 años, no se observaron dichas diferencias

entre el género (Riesgo relativo (RR): 0,95; IC95% 0,84 - 1,06; p no significativa (NS))⁷⁹.

Ictus, accidente isquémico transitorio o embolismo sistémico

Los pacientes con antecedentes de eventos tromboembólicos previos presentan un elevado riesgo de volver a presentar un nuevo episodio. La mayoría de los estudios publicados demuestran un incremento del riesgo de 2 a 3 veces superior y se considera a estos pacientes un subgrupo de alto riesgo^{79, 80}.

Hipertensión arterial

En un estudio en el que se incluyeron aproximadamente 637 pacientes-año de seguimiento, se observó que los pacientes con complicaciones hemorrágicas eran con más frecuentemente hipertensos que los pacientes sin sangrado (45% frente a 23%, respectivamente, $p < 0,006$)⁸¹. En otro estudio se observó que aquellos pacientes con antecedentes de HTA o en tratamiento con fármacos antihipertensivos presentaban una probabilidad de presentar un ictus de 2,6 veces superior al de los pacientes no hipertensos (OR: 2,656; IC95% 2,140 - 3,296; $p < 0,001$)⁸⁰. Aunque la mayoría de los estudios han demostrado esta asociación, Lip observó un incremento no significativo del riesgo de ictus en pacientes hipertensos (OR: 1,01; IC95% 0,38 - 2,66)⁷⁸.

Insuficiencia cardíaca

Los pacientes con IC presentan un mayor riesgo de ictus que los pacientes sin IC. La mayoría de los estudios muestran la IC como un factor de riesgo de ictus^{74, 75, 78}. Recientemente un estudio realizado en una gran cohorte demostró que la IC es un predictor independiente de ictus (RR: 1,26; IC95% 1,11 - 1,42)⁷⁹.

Algunos parámetros ecocardiográficos han demostrado utilidad en la predicción del riesgo de ictus, como la disfunción ventricular izquierda moderada a severa⁸²⁻⁸⁴, hipertrofia ventricular izquierda⁸⁴, crecimiento auricular izquierdo^{83, 84}, o la presencia de ecocontraste espontáneo, trombo en la orejuela izquierda o placa de ateroma aórtico en ecocardiograma transesofágico^{82, 85}.

Otros factores de riesgo

La diabetes mellitus ha demostrado ser un factor de riesgo independiente de ictus en pacientes con FA, con un incremento del riesgo que oscila entre 1,33 - 2,06 veces en comparación con los pacientes no diabéticos^{75, 79, 86}.

La insuficiencia renal crónica no ha demostrado su asociación con un aumento del riesgo de ictus⁸⁰, aunque asociada a la presencia de proteinuria ha demostrado un incremento del riesgo de 1,54 veces más de ictus⁸⁷.

La enfermedad vascular se ha mostrado como uno de los factores de riesgo más controvertidos en los últimos años. Como ya hemos comentado previamente, la presencia de placa ateromatosa aórtica en el ecocardiograma transesofágico se

asoció a un mayor riesgo de ictus^{82, 85}. Además Ruigómez et al observaron que los pacientes con enfermedad arterial periférica tenían un riesgo de más del doble de tener un ictus (RR: 2,6; IC95% 1,3-5,1)⁸⁸ y más recientemente Rasmussen demostró una cohorte de 57053 pacientes que los sujetos con enfermedad vascular, definida como enfermedad arterial periférica o infarto de miocardio previo, tenían un riesgo de casi el doble de muerte o ictus (HR: 1,91; IC95% 1,44-2,54)⁸⁹. Lip observó que los pacientes con enfermedad vascular (enfermedad arterial periférica, infarto de miocardio o placa ateromatosa aórtica) tuvieron un 3,6% de ictus, en comparación con un 1,5% de los pacientes sin enfermedad vascular, aunque las diferencias no fueron estadísticamente significativas (OR: 2,27; IC95% 0,94-5,46; p = 0,063)⁷⁸.

1.6.2 FIBRILACIÓN AURICULAR E INSUFICIENCIA CARDÍACA

La insuficiencia cardíaca (IC) es un síndrome muy frecuente y conlleva un alto impacto socioeconómico, por el gasto directo asociado y la baja productividad laboral de los pacientes afectados y por el aumento de la morbimortalidad⁹⁰. La FA coexiste con frecuencia con la IC, tanto porque comparten los mismos factores de riesgo, como la hipertensión arterial, la diabetes mellitus, la edad avanzada o la presencia de cardiopatía estructural, como porque la FA puede ser causa de IC y viceversa. La prevalencia de FA aumenta en pacientes con IC. Recientemente en España se han publicados los datos del registro OFRECE³⁴, en el que se observó una prevalencia de 4,4%, que aumentaba al 29,4% en aquellos pacientes con

antecedentes de IC. Varios estudios han demostrado que los pacientes con IC y FA presentan un aumento de la mortalidad, reingreso por IC y ACV^{91, 92}.

En pacientes con IC se produce un aumento de las presiones de llenado del ventrículo izquierdo y un aumento de la presión y volumen en la aurícula izquierda, que conlleva cambios estructurales incluyendo dilatación auricular y aumento de la fibrosis intersticial, que a su vez producen alteraciones electrofisiológicas que facilitan la aparición de FA^{93, 94}. La activación del sistema renina-angiotensina presente en la IC también produce cambios eléctricos y anatómicos en la aurícula que pueden favorecer el desarrollo de FA. La angiotensina II aumenta la precarga y la presión sistólica de ventrículo izquierdo, que como hemos comentado anteriormente se asocia a dilatación auricular, con mayor propensión a desarrollar FA. Además la activación del sistema renina-angiotensina promueve el desarrollo de fibrosis intersticial de la aurícula, que provoca un cambio en las propiedades electrofisiológicas auriculares y por consiguiente la aparición de FA⁹⁵.

Por otro lado, la FA puede favorecer la aparición de IC. La contracción ventricular taquicárdica e irregular en la FA se ha asociado en algunos pacientes al desarrollo de insuficiencia cardíaca mediada por taquicardia, o taquimiocardiopatía. La rápida contracción ventricular produce una alteración de la homeostasis del calcio intracelular, que puede finalmente provocar disfunción ventricular e insuficiencia cardíaca^{96, 97}. Además, la pérdida de contracción auricular reduce el llenado ventricular durante la diástole; la presión de llenado ventricular está aumentada en la IC y en otras situaciones como la hipertrofia ventricular, por lo que la pérdida

del llenado activo mediado por la contracción auricular, puede ocasionar una reducción del gasto cardíaco de hasta el 20%⁹⁸. Otros autores además han demostrado que la contracción irregular en la FA es por sí misma capaz de provocar una situación de bajo gasto cardíaco, independientemente de la frecuencia cardíaca⁹⁹.



1.7 MANEJO DE LA FIBRILACIÓN AURICULAR

La FA tiene dos pilares fundamentales en su tratamiento:

1. Tratamiento de los síntomas: incluye tanto control de la frecuencia cardíaca como control del ritmo, mediante fármacos antiarrítmicos, cardioversión o ablación.
2. Prevención de complicaciones relacionadas con la FA: prevención de complicaciones tromboembólicas, así como control de la frecuencia cardíaca y de las enfermedades cardíacas asociadas a la FA.

1.7.1 ESTRATEGIA DE CONTROL DE RITMO FRENTE A CONTROL DE LA FRECUENCIA CARDÍACA

Las dos principales estrategias para el manejo de la FA son el control de la frecuencia cardíaca y el control del ritmo. En un estudio observacional, que incluyó a más de 10000 pacientes con FA, se observó que los pacientes tratados mediante la estrategia de control de la frecuencia cardíaca eran significativamente mayores y con mayor frecuencia tenían antecedentes de hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca, ictus previo y sangrado gastrointestinal. Tras el ajuste multivariado, los pacientes más sintomáticos (OR: 1,62; IC95% 1,41-1,87, síntomas severos frente a sin síntomas) y aquellos pacientes tratados por electrofisiólogos (OR: 1,64; IC95%

1,45-1,85) eran manejados con más frecuencia con la estrategia de control del ritmo¹⁰⁰.

Hay gran discusión sobre el empleo de ambas estrategias, sin embargo el control del ritmo cardíaco no ha demostrado superioridad frente al control de la frecuencia cardíaca en cuanto a reducción de la mortalidad^{101, 102}, y además la estrategia de control del ritmo se asoció a mayor número de hospitalizaciones¹⁰³. Por otro lado, el control del ritmo se ha asociado a un mayor control de los síntomas relacionados con la FA y de la calidad de vida de los pacientes^{62, 104}. En la tabla 5 observamos los principales estudios que han comparado ambas estrategias.

En el estudio PIAF¹⁰⁵, el primero publicado comparando ambas estrategias, se incluyeron 252 pacientes con FA sintomática, randomizados a estrategia de control de frecuencia cardíaca (grupo A, recomendado con diltiazem) o a control del ritmo (grupo B, recomendado con amioradona). No se observaron diferencias significativas en los dos grupos en cuanto a la mejoría de los síntomas relacionados con la FA, que fue el objetivo primario. Sin embargo los pacientes tratados con la estrategia de control del ritmo presentaron una mayor capacidad de ejercicio. Los pacientes del grupo B fueron hospitalizados con más frecuencia (69% frente a 24%), aunque la mayoría de los pacientes fueron hospitalizados para la realización de cardioversión eléctrica, y también presentaron con mayor frecuencia efectos secundarios relacionados con el tratamiento (64% frente a 47%).

En el estudio STAF⁶⁰, en el que se randomizaron 200 pacientes con FA persistente a control de frecuencia cardíaca o del ritmo, no se observaron diferencias significativas en el objetivo combinado primario de muerte, resucitación cardiopulmonar, evento cerebrovascular o embolismo sistémico entre las dos estrategias (5,54%/año en el grupo de control de frecuencia frente a 6,09%/año en el grupo del ritmo, $p = 0,91$). Al igual que en el estudio PIAF, los pacientes en el grupo de control del ritmo presentaron una mayor tasa de hospitalización de causa cardiovascular (54 hospitalizaciones en el grupo del ritmo frente a 26 en el grupo de control de frecuencia, $p < 0,001$). No se observaron diferencias en ambos grupos en cuanto a los síntomas relacionados con la FA o en las escalas de calidad de vida. De forma interesante, únicamente el 23% de los pacientes incluidos en el grupo de control del ritmo estaba en ritmo sinusal a los 36 meses de seguimiento, y se observó que 18 de los 19 eventos del objetivo primario ocurrieron en pacientes en FA y sólo 1 en pacientes en ritmo sinusal.

En el estudio HOT-CAFE¹⁰⁶ se incluyeron 205 pacientes con FA persistente a una estrategia de control de ritmo, muy bien protocolizada, o de frecuencia cardíaca. Una vez más no se observaron diferencias en el combinado primario de muerte total, complicaciones tromboembólicas o sangrado mayor (OR: 1,98; IC95% 0,28 - 22,3; $p > 0,71$). En concordancia con los estudios previos, los pacientes asignados a la estrategia de control del ritmo presentaron mayor número de hospitalizaciones, 1,03/persona frente a 0,05/persona en el grupo de control de frecuencia ($p < 0,001$). Además el grupo de control de ritmo presentó mejor tolerancia al ejercicio

físico. No se observaron diferencias en cuanto a empeoramiento de insuficiencia cardíaca, sangrado o eventos embólicos.

Los dos estudios que más impacto han causado han sido el RACE¹⁰² y el AFFIRM¹⁰⁷, sobre todo este último, por el gran número de pacientes incluidos. En el estudio RACE se incluyeron 522 pacientes con FA persistente que habían sido sometidos previamente a una cardioversión eléctrica. Este ensayo fue diseñado como un estudio de no inferioridad, considerando la no inferioridad con diferencias inferiores al 10%. No se observaron diferencias en el objetivo combinado primario de muerte cardiovascular, insuficiencia cardíaca, complicaciones tromboembólicas, sangrado, implante de marcapasos o efectos secundarios graves al tratamiento (17,6% en el grupo de control de frecuencia frente al 22,6% en el grupo de control del ritmo, con una diferencia absoluta de -5,4%, menor que 10%). En el estudio de subgrupos se observó que los pacientes de sexo femenino o los pacientes hipertensos asignados al grupo de control de ritmo presentaron una mayor frecuencia de eventos (diferencia absoluta de -21,5 en las mujeres y de -13,5 en los hipertensos).

El estudio AFFIRM es el estudio más extenso de todos los que han valorado las estrategias de control de ritmo o de frecuencia, incluyendo 4060 pacientes. En este estudio no se observaron diferencias significativas en la mortalidad entre ambos grupos (HR: 1,15; IC95% 0,99 - 1,34; p = 0,08). Los autores concluyen que la estrategia de control del ritmo no ha demostrado diferencias frente al control de la frecuencia, mientras que los pacientes presentan más hospitalizaciones de causa

cardiovascular y más efectos secundarios graves por el tratamiento pautado, por lo que el control del ritmo debe ser empleado en un selecto grupo de pacientes.

Todos los ensayos randomizados que comparan ambas estrategias han utilizado fármacos antiarrítmicos. Estos fármacos han demostrado una eficacia limitada para mantener en ritmo sinusal, que oscila entre el 38 y el 63%^{60, 102, 106-108}. Por otro lado, los fármacos antiarrítmicos presentan varias limitaciones en su uso, como los fármacos de clase I, que sólo pueden ser empleados en pacientes sin cardiopatía estructural, lo que hace que el fármaco más ampliamente utilizado sea la amiodarona, que a su vez presenta numerosos efectos secundarios extracardiacos (disfunción tiroidea y toxicidad pulmonar y hepática), limitando su uso a largo plazo. Además se ha observado en algunos estudios que la amiodarona aumenta el riesgo de mortalidad en pacientes con insuficiencia cardíaca¹⁰⁹. Recientemente se han publicado los resultados de la dronedarona, un fármaco análogo a la amiodarona pero que carece de yodo, por lo que presenta menor toxicidad que la amiodarona. Aunque en el estudio ATHENA se observó que los pacientes con FA paroxística o persistente tratados con dronedarona presentaron una menor tasa de hospitalización por causa cardiovascular¹¹⁰, estudios posteriores en pacientes con disfunción ventricular izquierda e insuficiencia cardíaca o pacientes con FA permanente, los resultados no fueron tan favorables, lo que nuevamente ha limitado su uso^{111, 112}. Estas restricciones de los fármacos antiarrítmicos generan un balance negativo de los posibles beneficios del mantenimiento en ritmo sinusal.

Tabla 5: Principales ensayos randomizados de estrategias de control de ritmo frente a frecuencia cardíaca							
Estudio	n	Edad (años)	Varones (%)	Objetivo primario	Seguimiento (años)	Resultados	
PIAF	252	61,5	73	Mejoría de los síntomas	1	Sin diferencias en ambos grupos en cuanto a mejoría de síntomas. Control ritmo más tolerancia al ejercicio peor más hospitalizaciones.	
STAFF	200	65,8	63,5	Combinado de mortalidad total, eventos cerebrovasculares, resucitación cardiopulmonar o embolismo sistémico.	1,7	Sin diferencias en el objetivo combinado primario. Control de ritmo mayor número de hospitalizaciones.	
RACE	522	68	63,5	Mortalidad cardiovascular, hospitalización por IC, complicaciones tromboembólicas, sangrado mayor, implante de marcapasos, efectos adversos severos de la terapia	2,3	Control de la frecuencia cardíaca no inferior a control de ritmo en objetivo combinado primario.	
AFFIRM	4060	69,7	61,3	Mortalidad total	3,5	Sin diferencias en ambos grupos en mortalidad total.	
HOT-CAFE	205	60,8	65,3	Mortalidad total, complicaciones tromboembólicas o hemorragia mayor	1	Sin diferencias en el objetivo combinado entre ambos grupos	

Por otro lado se encontraron diferencias en la anticoagulación en las dos estrategias. Tanto en el estudio AFFIRM como en el RACE se observó que un aumento de los eventos tromboembólicos en aquellos pacientes que habían suspendido la anticoagulación de forma prematura y aquellos que tenían un INR infraterapéutico. La interrupción precoz de la anticoagulación ha generado bastante controversia, ya que muchas de las recurrencias aparecen de forma silente, lo que aumenta el riesgo de eventos tromboembólicos. En un estudio reciente en el que se siguieron 529 pacientes con FA en tratamiento con AVK durante 835 días, 114 pacientes interrumpieron de forma precoz el tratamiento anticoagulante. En el análisis multivariado se observó que la interrupción precoz se asoció a mayor mortalidad (HR: 3,43; $p < 0,001$), a ictus (HR: 4,21; $p \leq 0,001$) o a los eventos trombóticos o cardiovasculares (HR: 2,72; $p < 0,001$)¹¹³.

También se observaron diferencias en los resultados de ambas estrategias en función de la edad. En el estudio AFFIRM, más del 50% de los pacientes tenían más de 70 años. Se observó que los pacientes mayores asignados a control de la frecuencia cardíaca experimentaron una reducción del 23% de mortalidad y del 24% de hospitalizaciones, en comparación con los pacientes con control del ritmo¹¹⁴. Al contrario, se observó una reducción de la mortalidad en la rama de control del ritmo en pacientes menores de 65 años¹⁰³.

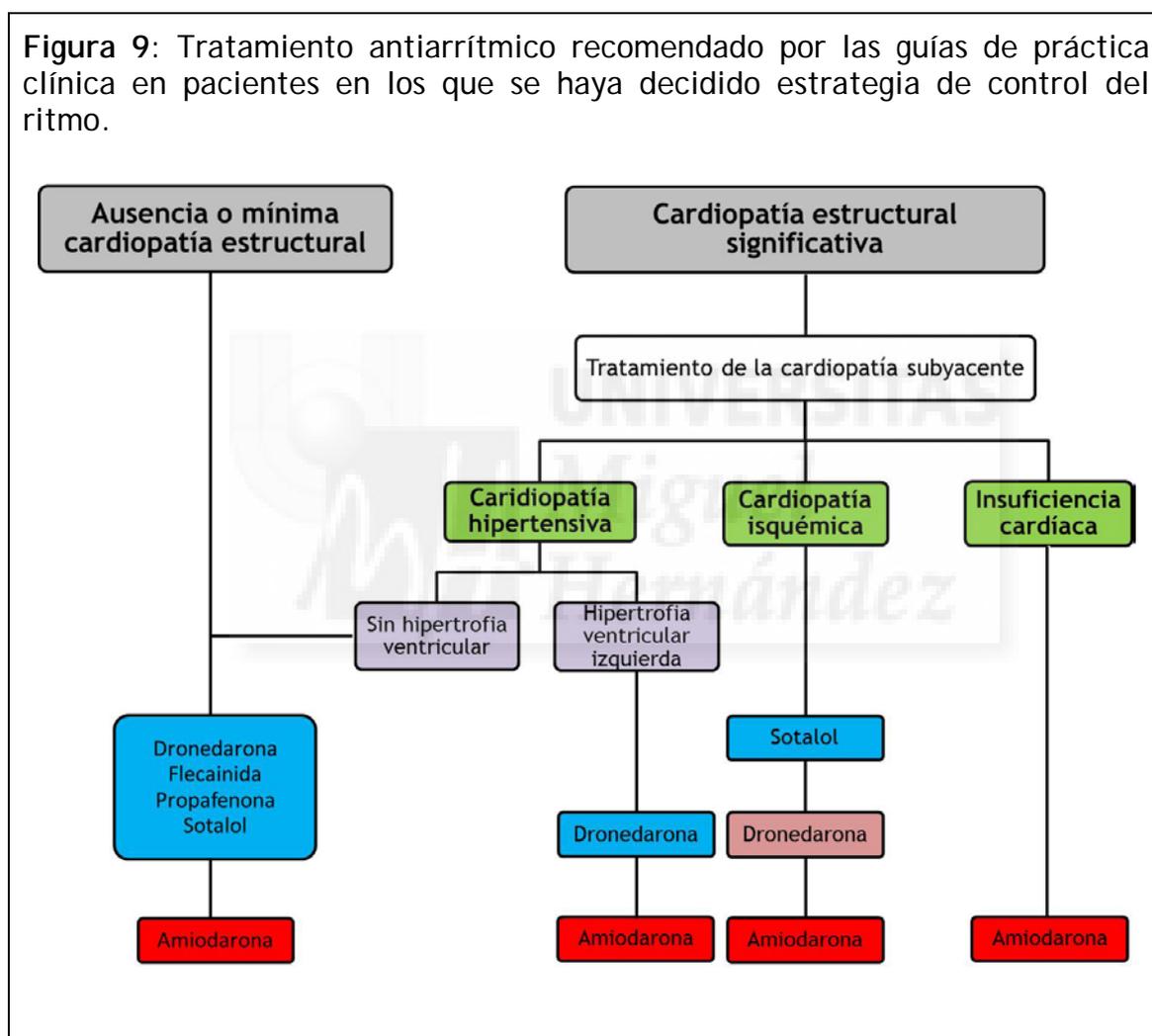
El estudio AF-CHF¹¹⁵ en el que se incluyeron 1376 pacientes con antecedentes de FA, FEVI inferior al 35% y síntomas de IC, no se observaron diferencias en el objetivo primario de tiempo hasta la muerte cardiovascular entre las estrategias de

control de frecuencia y del ritmo. Además no se observaron diferencias en cuanto a hospitalizaciones ni a empeoramiento de la insuficiencia cardíaca. En otro estudio de pequeño tamaño, en el que se incluyeron 61 pacientes, se observó una mejoría en objetivos blandos como reducción en los niveles de NT-ProBNP, una mejoría de la función ventricular y de la calidad de vida en el grupo de pacientes asignados a control del ritmo. En este grupo un 66% de los pacientes estaba en ritmo sinusal a un año de seguimiento y estos pacientes mostraron una mejoría aún mayor. En un metaanálisis en el que se compararon las estrategias de control de ritmo mediante aislamiento de las venas pulmonares frente al control de la frecuencia cardíaca (tanto farmacológicamente como con implante de marcapasos y ablación del sistema de conducción AV), se observó una superioridad de la ablación de la FA en la mejoría de la función ventricular, distancia recorrida en el test de los 6 minutos y en escalas de calidad de vida, en comparación con ambas estrategias de control de la frecuencia cardíaca¹¹⁶.

La estrategia de control de la frecuencia cardíaca es la de primera elección para gran porcentaje de los pacientes, mientras que la estrategia de control del ritmo como primera opción se reserva para pacientes con síntomas importantes relacionados con la FA, en pacientes jóvenes, el primer episodio de FA o episodios de FA asociados a taquicardiomiopatía, o en función de las preferencias del paciente. En este sentido las guías de práctica clínica de la Sociedad Europea de Cardiología para el manejo de la FA comentan que “los fármacos antiarrítmicos deben ser empleados sólo para el control de síntomas resistentes por recurrencias

de la FA, ya que debe prevalecer el principio de seguridad". En la figura 9 podemos ver la tabla de recomendación del uso de fármacos antiarrítmicos en pacientes con FA.

Figura 9: Tratamiento antiarrítmico recomendado por las guías de práctica clínica en pacientes en los que se haya decidido estrategia de control del ritmo.



1.7.2 PREVENCIÓN DE TROMBOEMBOLISMO EN PACIENTES CON FIBRILACIÓN AURICULAR

Como hemos comentado anteriormente la FA se asocia a un incremento del riesgo de ictus y de tromboembolismo. El tratamiento antitrombótico para la prevención de episodios tromboembólicos es uno de los pilares fundamentales del tratamiento de la FA. Clásicamente se han empleado los antagonistas de la vitamina K (AVK), como el acenocumarol o la warfarina, sin embargo en los últimos años han surgido nuevos tratamientos anticoagulantes orales (NACO) que han demostrado ser igual o más eficaces y seguros que los AVK.

1.7.2.1 VALORACIÓN DEL RIESGO EMBÓLICO EN PACIENTES CON FIBRILACIÓN AURICULAR

El riesgo de eventos tromboembólicos varía en función de las características del paciente. Diferentes estudios han valorado los factores de riesgo de ACV en pacientes con FA no valvular (tabla 4)^{74, 75, 78, 117}. El método más utilizado para la estratificación del riesgo es el CHADS₂¹¹⁷, en el que la presencia de ictus previo es el principal factor de riesgo. La edad mayor de 75 años, la hipertensión, diabetes mellitus y la presencia de insuficiencia cardíaca también se incluyen en la escala (tabla 5). De forma que el riesgo de sufrir un ACV varía de 1,9% al año, en pacientes sin factores de riesgo, a más del 18% en pacientes que presentan todos los factores de riesgo. Recientemente las guías de práctica clínica recomiendan un

nuevo sistema de estratificación, el CHA₂DS₂VASc⁷⁸, basado en el anterior, y en el que se incluyen nuevos factores de riesgo como el sexo femenino, la presencia enfermedad vascular y añade categorías de edad (tabla 5).

Tabla 4: Variables incluidas en las principales escalas de riesgo de eventos tromboembólicos en pacientes con fibrilación auricular

	Edad	DM	Mujer	HTA	Enfermedad vascular	Cardiopatía estructural	Ictus previo
SPAF	+	+	+	+	-	-	-
AFI	-	+	-	+	-	-	+
CHADS ₂	+	+	-	+	-	+	+
CHA ₂ DS ₂ -VASc	+	+	+	+	+	+	+

DM: diabetes mellitus; HTA: hipertensión arterial.

No todos los factores de riesgo tienen el mismo peso. En un estudio nacional danés, se observó que la frecuencia de un episodio tromboembólico en pacientes con una puntuación de 1 varía entre 2,80 a 5,97 en la escala de CHADS₂ y entre el 0,75 a 3,47 en la escala de CHA₂DS₂-VASc y con una puntuación de 2 varía entre 2,81 a 15,46 y 1,11 a 16,07, respectivamente¹¹⁸ (figura 8). En pacientes con una puntuación de 1, tanto la DM como la edad fueron los factores más frecuentemente asociados al desarrollo de un evento tromboembólico para ambas escalas. En la escala de CHA₂DS₂-VASc, la presencia de enfermedad vascular como único factor de riesgo se asociaba con un riesgo bajo de tromboembolia, similar a pacientes con una puntuación igual a 0 y el sexo femenino como factor aislado también confería

un riesgo bajo. Es interesante tener en cuenta estos resultados de cara a la indicación de anticoagulación oral.

En el estudio original de la escala CHADS₂, una puntuación de 1 se asociaba con una frecuencia de episodios tromboembólicos de 2,8% y de 4% en aquellos pacientes con una puntuación igual a 2, que marca la indicación de anticoagulación oral. En este estudio danés observamos que los pacientes mayores de 75 años como único factor de riesgo presentan un alto riesgo de eventos (5,97; IC95% 5,55-6,41), que supera el riesgo que marca la indicación de anticoagulación.

En el estudio de CHA₂DS₂-VASc, los pacientes con una puntuación de 1 presentaron un 1,3% de eventos y los pacientes con 2 puntos un 2,2%. Observamos que en estudio danés, tanto el sexo femenino como la categoría de enfermedad vascular como únicos factores de riesgo presentan un riesgo más bajo, de 1,24 (0,89-1,73) y 0,75 (0,24-2,33) respectivamente, mientras que los pacientes con edad entre 65 y 74 años y los diabéticos presentaron un riesgo más alto (2,88 (2,29-3,62) y 3,47 (1,65-7,27), respectivamente). Además es interesante observar que en la escala de CHA₂DS₂-VASc, hay combinaciones de 2 puntos que presentan un riesgo más bajo. De hecho los pacientes con una puntuación de 1 en la escala de CHADS₂ presentaron una tasa de episodios tromboembólicos superior al 2,2% que obtuvieron los pacientes con una puntuación de 2 en el estudio original del CHA₂DS₂-VASc. Por este motivo, algunos autores apuestan por el empleo de la escala de CHADS₂ de forma rutinaria y únicamente emplear las variables adicionales de la escala de

CHA₂DS₂-VASc para aquellos casos con riesgo intermedio o en los que la indicación de la anticoagulación es dudosa¹¹⁹.

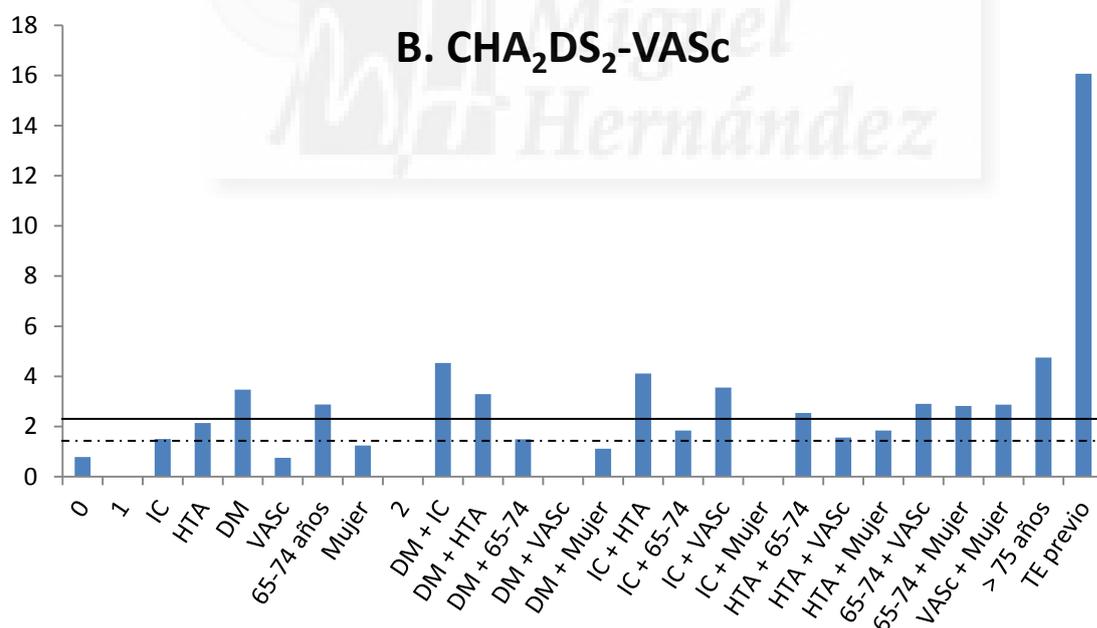
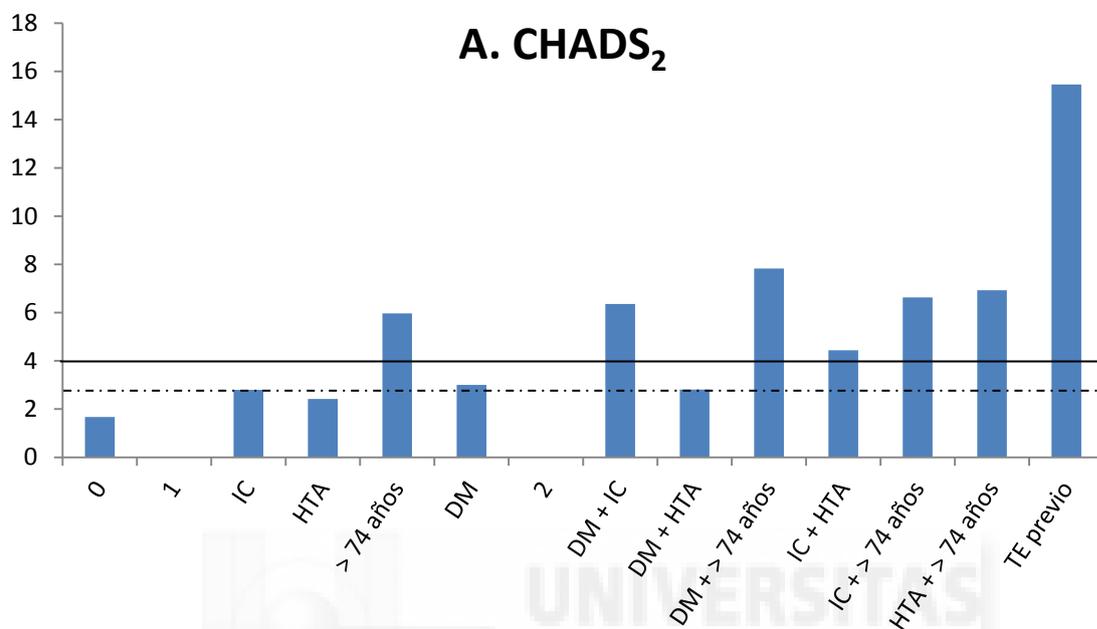


Tabla 5: Escalas CHADS₂ y CHA₂DS₂VAS_c de estratificación de riesgo de ictus en pacientes con FA no valvular

CHADS ₂				CHA ₂ DS ₂ VAS _c			
Factor de riesgo		Puntuación		Factor de riesgo		Puntuación	
Insuficiencia cardíaca		1		ICC/disfunción VI		1	
Hipertensión		1		Hipertensión		1	
Edad > 75 años		1		Edad > 75 años		2	
Diabetes mellitus		1		Diabetes mellitus		1	
Ictus previo		2		ACV/AIT/embolismo		2	
				Enfermedad vascular		1	
				Edad entre 65-74 a		1	
				Sexo femenino		1	
Score	Riesgo (%/año)	n° pac (1733)		Score	Riesgo (%/año)	n° pac (7329)	
0	1,9	120		0	0	1	
1	2,8	463		1	1,3	422	
2	4,0	523		2	2,2	1230	
3	5,9	327		3	3,2	1730	
4	8,5	220		4	4	1718	
5	12,5	65		5	6,7	1159	
6	18,2	5		6	9,8	679	
				7	9,6	294	
				8	6,7	82	
				9	15,2	14	

La enfermedad vascular incluye infarto de miocardio previo, enfermedad arterial periférica y placa aórtica.

Figura 8: Eventos tromboembólicos en pacientes con FA en función de los factores de riesgo presentes en las escalas CHADS₂ (A) y CHA₂DS₂-VASc (B).



La línea sólida marca el riesgo de TE en pacientes con puntuación de 2 en los artículos originales de CHADS₂ y CHA₂DS₂-VASc y la línea de puntos los pacientes con puntuación de 1.

IC: insuficiencia cardíaca; HTA: hipertensión arterial; DM: diabetes mellitus; TE previo: tromboembolismo previo; VASc: categoría de enfermedad vascular.

Las guías de práctica clínica recomiendan el uso del tratamiento antitrombótico en función del riesgo padecer un evento tromboembólico dadas por las escalas de CHADS₂ y CHA₂DS₂-VASc (que ya hemos comentado previamente), de la siguiente manera:

- Pacientes con una puntuación de 0: riesgo bajo, se recomienda tratamiento antiagregante o, preferiblemente, no administrar antitrombóticos.
- Pacientes con una puntuación de 1: riesgo intermedio, se recomienda antiagregación o, preferiblemente, iniciar anticoagulación.
- Pacientes con una puntuación ≥ 2 : riesgo alto, está indicado iniciar tratamiento anticoagulante.

1.7.2.2 ANTAGONISTAS DE LA VITAMINA K PARA LA PREVENCIÓN DE ICTUS O EMBOLIA SISTÉMICA

Durante muchos años el tratamiento anticoagulante empleado para la prevención de ictus en pacientes con FA han sido los AVK. Los más empleados son la warfarina, el phenprocoumon y el acenocumarol, el más utilizado en España. Son derivados cumarínicos que ejercen su acción anticoagulante interfiriendo en la síntesis de los factores dependientes de vitamina K, al inhibir la vitamina K epóxido reductasa, una enzima involucrada en el reciclaje de la vitamina K en el hígado. Los factores dependientes de vitamina K son el factor II (protrombina), el factor VII, IV y XI, que actúan como procoagulantes y sobre las proteínas C y S, que actúan como

anticoagulantes. En la **tabla 6** mostramos las propiedades farmacológicas de los principales AVK.

Tabla 6. Propiedades farmacológicas de los antagonistas de la vitamina K				
AVK	Vida media de eliminación	Biodisponibilidad	Metabolismo	Eliminación
Warfarina	Aprox 106 h	100%	Hepático (principalmente por CYP2C9)	Fundamentalmente renal
Acenocumarol	8 - 11 h	96%		
Phenoprocourmon	110 - 130 h	100%		

Los AVK han demostrado una reducción significativa de ictus y embolismo sistémico en pacientes con FA, con una reducción relativa del riesgo del 4% (IC95% 49% - 74%), con una reducción absoluta del riesgo de 2,7%/año en pacientes sin historia previa de ictus (número necesario para tratar = 37) y una reducción del 8,4%/año en pacientes como prevención secundaria de ictus (número necesario para tratar de 12). Además los AVK han demostrado una reducción del riesgo de muerte por todas las causas (RR del 26%; IC95% 3% - 4%, reducción absoluta del riesgo de 1,6%/año)¹²⁰ (figura 10), a expensas de un incremento del riesgo hemorrágico (figura 11).

Figura 10. Eficacia de Warfarina frente a placebo o AAS en la reducción de ictus.

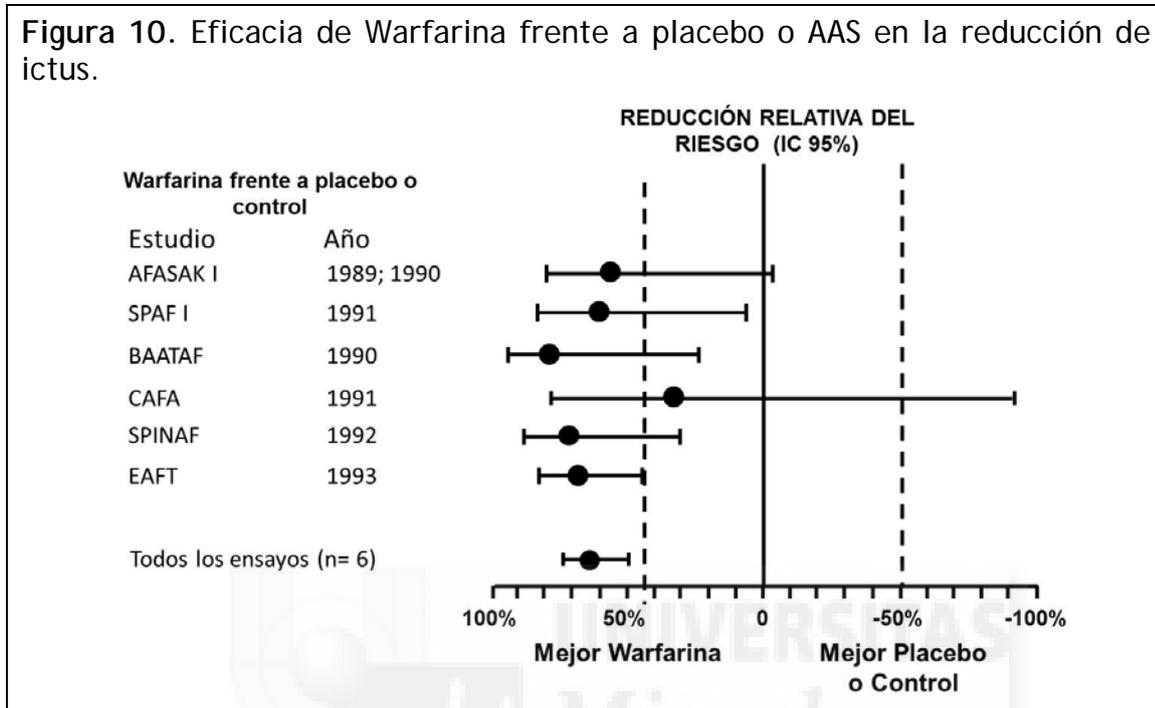
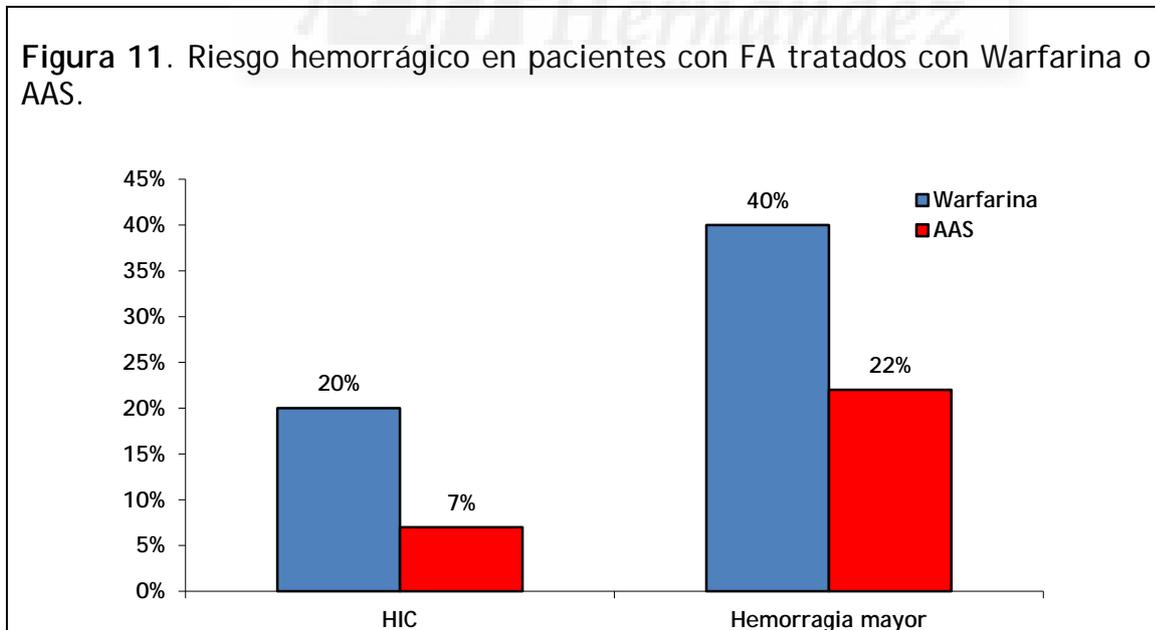


Figura 11. Riesgo hemorrágico en pacientes con FA tratados con Warfarina o AAS.



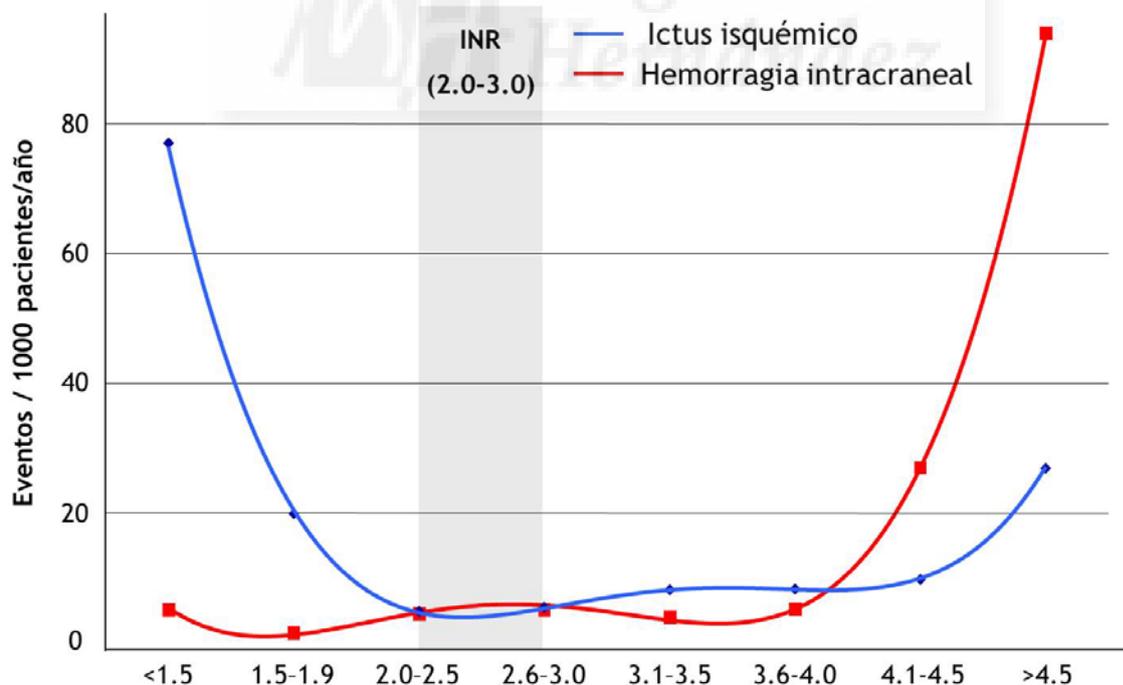
Sin embargo, el tratamiento con AVK presenta numerosos inconvenientes (**tabla 7**), que limitan su uso en la práctica clínica. Es necesario ajustar la dosis de tratamiento, por lo que el paciente debe realizarse controles periódicos. Además presentan un margen terapéutico estrecho, ya que el INR debe estar entre 2,0 y 3,0, de manera que si el INR es inferior a 2,0, aumenta el riesgo de ictus y si es superior a 3, aumenta el riesgo hemorrágico¹²¹ (**figura 10**). Por tanto es de vital importancia la calidad en el control del INR, que se ha medido con el tiempo en rango terapéutico (TTR), que ha demostrado que está relacionado estrechamente con menores complicaciones tromboembólicas y hemorrágicas cuando hay un buen control de la anticoagulación, reflejada con un TTR > 65%^{113, 122}.

También presentan numerosas interacciones con alimentos ricos en vitamina K, como espinacas, acelgas o endivias, e interacciones farmacológicas, como con antibióticos, antiarrítmicos, antiulcerosos, antiagregantes, entre otros. Por otro lado presentan un inicio de acción lento, por lo que frecuentemente se usan conjuntamente con heparinas en el inicio del tratamiento, y un fin de acción lento, que hace que antes de una intervención el tratamiento deba suspenderse varios días antes.

Tabla 7. Inconvenientes del tratamiento con antagonistas de la vitamina K y sus implicaciones clínicas.

Limitación	Implicación clínica
Margen terapéutico estrecho	Se necesitan controles habituales para monitorizar su efecto
Variabilidad individual del efecto anticoagulante	Se requiere una dosis individualizada para cada paciente
Lento inicio y fin de acción	Se necesita con frecuencia el uso de anticoagulantes de acción rápida para el inicio del tratamiento y genera problemas de cara a intervenciones urgentes o complicaciones hemorrágicas
Interacciones farmacológicas y alimentarias frecuentes	Hay que tener cuidado con la dieta y con numerosos tratamientos, que con frecuencia obligan a aumentar los controles

Figura 10. Estrecho margen terapéutico de los antagonistas de la vitamina K



Recientemente se ha desarrollado una nueva escala, la SAME-TT₂R₂, que pretende identificar aquellos pacientes diagnosticados de FA que van a tener un buen control del tratamiento con AVK (cuando la puntuación es 0 - 1). Aquellos pacientes con una puntuación superior presentan mayor riesgo de mal control del INR y por tanto se debe tener un control más estricto o iniciar un anticoagulante no-antagonista de la vitamina K¹²³ (tabla 8).

Tabla 8: Escala SAME-TT ₂ R ₂ para predecir un buen control del tratamiento con AVK.		
	Definición	Puntuación
S	<u>S</u> exo femenino	1
A	<u>A</u> ge (edad menor de 60 años)	1
M	Historia <u>M</u> édica	1
e		
T	<u>T</u> ratamiento (interacción farmacológica)	1
T	<u>T</u> abaco (2 años previos)	2
R	<u>R</u> aza (no caucásica)	2
Puntuación Máxima		8
Historia médica: 2 ó más de los siguientes: hipertensión arterial, diabetes mellitus, infarto de miocardio, enfermedad arterial periférica, insuficiencia cardíaca, ictus previo, enfermedad pulmonar, disfunción renal o hepática.		

1.7.2.3 NUEVOS TRATAMIENTOS ANTICOAGULANTES PARA LA PREVENCIÓN DE ICTUS O TROMBOEMBOLISMO SISTÉMICO

Debido a los problemas con los AVK comentados previamente, en los últimos años se han desarrollado NACOs con mecanismos de acción diferentes (figura 11). Los

NACOs desarrollados hasta este momento presentan 2 dianas terapéuticas, inhibición directa de la trombina (dabigatrán) o del factor X activado (rivaroxabán, apixabán y edoxabán). En comparación con los AVK presentan un tiempo de inicio y fin de acción más rápidos, una farmacodinámica predecible que evita los controles periódicos, menor número de interacciones alimentarias y farmacológicas, y, principalmente, han demostrado ser igual o más eficaces que la warfarina para la reducción de ictus o embolia sistémica y mejor perfil de seguridad (tabla 9).

Figura 11: Mecanismo de acción de los nuevo anticoagulantes orales.

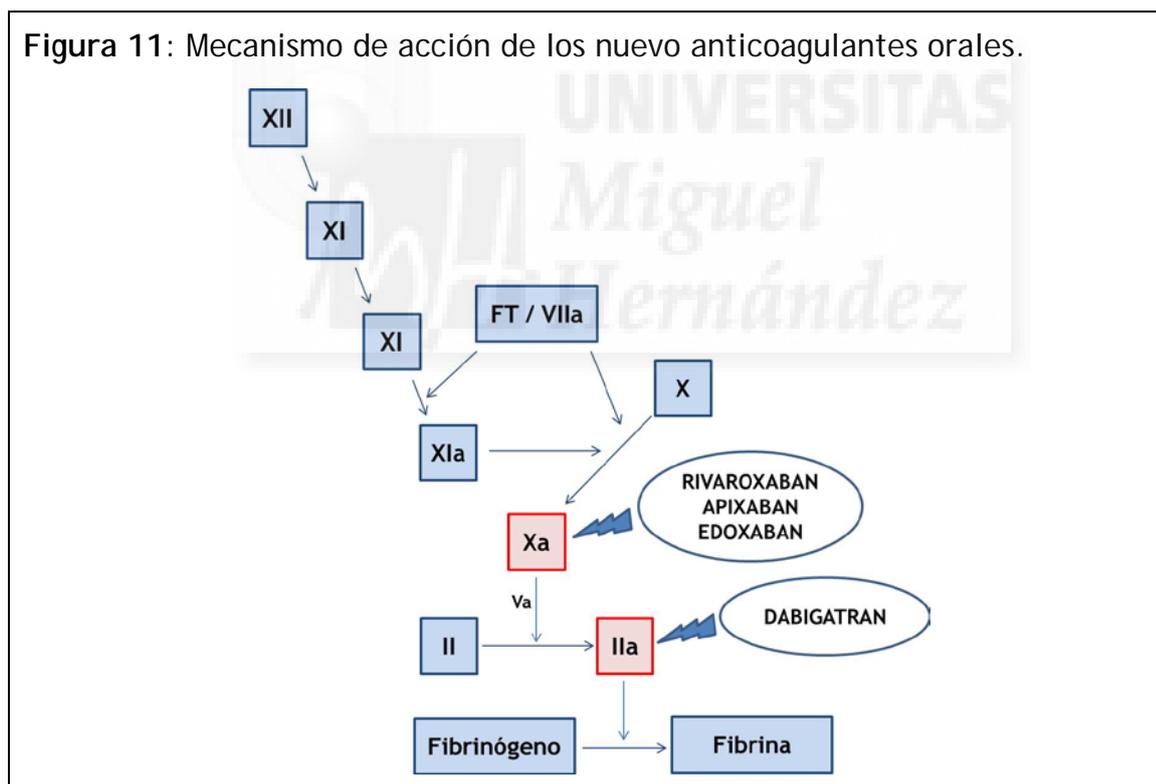
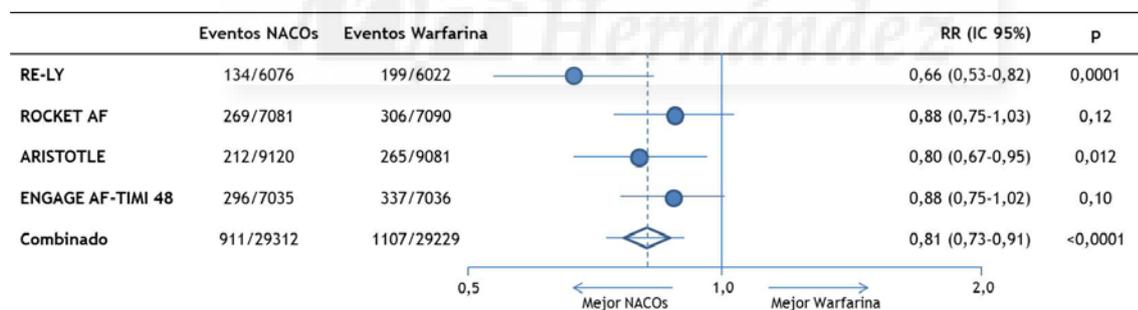


Tabla 9: Propiedades farmacológicas de los nuevos anticoagulantes orales.						
Fármaco	Biodisponibilidad oral	Tiempo al pico	Semivida de eliminación	Eliminación renal	Interacciones	Dosis
Dabigatrán	6.5%	2-3 h	14-17 h	80%	Inhibidores potentes de la glicoproteína P: (CONTRAINDICADOS, acción) - Ketoconazol, itraconazol, ciclosporina, tacrolimus, dronedarona. Inhibidores leves de la gp-P: (utilizar con PRECAUCIÓN; acción) - Amiodarona, quinidina, verapamil, claritromicina. Inductores de la gp-P: (CONTRAINDICADOS, ↓ la acción) - Rifampicina, fenitoína, carbamazepina.	150 o 110 mg dos veces al día
Rivaroxabán	80-100%	2-4 h	5-13 h	35%	Inhibidores potentes de la glicoproteína P: (CONTRAINDICADOS, acción) - Ketoconazol, itraconazol, voriconazol - Inhibidores de la proterasa HIV, dronedarona. Inductores de la gp-P: (CONTRAINDICADOS, ↓ la acción) - Rifampicina, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital	20 o 15 mg una vez al día
Apixabán	50%	3-4 h	12 h	27%	Inhibidores potentes de la glicoproteína P: (CONTRAINDICADOS, acción) - Ketoconazol, itraconazol, voriconazol - Inhibidores de la proterasa HIV. Inductores de la gp-P: (CONTRAINDICADOS, ↓ la acción) - Rifampicina, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital	5 o 2.5 mg dos veces al día
Edoxabán	62%	1-2 h	10-14 h	50%	Inhibidores potentes de la gp-P Posible interacción con inhibidores o inductores del CYP3A4	60 o 30 mg una vez al día

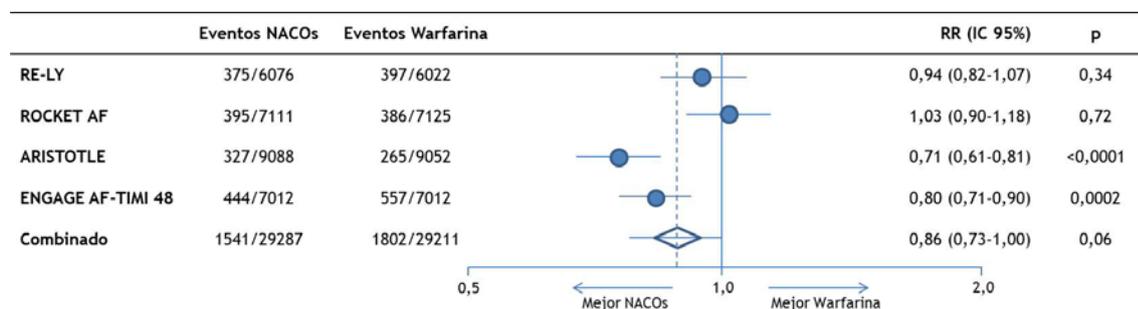
Un metaanálisis reciente¹²⁴ demuestra que los NACOs, en comparación con warfarina, se asocian a una reducción del 19% del combinado de ictus y embolia sistémica (RR: 0,81; IC95% 0,73-0,91; $p < 0,0001$), sobre todo a expensas de la reducción del ictus hemorrágico (RR: 0,49; IC95% 0,38-0,64; $p < 0,0001$). Además ha demostrado una reducción significativa de la mortalidad (RR: 0,90; IC95% 0,85-0,95; $p = 0,0003$) y una reducción del 14% del sangrado mayor (RR: 0,86; IC95% 0,73-1,00; $p = 0,06$), sobre todo por una reducción de la hemorragia intracraneal (RR: 0,48; IC95% 0,39-0,59; $p < 0,0001$), aunque se observó un aumento significativo del sangrado gastrointestinal (RR: 1,25; IC95% 1,01-1,55; $p = 0,043$) (figura 12).

Figura 12: Metaanálisis de los 4 NACOs en comparación con Warfarina.

A. Evento combinado de ictus y embolismo sistémico:



B: Hemorragia mayor:



Dabigatrán 150 mg/12 h, Rivaroxabán 20 mg/día, Apixabán 5 mg/12 h, Edoxabán 60 mg/día.

A continuación comentaremos los principales resultados de los estudios relacionados con los NACOs. En la **tabla 10** podemos ver un resumen de las características basales de los mismos y en la **tabla 11** un resumen de sus principales resultados.

1.7.2.2.1 Dabigatrán en la prevención de ictus o embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular

En el estudio RE-LY¹²⁵ se incluyeron 18113 pacientes con FA no valvular que fueron randomizados a tratamiento con warfarina, dabigatrán 110 mg (D110) dos veces al día o dabigatrán 150 mg (D150) dos veces al día. El estudio fue diseñado para la realización de un análisis de no inferioridad y se consideró como objetivo primario del estudio la presencia de ictus o embolia sistémica y como objetivo primario de seguridad la hemorragia mayor.

La edad media del estudio fue de 71 años y el 63,6% eran varones. El CHADS₂ medio fue de 2,1 y los pacientes tratados con warfarina presentaron un tiempo en rango terapéutico medio de 67%.

Los pacientes tratados con warfarina presentaron un 1,69%/años de ictus o embolia sistémica, frente al 1,53%/año con D110 y al 1,11%/año con D150. Ambos grupos de tratamiento con dabigatrán resultaron no inferiores a la warfarina en cuanto a reducción de ictus o embolia sistémica ($p < 0,001$) y D150 resultó superior a la warfarina (RR: 0,66; IC95% 0,53-0,82; $p < 0,001$). Se observó una reducción

significativa del ictus hemorrágico, tanto con D110 (RR: 0,31; IC95% 0,17-0,56; p < 0,001) como con D150 (RR: 0,26; IC95% 0,14-0,49; p < 0,001) (figura 13A).

Tabla 10: Características basales de los estudios de dabigatrán, rivaroxabán, apixabán y edoxabán				
	RE-LY ¹²⁵	ROCKET-AF ¹²⁷	ARISTOTLE ¹²⁶	ENGAGE TIMI-48
Edad media	71,5 (8,7)	73 (65-78)	70 (63-76)	72 (64-78)
Mujeres	37%	40%	35%	39%
FA persistente/permanente	67%	81%	84%	75%
CHADS ₂ (media)	2,1 (1,1)	3,5 (0,95)	2,1 (1,1)	2,8 (0,98)
0-1	32%	0	34%	< 1%
2	35%	13%	36%	47%
3-6	33%	87%	30%	53%
Ictus Previo	20%	55%	19%	25%
Insuficiencia cardíaca	32%	63%	35%	58%
Diabetes mellitus	23%	40%	25%	36%
Hipertensión arterial	79%	90%	87%	94%
IAM previo	17%	17%	15%	12%
Aclaramiento creatinina				
< 50	19%	21%	17%	19%
50 - 80	49%	47%	42%	44%
> 80	32%	32%	41%	38%
Uso previo AVK	50%	62%	57%	59%
AAS previo	405	37%	31%	29%
Seguimiento medio	2	1,9	1,8	2,8
TTR medio	67 (54-78)	58 (43-71)	66 (52-77)	68 (57-77)

Tabla 11: Principales resultados de los ensayos clínicos de los nuevos anticoagulantes orales						
	RE-LY ¹²⁵		ROCKET-AF ¹²⁷	ARISTOTLE ¹²⁶	ENGAGE TIMI-48 ¹²⁸	
	Dabigatrán 110	Dabigatrán 150	Rivaroxabán 20	Apixabán 5	Edoxabán 60	Edoxabán 30
Ictus o embolia sistémica	0,91 (0,74-1,11) P<0,001 (N.I.) P=0,34 (sup)	0,66 (0,53-0,82) P<0,001 (N.I.) P<0,001 (sup)	0,88 (0,75-1,03) p<0,001 (N.I.) p=0,12 (sup)	0,79 (0,66-0,95) p<0,001 (N.I.) p=0,011 (sup)	0,87 (0,73-1,04) † P<0,001 (N.I.) p=0,08 (sup)	1,13 (0,96-1,34) † p<0,001 (N.I.) p=0,10 (sup)
Ictus hemorrágico	0,31 (0,17-0,56) p<0,001	0,26 (0,14-0,49) p<0,001	0,58 (0,38-0,89) p=0,012	0,51 (0,35-0,75) p<0,001	0,54 (0,38-0,77) p<0,001	0,33 (0,22-0,50) p<0,001
Ictus isquémico	1,11 (0,89-1,40) p=0,35	0,76 (0,6-0,98) p=0,03	0,99 (0,82-1,2) p=0,916	0,92 (0,74-1,13) p=0,42	1,00 (0,83-1,19) p=0,97	1,41 (1,19-1,67) p<0,001
Muerte total	0,91 (0,8-1,03) p=0,13	0,88 (0,77-1,00) p=0,051	0,92 (0,82-1,03) p=0,15	0,89 (0,8-0,99) p=0,047	0,92 (0,83-1,01) p=0,08	0,87 (0,79-0,96) p=0,006
Muerte cardiovascular	0,90 (0,77-1,06) p=0,21	0,85 (0,72-0,99) p=0,04	0,94 (0,81-1,08) p=0,35	0,89 (0,76-1,04) p=n.s.	0,86 (0,77-0,97) p=0,013	0,85 (0,76-0,96) p=0,008
Infarto de miocardio	1,35 (0,98-1,87) p=0,07	1,38 (1,00-1,91) p=0,048	0,91 (0,72-1,16) p=0,46	0,88 (0,66-1,17) p=0,37	0,94 (0,74-1,19) p=0,60	1,19 (0,95-1,49) p=0,13
Sangrado mayor	0,80 (0,69-0,93) p=0,003	0,93 (0,81-1,07) p=0,31	1,04 (0,9-1,2) p=0,58	0,69 (0,60-0,80) p<0,001	0,80 (0,71-0,91) p<0,001	0,47 (0,41-0,55) p<0,001
Hem. Intracraneal	0,31 (0,2-0,47) p<0,001	0,40 (0,27-0,60) p<0,001	0,50 (0,31-0,79) p=0,003	0,42 (0,30-0,58) p<0,001	0,47 (0,34-0,91) p<0,001	0,30 (0,21-0,43) p<0,001
Sangrado gastrointestinal	1,1 (0,86-1,41) p=0,43	1,5 (1,19-1,89) p<0,001	3,2% en R20 vs 2,2% en W (p<0,001)	0,89 (0,70-1,15) p=0,37	1,23 (1,02-1,50) p=0,03	0,67 (0,53-0,83) p<0,001
Sangrado mayor o menor clínicamente significativo	0,78 (0,74-0,83) p<0,001	0,91 (0,86-0,97) p=0,002	1,03 (0,96-1,11) p=0,44	0,71 (0,68-0,75) p<0,001	0,86 (0,8-0,92) p<0,001	0,62 (0,53-0,83) p<0,001
Beneficio clínico neto	0,92 (0,84-1,22) p=0,10	0,91 (0,82-1,00) p=0,04	No disponible	0,85 (0,78-0,92) p<0,001	0,89 (0,83-0,96) p=0,003	0,83 (0,77-0,90) p<0,001

Datos presentados como HR (IC95%), excepto "†" que se presentan como HR (IC97,5%). N.I.: no inferioridad. Sup.: superioridad.

En cuanto al objetivo de seguridad, los pacientes tratados con warfarina presentaron un 3,36%/año de hemorragia mayor, mientras que los pacientes tratados con D110 y con D150 presentaron tasas de sangrado mayor de 2,71%/año (RR: 0,80, IC 95% 0,69-0,93, $p=0,003$) y 3,11%/año (RR: 0,93, IC95% 0,81-1,07, $p=0,31$), respectivamente. El tratamiento con D150 mostró un incremento significativo del sangrado gastrointestinal (RR: 1,50, IC 95% 1,19-1,89, $p < 0,001$) (figura 13B).

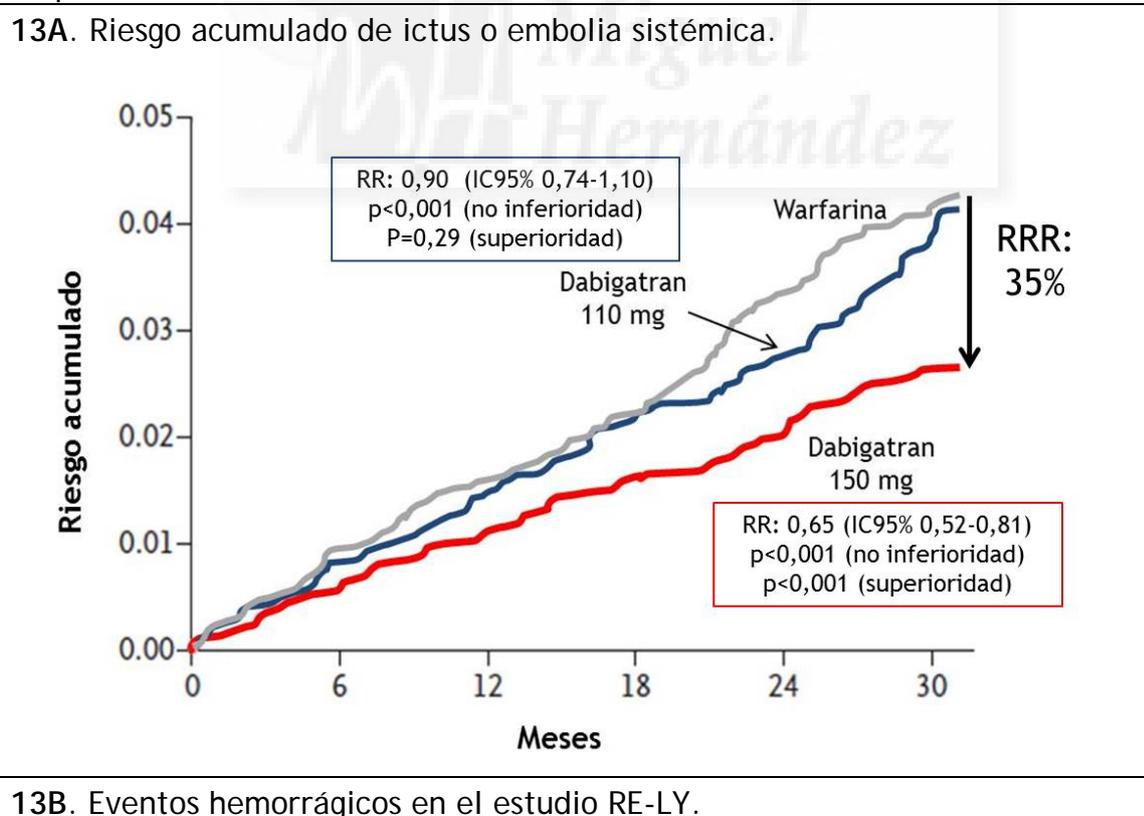
No se observaron diferencias entre los tres grupos en cuanto a mortalidad total, aunque los pacientes tratados con D150 presentaron una tendencia a la reducción de muerte en comparación con warfarina (RR; 0,88; IC95% 0,77-1,00; $p = 0,051$). Por otro lado, los pacientes tratados con D150 presentaron un incremento del riesgo de infarto agudo de miocardio (RR: 1,38; IC95% 1,00-1,91; $p = 0,048$).

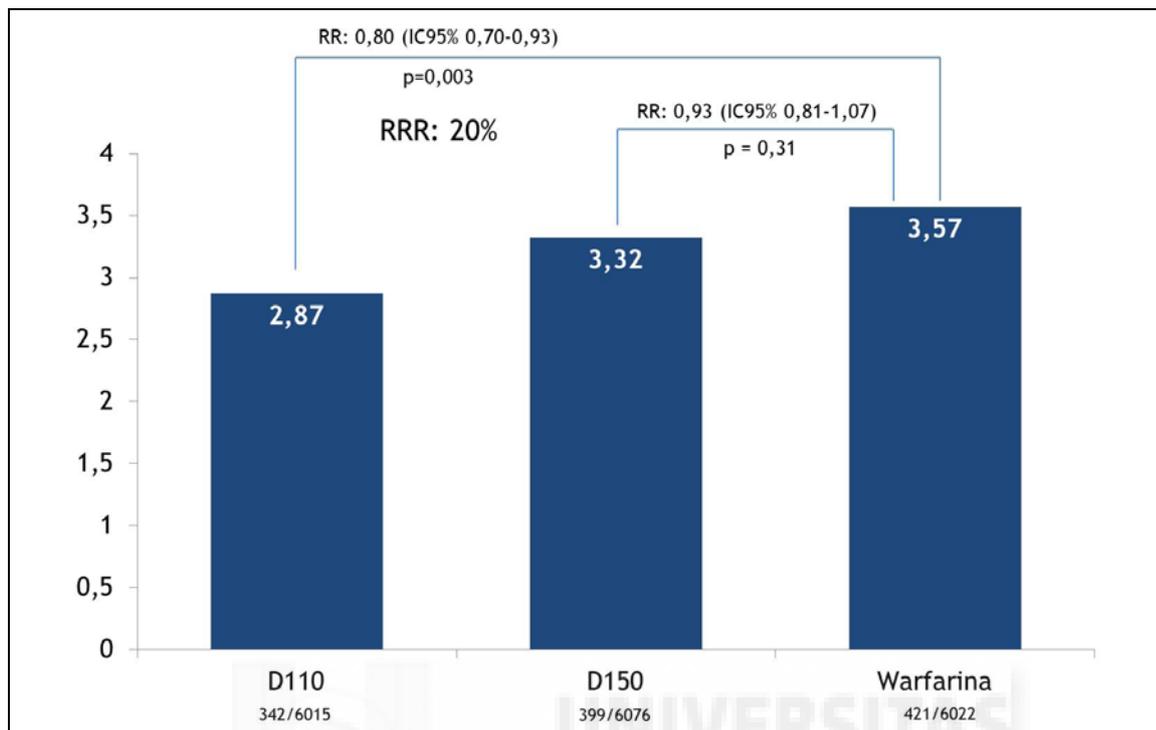
Los resultados de los ensayos clínicos se han confirmado en registros observacionales, en los que se publican los datos de población no seleccionada. Estas publicaciones reúnen datos de mas de 200000 pacientes, confirmando la reducción en la aparición de episodios trombóticos, con similares tasas de sangrado y de infarto de miocardio en comparación con AVK [referencias: Graham DJ et al. *Circulation* 2014; doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.012061; Seeger JD et al. Presented at AHA 2014; Villines TC et al. Presented at AHA 2014; Larsen TB et al. *Am J Med* 2014;127:650-6.e5; Larsen TB et al. *Am J Med* 2014;127:329-36.e4]

1.7.2.2.2 Rivaroxabán en la prevención de ictus o embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular

En el estudio ROCKET-AF¹²⁷ se incluyeron 14264 pacientes randomizados a 20 mg de rivaroxabán o warfarina. La mediana de edad de la población fue de 73 años y el 39,7% de los pacientes eran mujeres. Esta población fue la de mayor riesgo tromboembólico en comparación con los ensayos de los otros dos NACOs comercializados, ya que la puntuación media en la escala CHADS₂ fue de 3,47 ±0,95 puntos, teniendo ≥ 3 puntos el 87% de los sujetos del estudio. Los pacientes tratados con warfarina presentaron un TTR de 57,8% (43-70,5).

Figura 13: Resultados del estudio RE-LY comparando dabigatrán vs warfarina en pacientes con FA no valvular.





En el objetivo combinado primario de ictus o embolia sistémica, el tratamiento con rivaroxabán fue no inferior a la warfarina en el análisis por intención de tratar (2,1% por año, frente a 2,4% por año en el grupo de warfarina; HR: 0,88; IC95% 0,75-1,03; $p < 0,001$ para no inferioridad y 0,12 para superioridad) (figura 14A). Llama la atención que la acumulación de eventos se produjo al final del estudio, cuando se sustituyó el tratamiento anticoagulante, ya que durante la fase del estudio los pacientes tratados con rivaroxabán tuvieron una tasa de ictus o embolia sistémica de 1,7% por año, en comparación con 2,2% por año en el grupo de pacientes tratados con warfarina (HR: 0,79; IC95% 0,66-0,96; $p = 0,02$ para superioridad), mientras que en la fase final del estudio se produjeron 4,7% al año de eventos en el grupo de rivaroxabán frente a 4,3% por año en el grupo de warfarina, lo que sin duda penalizó sus resultados.

En cuanto al objetivo de seguridad, se produjo un 14,9% por año de sangrado mayor o menor clínicamente significativo en el grupo de rivaroxabán, frente al 14,5%/año en los pacientes tratados con warfarina (HR: 1,03; IC95% 0,96-1,11; p = 0,44) (tabla 12). Se observó una reducción significativa del sangrado intracraneal (HR: 0,67; IC95% 0,47-0,93; p = 0,02), sin embargo, y al igual que ocurrió en el caso del dabigatrán, el tratamiento con rivaroxabán se asoció a un aumento de la hemorragia gastrointestinal (3,2% por año frente a 2,2% por año en el grupo de warfarina, p < 0,001).

El tratamiento con rivaroxabán no mostró diferencias en cuanto a la mortalidad total (HR: 0,92; IC95% 0,82-1,03; p = 0,152) o al infarto de miocardio (HR: 0,91; IC95% 0,72-1,16; p = 0,464).

Al igual que pasa con Dabigatrán, y a diferencia de los otros 2 NACOs, ya tenemos evidencias de datos de estudios observacionales, sin los estrictos criterios de selección de los ensayos clínicos. Estas publicaciones confirman la reducción en episodios trombóticos haciendo énfasis en la adherencia al tratamiento facilitada por la toma única diaria. [Characterizing major bleeding in patients with nonvalvular atrial fibrillation: a pharmacovigilance study of 27 467 patients taking rivaroxaban. Tamayo S, Frank Peacock W, Patel M, Sicignano N, Hopf KP, Fields LE, Sarich T, Wu S, Yannicelli D, Yuan Z. Clin Cardiol. 2015 Feb;38(2):63-8. ; Real-world comparative effectiveness and safety of rivaroxaban and warfarin in nonvalvular atrial fibrillation patients. Laliberté F, Cloutier M, Nelson WW,

Coleman CI, Pilon D, Olson WH, Damaraju CV, Schein JR, Lefebvre P. Curr Med Res Opin. 2014 Jul;30(7):1317-25.]

Figura 14: Principales resultados del estudio ROCKET-AF.

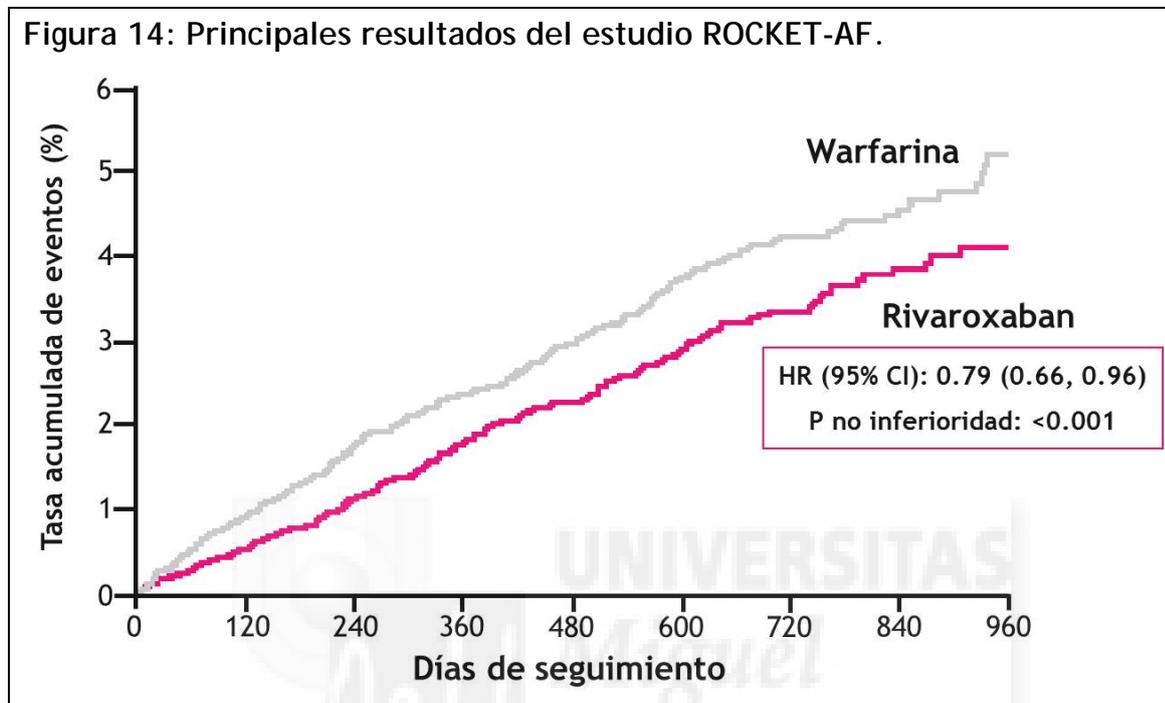


Tabla 12: Episodios de sangrado en estudio ROCKET-AF

	RIVAROXABAN	WARFARINA	HR (IC 95%)	P
Sangrado mayor o menor clínicamente relevante	14,91	14,52	1,03 (0,96-1,11)	0,442
Mayor	3,60	3,45	1,04 (0,90-1,20)	0,576
Menor CR	11,80	11,37	1,04 (0,96-1,13)	0,345
Sangrado gastrointestinal	3,15	2,16		<0,001
Hemorragia intracraneal	0,49	0,74	0,67 (0,47-0,94)	0,019

Datos presentados como % de eventos por año.

1.7.2.2.3 Apixabán en la prevención de ictus o embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular

Inicialmente en el estudio AVERROES¹²⁹ se incluyeron 5600 pacientes con antecedentes de FA con indicación de anticoagulación pero en los que el tratamiento con AVK resultaba inadecuado, se randomizó a apixabán o a AAS (81-324 mg). La edad media de la población fue de 70 años y el 59% de los pacientes eran varones. La puntuación media en la escala de CHADS₂ fue de $2,0 \pm 1,1$.

Los pacientes tratados con apixabán presentaron una menor tasa de evento primario de ictus o embolia sistémica (1,6% al año) en comparación con los pacientes en tratamiento con AAS (3,7% por año) (HR: 0,45; IC95% 0,32-0,62; $p < 0,001$). Esta reducción del 55% del riesgo de ictus o embolia sistémica fue sobre todo debido a una reducción en el ictus isquémico (HR: 0,37; IC95% 0,25-0,55; $p < 0,001$), sin observarse diferencias en cuanto al ictus hemorrágico entre los dos grupos. Además los pacientes tratados con apixabán presentaron una reducción de los ingresos de causa cardiovascular (HR: 0,79; IC95% 0,69-0,91; $p < 0,001$) y una tendencia a una menor mortalidad (HR: 0,79; IC95% 0,62-1,02; $p = 0,07$). No se observaron diferencias en cuanto al objetivo de seguridad de sangrado mayor (1,4%/año en el grupo de apixabán en comparación con 1,2%/año en el grupo de pacientes tratados con AAS).

Poco después se publicaron los datos del estudio ARISTOTLE¹²⁶ en el que se incluyeron 18201 pacientes con antecedentes de FA con indicación de

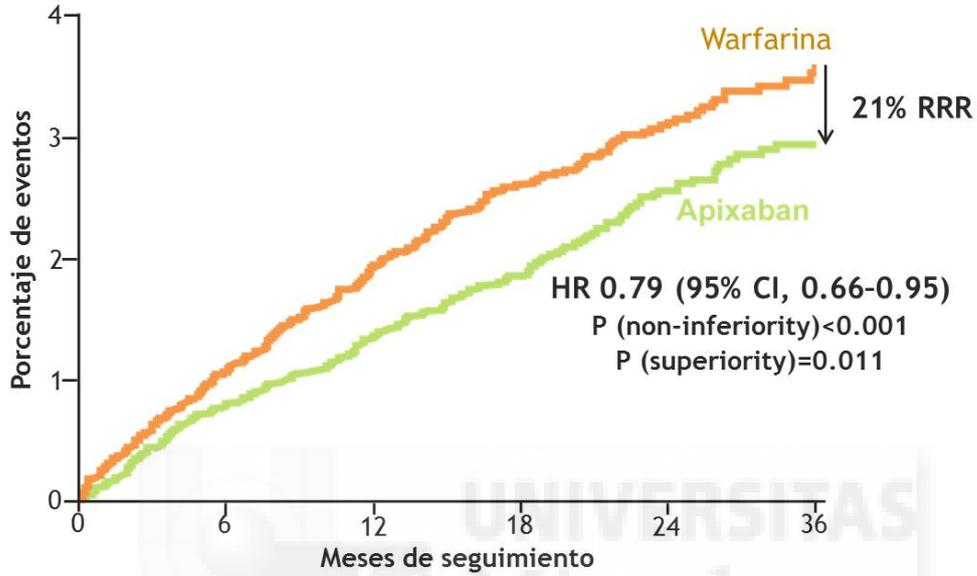
anticoagulación y fueron randomizados a apixabán o a warfarina. La edad media de la población fue de 70 años y el 35,5% eran mujeres. La mayoría de los pacientes tenían FA persistente o permanente (85%) y una escala CHADS₂ de 2,1±1,1. En la tabla 10 vemos las características basales de los pacientes incluidos.

En cuanto al objetivo primario, el tratamiento con apixabán se asoció a una reducción del 21% del riesgo de ictus o embolia sistémica, el 1,27% por año en el grupo de apixabán frente al 1,6% al año en el grupo de warfarina (HR: 0,79; IC95% 0,66-0,95; p = 0,01, para superioridad) (figura 15A). Estas diferencias en la reducción en el objetivo primario se produjo fundamentalmente a expensas de una menor tasa de ictus hemorrágico (HR: 0,51; IC95% 0,35-0,75; p < 0,001). El tratamiento con apixabán demostró una reducción en la mortalidad total en comparación con la warfarina (3,52% por año en el grupo de apixabán y 3,94% por año en aquellos pacientes tratados con warfarina; HR: 0,89; IC95% 0,80-0,99; p = 0,047).

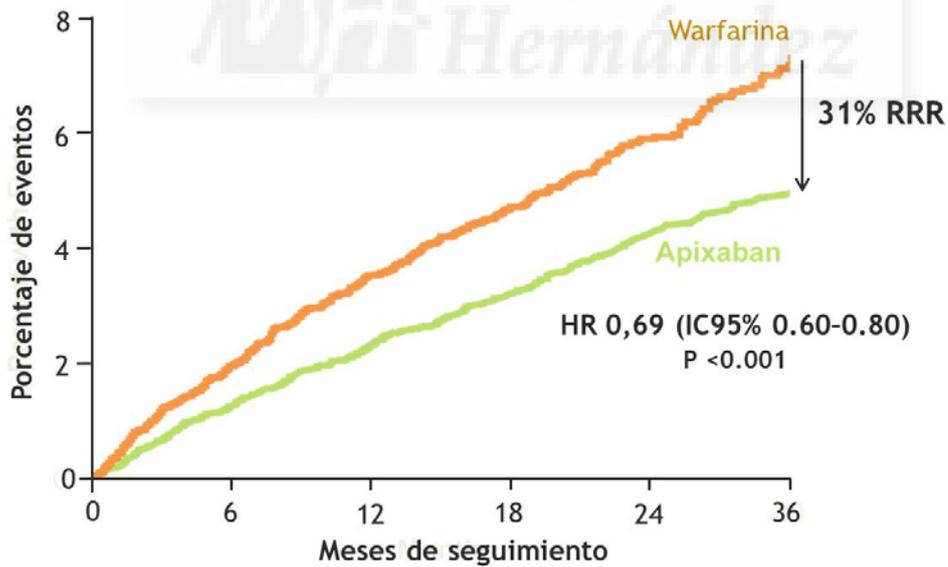
El apixabán también demostró ser superior a la warfarina en cuanto a la reducción del sangrado mayor, con una tasa de 2,13% por año en pacientes tratados con apixabán frente al 3,09% por año en el grupo de warfarina (HR: 0,69; IC95% 0,60-0,80; p < 0,001) (figura 15B). Se produjo una reducción significativa del 58% de hemorragia intracraneal en el grupo de pacientes tratados con apixabán (0,33% vs 0,80%; HR: 0,42, IC95% 0,30-0,58, p < 0,001). Además los pacientes bajo tratamiento del NACO presentaron una reducción significativa de cualquier sangrado, con una reducción absoluta de 7,7% (p<0,001).

Figura 15: Resultados del estudio ARISTOTLE.

15A: Objetivo primario de eficacia, ictus o embolismo sistémico.



15B: Objetivo de seguridad, hemorragia mayor.



1.7.2.2.3 Edoxabán en la prevención de ictus o embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular

Aunque todavía no está comercializado en España, el estudio ENGAGE-AF TIMI-48¹²⁸ comparó la eficacia de edoxabán frente a la warfarina en la reducción de ictus o embolia sistémica. Para ello se reclutaron 21105 pacientes, que fueron randomizados en una escala 1:1:1 a warfarina, alta dosis de edoxabán (E60) o a bajas dosis de edoxabán (E30). En el grupo de alta dosis los pacientes recibieron 60 mg de edoxabán, o la mitad si presentaban un filtrado glomerular < 50 ml/min, un peso < 60 kg o estaban bajo tratamiento con inhibidores potentes de la glicoproteína-P (verapamil o quinidina). En el grupo de baja dosis, los pacientes recibieron 30 mg de edoxabán, o la mitad en aquellos pacientes que presentaban una de las tres anteriores características.

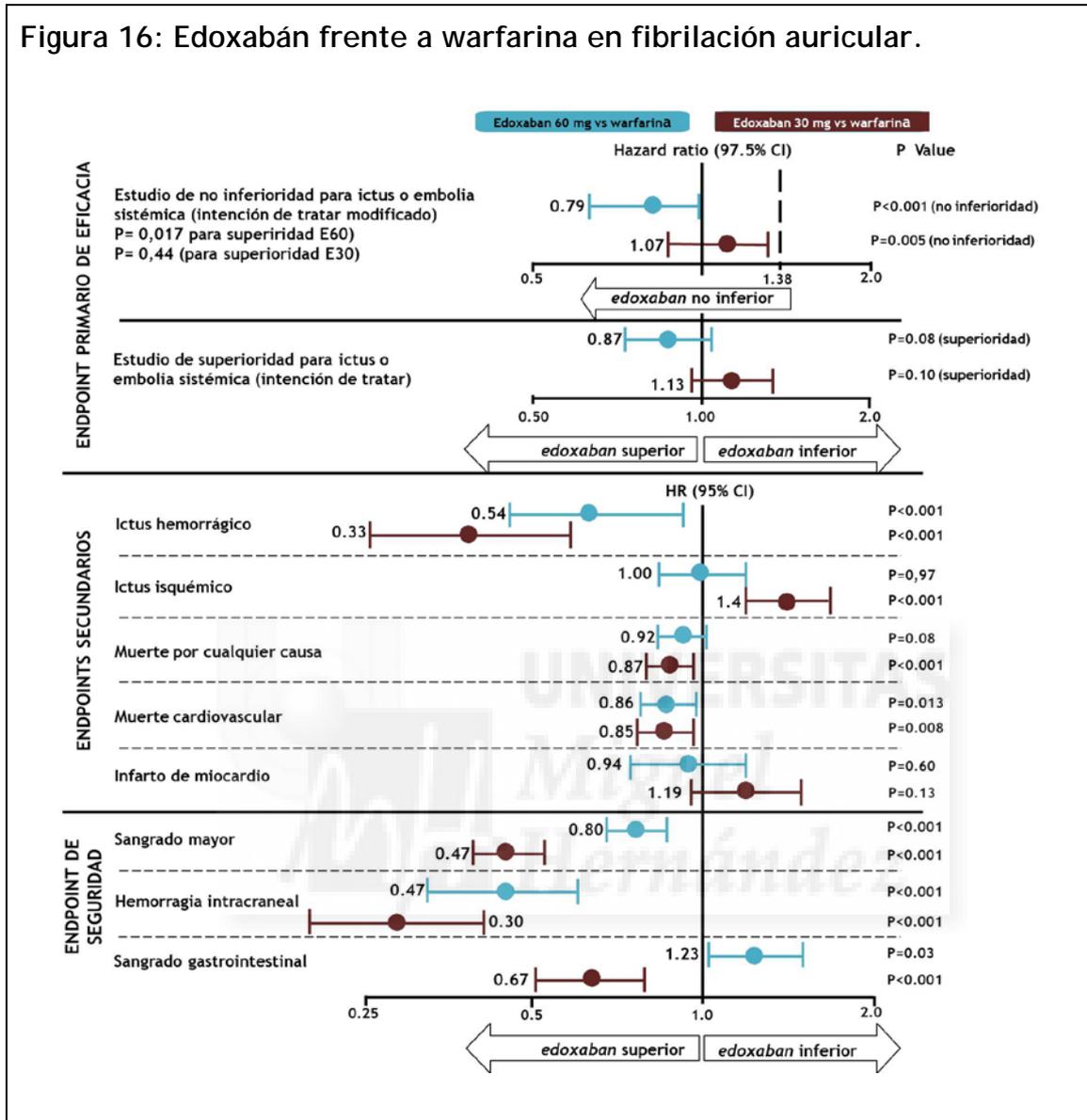
La edad media de la muestra fue de 72 años, siendo el 37,5% mujeres. La mayoría de los pacientes tenían FA persistente o permanente (75%) y la puntuación media en la escala CHADS₂ fue de 2,8±1,0.

En la figura 16 podemos ver los principales resultados de eficacia y seguridad en el estudio ENGAGE-AF. En el análisis de no inferioridad, en el que se incluyó el periodo durante el tratamiento, se observó una tasa anual de ictus o embolia sistémica de 1,5% en el grupo de warfarina, un 1,18% en el grupo de E60 (HR: 0,79; IC97,5% 0,63-0,99; p < 0,001) y un 1,61% en el grupo de E30 (HR: 1,07; IC97,5% 0,87-1,31; p = 0,005). En el análisis preespecificado de eficacia, en el que se

incluyó la totalidad de la duración del estudio el grupo de E30 no demostró superioridad mientras que se observó una tendencia a la significación en el grupo de E60 (HR: 0,87; IC97,5% 0,73-1,04; $p = 0,08$). Ambos grupos de tratamiento mostraron una reducción significativa del ictus hemorrágico, con una reducción del 46% y del 67% en los grupos de E60 y E30, respectivamente, sin embargo el grupo de baja dosis de edoxabán se asoció con un incremento significativo del ictus isquémico (HR: 1,41; IC95% 0,22-0,50; $p < 0,001$).

En cuanto al evento de seguridad, ambos grupos de tratamiento con edoxabán se asociaron a un descenso significativo de sangrado mayor (HR: 0,80; IC95% 0,71-0,91; $p < 0,001$, en el grupo de E60, y HR: 0,47; IC95% 0,41-0,55; $p < 0,001$). En consonancia con el resto de NACOS, el edoxabán se asoció a una reducción significativa de la hemorragia intracraneal y el grupo de E60 también se asoció a un incremento del sangrado gastrointestinal (HR: 1,23; IC95% 1,02-1,50; $p = 0,03$), sin embargo el grupo tratado con E30 se asoció con una menor tasa de sangrado gastrointestinal (HR: 0,67; IC95% 0,53-0,83; $p < 0,001$).

Figura 16: Edoxabán frente a warfarina en fibrilación auricular.



1.7.2.2.4 Análisis coste-efectividad de los nuevos anticoagulantes orales

La FA es un importante problema sanitario, ya que conlleva un elevado coste sanitario. En un estudio en Reino Unido se observó que en 1995 el tratamiento de la FA suponía el 0,6-1,2% del presupuesto del sistema sanitario nacional, mientras que en el año 2000 este coste había aumentado al 0,9-2,4%⁵⁷. Dado que la prevalencia de FA está aumentando progresivamente a lo largo de los años, se espera que estos costes se multipliquen exponencialmente. Además del coste del tratamiento propio de la FA, hay que añadir el coste de sus complicaciones. El ictus está asociado a una importante morbimortalidad y empeoramiento de la calidad de vida^{69, 72}, provocando un importante gasto sanitario tanto por la hospitalización como por la rehabilitación posterior, además de los gastos relacionados con la baja laboral de los pacientes^{130, 131}. Pero también hay que tener en cuenta que el coste del manejo del ictus relacionado con la FA es mayor que otros tipos de ictus, que puede llegar a ser de hasta el 33% más caro¹³⁰. Dado que el coste del tratamiento directo con los NACOs es superior al tratamiento con AVK, incluyendo el coste del control del INR, es necesaria la realización de análisis de coste-eficacia comparando los NACOs y los AVK.

Numerosos estudios han realizado análisis de coste-efectividad de los NACOs en la prevención de ictus y embolia sistémica en pacientes con FA. En un análisis económico comparando las dos dosis de dabigatrán frente a warfarina¹³², se observó que la dosis de D150 fue más coste-efectivo que la dosis de D110 y warfarina, con una ratio de coste-efectividad incremental de 26700€/año de vida

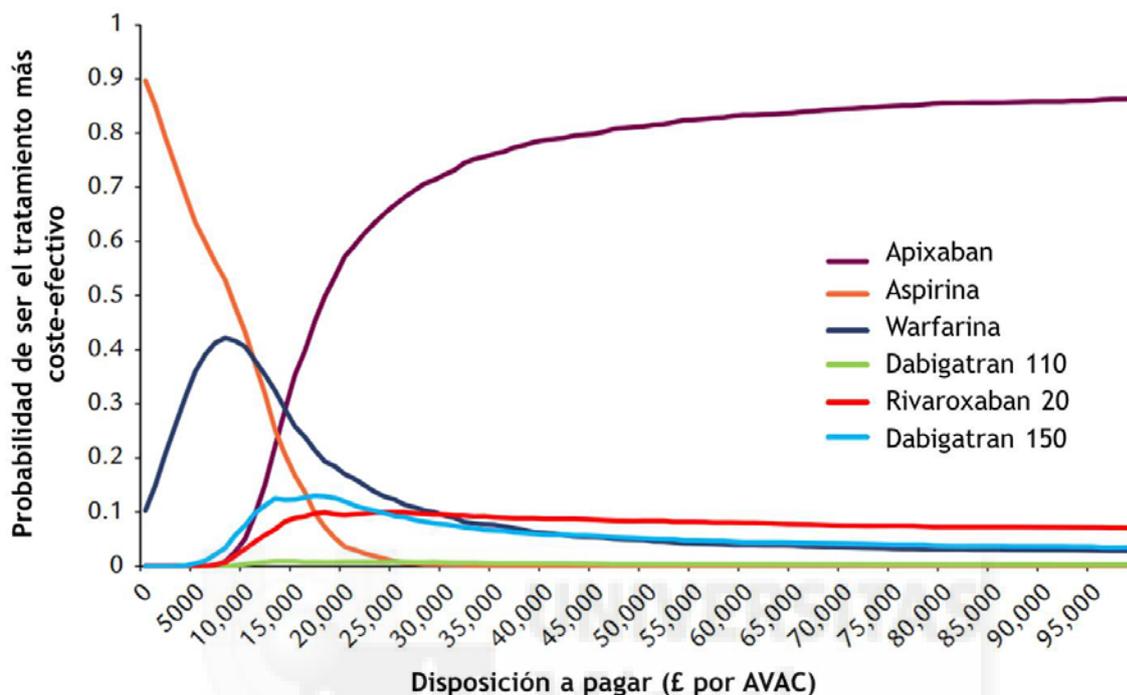
ajustados por calidad (AVAC), y fue más coste-efectivo en paciente con mayor riesgo tromboembólico ($CHADS_2 \geq 3$), sin embargo en centros con un buen control del INR, el D150 no fue coste-efectivo en comparación con warfarina. En este sentido numerosos estudios han demostrado que el dabigatrán es una alternativa coste-efectiva a la warfarina, tanto en pacientes $>$ como $<$ de 75 años¹³³, en aquellos con antecedentes de ictus o AIT previo¹³⁴, y en diferentes países, tanto americanos¹³² como europeos¹³⁵⁻¹³⁷. En España¹³⁷ se realizó un análisis comparando el dabigatrán en pacientes con FA en una cohorte ficticia de 10000 pacientes, dentro de 2 escenarios clínicos, uno en el que el 100% de los pacientes fue tratado con AVK y el otro en el que el 60% se trató con AVK, un 30% con AAS y el 10% restante sin tratamiento antitrombótico. El dabigatrán demostró una reducción de eventos clínicos en ambos escenarios, con una ganancia en calidad y cantidad de vida. La ratio de coste-efectividad incremental para el dabigatrán fue de 17581€/AVAC en el escenario 1 y de 14118€/AVAC en el segundo escenario. Al incorporar en el análisis los costes sociales del tratamiento, se comprobó que el dabigatrán fue la estrategia más efectiva y menos costosa en ambos grupos de tratamiento. Sin embargo en un análisis en el que se comparó el dabigatrán frente a un tratamiento con AVK guiado por análisis genotípico¹³⁸, en una cohorte hipotética de pacientes de 65 años con un $CHADS_2 = 2$, el D150 mostró un incremento en los AVAC que el AVK, pero a un mayor coste, con una razón de coste-efectividad incremental de $> 50000\$/AVAC$, por lo que la estrategia de tratamiento con AVK guiado por genotipo podría ser más coste-efectivo que el

dabigatrán. En este mismo sentido Janzic¹³⁹ demostró que el análisis de coste-efectividad de los NACOs es muy sensible al control del INR, de forma que en pacientes con mal control, los NACOs son la opción más coste-efectividad, mientras que en situaciones de buen control (con un TTR > 70%), el análisis no es tan beneficioso para los NACOs.

Al igual que dabigatrán, rivaroxaban¹⁴⁰⁻¹⁴², apixaban^{140, 143, 144} y edoxaban^{145, 146} también han demostrado ser coste-efectivos para la prevención de ictus en FA. En un estudio llevado a cabo en Alemania¹⁴⁵, en el que se analizó la coste-efectividad del edoxabán, basado en una cohorte hipotética de sujetos de 65 años con un factor de riesgo de ictus en la escala CHADS₂, se observó una ganancia de AVAC de 0,17 y 0,21 para la dosis de E30 y de E60, respectivamente, con una ratio de coste-efectividad incremental de 50000€ y 68000€ por AVAC, lo que sugiere que el edoxabán es un tratamiento coste-efectivo. Los autores comentan que estos resultados fueron similares a los obtenidos con apixabán y superiores al resto de los NACOs. Además también se han realizado estudios de coste-efectividad comparando los NACOs entre sí y con AVK o AAS¹⁴⁷⁻¹⁵¹. Kansal et al¹⁴⁷ compararon el coste y efectividad entre dabigatrán y rivaroxabán y observaron que el tratamiento con dabigatrán se asoció a una reducción de los gastos por problemas agudos y en el seguimiento a largo plazo por paciente (52314\$ frente a 53638\$ con rivaroxabán). En el análisis de probabilidad se observó que dabigatrán presentaba una mayor probabilidad de ser coste-efectivo en comparación con rivaroxabán, con 93% de las simulaciones para un umbral de 20000€ por AVAC. Wisloff¹⁴⁹ demostró

que el tratamiento secuencial con dabigatrán (dosis de 150 mg hasta los 80 años y después cambio a dosis de 110 mg) fue coste-efectivo en pacientes de alto riesgo en comparación con el resto de NACOs, sin embargo en pacientes de riesgo moderado fue el tratamiento con apixabán el que resultó ser más coste-efectivo. Cuando se realizó una simulación realizando el cambio de dabigatrán a los 75 años, en vez de a los 80 años, apixabán también resultó ser más coste-efectivo. Lip¹⁵⁰ comparó el tratamiento con dabigatrán, rivaroxabán y apixabán. En una cohorte ficticia de 10000 sujetos, el tratamiento con apixabán se asoció a una reducción de ictus, sangrado mayor y muerte, comparando con D150 y rivaroxabán, pero produjo un mayor número de sangrados comparando con D110. Los ratios de coste-efectividad incrementales comparando con apixabán fueron de 4497 £ para D110, 9611 £ para D150 y 5305 £ para rivaroxabán. En el tratamiento probabilístico para un umbral aceptado de 20000 £ / AVAC, se observó que apixabán era más coste-efectivo que el resto de NACOs, con un 98% de probabilidades frente a D110, un 83% frente a D150 y un 85% frente a rivaroxabán (figura 17).

Figura 17: Análisis de probabilidad de ser más coste-efectivo.



El tratamiento con apixabán fue con más probabilidad coste-efectivo para umbrales más altos.

1.7.2.2 VALORACIÓN DEL RIESGO HEMORRÁGICO EN PACIENTES CON FIBRILACIÓN AURICULAR

Como hemos visto anteriormente el tratamiento anticoagulante es muy eficaz en la reducción de ictus o embolismo en pacientes con FA, sin embargo uno de los principales inconvenientes es el riesgo hemorrágico asociado al tratamiento. Aunque se ha visto que el beneficio clínico neto de la reducción de ictus supera con creces el riesgo hemorrágico¹⁵² y se ha demostrado que los eventos de sangrado son entre 5 y 8 veces menos frecuentes que los eventos tromboembólicos¹⁵³, se ha

observado que el riesgo de sangrado y la edad se han relacionado con una menor indicación de anticoagulación oral, lo que explica parcialmente el escaso uso de los anticoagulantes¹⁵⁴.

Los factores más importantes que influyen en el riesgo de sangrado son la intensidad de anticoagulación, la modalidad del manejo y las características de los pacientes.

Edad

La edad es uno de los factores de riesgo de sangrado más importantes. Se ha observado que los pacientes mayores duplican el riesgo de sangrado¹⁵⁵. En el estudio AFFIRM se observó que el riesgo de sangrado aumentaba aproximadamente en un 5% por año de vida¹⁵⁶.

Numerosos estudios han observado un escaso uso de los anticoagulantes en pacientes de mayor edad¹⁵⁷⁻¹⁵⁹. Además, las caídas en personas mayores se han propuesto como un factor de riesgo de hemorragia y una de las causas de no anticoagulación¹⁶⁰, pero parece que se ha sobreestimado como factor de riesgo hemorrágico, ya que un estudio demuestra que un paciente con FA necesitaría caerse 295 veces en un año para que el riesgo de hemorragia intracraneal fuese superior al riesgo de ictus¹⁶¹.

Control del INR

La intensidad en el tratamiento anticoagulante es el factor de riesgo más importante. En pacientes tratados con warfarina se observó que un INR entre 3,5 - 3,9 presentaba una probabilidad de sangrado 4,6 veces superior que con un INR entre 2,0 - 3,0¹⁶², además se ha visto que el riesgo de hemorragia intracraneal aumentaba por 2 por cada unidad de incremento en el INR¹⁶³.

No solo influye una medida individual del INR, sino que los pacientes con peor control, aquellos que presentan un TTR < 60% presentaron una tasa de sangrado de 3,85%/año frente a los pacientes con un TTR > 75%¹⁶⁴.

Factores genéticos

Se han documentado algunas alteraciones genéticas asociadas a un metabolismo más lento de los AVK y un mayor riesgo de sangrado, como polimorfismos del citocromo P450 (gen *CYP2C9SNP*) o variantes de la vitamina K epóxido reductasa (gen *VKORC1*), aunque pueden llegar a explicar hasta el 50% de los controles irregulares de los pacientes, su uso rutinario no está claramente indicado^{165, 166}.

Medicación concomitante

Un metaanálisis que incluyó casi 6000 pacientes encontró un riesgo de sangrado mayor cuando un paciente era tratado con un AVK y AAS de 2,5 (intervalo de

confianza 95% 1,7 - 3,7)¹⁶⁷. Además la combinación de AVK con AAS o clopidogrel se ha asociado con un alto riesgo de hemorragia digestiva alta¹⁶⁸.

En esta misma línea, la combinación de AVK con antiinflamatorios no esteroideos se ha asociado a un incremento del riesgo de hemorragia gastrointestinal¹⁶⁹, con un incremento del 11 veces el riesgo de hospitalización por hemorragia digestiva en comparación con la población general¹⁷⁰.

Historia de sangrado

La historia de sangrado previo se ha asociado a un incremento significativo del riesgo de resangrado. Una cohorte nacional sueca incluyó 182678 pacientes con FA de los cuales 90490 nunca habían usado anticoagulantes. En estos pacientes se observó que aquellos que habían presentado una hemorragia mayor previa tenían un mayor riesgo de presentar un nuevo episodio de sangrado (HR: 2,44, IC95% 2,23 - 2,67) o de hemorragia intracraneal (HR: 3,10; IC95% 2,64 - 3,66)¹⁷¹. En la cohorte de Euro Heart Survey en el que se analizaron 3978 pacientes, se observó que los pacientes que habían presentado un episodio de sangrado previo tenían una probabilidad de tener un nuevo episodio de sangrado 7 veces superior (17% frente a 2%; OR: 7,51, IC95% 3 - 18,78)⁷⁸.

En el estudio ATRIA también se observó que los pacientes con anemia presentaban un alto riesgo de sangrado mayor (OR: 4,2, IC95% 3,4 - 5,3, $p < 0,001$)¹⁷².

Otros factores de riesgo

Otros factores que han demostrado un aumento del riesgo de sangrado en pacientes con FA son los antecedentes de ictus previo, que se asocia a riesgo de hemorragia intracraneal, la hipertensión arterial mal controlada o la insuficiencia renal y hepática¹⁷³⁻¹⁷⁵. En el estudio AFFIRM se observó que los pacientes con insuficiencia renal o hepática presentaban un riesgo casi del doble de sangrado mayor (HR: 1,93; IC95% 1,27 - 2,93), además en este estudio se observó que los pacientes con insuficiencia cardíaca y diabetes mellitus también presentaban un mayor riesgo de sangrado¹⁵⁶.

Escalas de riesgo de sangrado en pacientes con fibrilación auricular

Se han propuesto varias escalas de riesgo, de las cuales 3 han sido realizadas en pacientes con FA: HEMORR₂HAGES¹⁶⁰, HAS-BLED¹⁷⁶ y ATRIA¹⁷² (tabla 13).

Estas escalas han sido validadas en numerosas publicaciones. En el estudio AMADEUS, se randomizaron a los pacientes con FA a recibir el anticoagulante SR34006 frente a warfarina o acenocumarol. Se realizó un análisis en el subgrupo de los pacientes randomizados a AVK para comparar la capacidad predictiva de las escalas de riesgo de hemorragia HEMORR₂HAGES, HAS-BLED y ATRIA. Se observó que las tres escalas presentaron una capacidad predictiva moderada, ya que el estadístico C del modelo, expresado por el área bajo la curva fue de 0,55 para HEMORR₂HAGES, 0,60 para HAS-BLED y 0,50 para ATRIA en cuanto a la predicción

de cualquier sangrado significativo, y de 0,60, 0,65 y 0,61 respectivamente para sangrado mayor. La escala HAS-BLED presentó una mayor capacidad predictiva de cualquier sangrado clínicamente relevante en comparación con las otras dos escalas, además la escala HAS-BLED fue la única que demostró una capacidad significativa de predicción de hemorragia intracraneal¹⁷⁷. En otra cohorte de la vida real en la que se incluyeron 937 pacientes seguidos durante una mediana de 952 días, se compararon la predicción de las escalas HAS-BLED y ATRIA¹⁷⁸. No se observaron diferencias significativas entre ambas escalas consideradas como variables cuantitativas (estadístico C: 0,71 frente a 0,68, $p = 0,356$), pero la escala HAS-BLED fue superior como escala dicotómica (estadístico C 0,68 frente a 0,59, $p = 0,035$). En un metaanálisis reciente en el que se incluyeron 6 estudios comparando las tres escalas de predicción de riesgo hemorrágico y se valoró su sensibilidad y especificidad, se observó que ninguna de las tres tenían una adecuada sensibilidad, pero la escala HAS-BLED tenía una mayor sensibilidad que ATRIA y HEMORR₂HAGES, así como una mayor facilidad en su aplicación, por lo que recomiendan su uso para la evaluación del riesgo hemorrágico en pacientes con FA¹⁷⁹.

Las guías de práctica clínica²² recomiendan el uso de la escala de HAS-BLED para la valoración del riesgo hemorrágico y se consideran pacientes de alto riesgo aquellos con una puntuación ≥ 3 . Aunque en pacientes de alto riesgo no se contraindica la anticoagulación, sí que se recomienda la realización de un seguimiento más estrecho y tomar mayores precauciones en este grupo de pacientes.

Tabla 13: Resumen de las principales escalas de riesgo de sangrado en pacientes con fibrilación auricular.

	VARIABLES EN LA ESCALA	PUNTUACIÓN	CLASIFICACIÓN	INCIDENCIA
HEMORR₂AGES¹⁶⁰	Enfermedad renal o hepática	1	Riesgo bajo: 0-1 puntos	2,1%
	Abuso de alcohol	1		
	Cáncer	1		
	Edad > 75 años	1	Riesgo Moderado: 2-3 puntos	5,0%
	Plaquetopenia	1		
	Sangrado previo	2		
	PA incontrolada	1		
	Anemia	1	Riesgo alto: ≥ 4 puntos	8,8%
	Factores genéticos	1		
	Excesivo riesgo de caídas	1		
Ictus/AIT previos	1			
HAS-BLED¹⁷⁶	Hipertensión > 160 mmHg	1	Riesgo bajo: 0-1 puntos	1,1%
	Disfunción renal y/o hepática	1 + 1		
	Ictus previo	1	Riesgo Moderado: 2 puntos	1,9%
	Historia de sangrado	1		
	INR lábil	1		
	Edad > 65 años	1	Riesgo alto: ≥ 3 puntos	4,9%
	Uso concomitante de fármacos (AAS o AINEs) y/o alcohol	1 + 1		
ATRIA¹⁷²	Anemia	3	Riesgo bajo: 0-1 puntos	1,1%
	Disfunción renal severa (FG < 30 ml/min o diálisis)	3		
	Edad ≥ 75 años	2	Riesgo Moderado: 2 puntos	1,9%
	Hipertensión arterial	1		
	Sangrado previo	1	Riesgo alto: ≥ 3 puntos	4,9%

1.7.2.3 SITUACIÓN DE LOS NUEVOS ANTICOAGULANTES EN ESPAÑA

En España hay poca experiencia con el uso de los NACOs y hay pocos datos en la literatura. El dabigatrán fue aprobado en agosto de 2011, el rivaroxabán en enero de 2012 y en apixabán en septiembre de 2012. Todavía no se ha autorizado la comercialización del edoxabán en España. Por este motivo hay poca experiencia en el uso de estos nuevos anticoagulantes. En la tabla 12 vemos las indicaciones aprobadas en España.

Tabla 12: Indicaciones de los NACOS en fibrilación auricular en España.			
	DABIGATRAN	RIVAROXABAN	APIXABAN
Nombre comercial	PRADAXA®	XARELTO®	ELIQUIS®
Indicaciones	Prevención de ictus o embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular, con al menos un factor de riesgo.		
Factores de riesgo	<ul style="list-style-type: none"> - Ictus o AIT previo - ICC con CF \geq 2 de la NYHA - Edad \geq 75 a - Diabetes - HTA 	<ul style="list-style-type: none"> - ICC - HTA - DM - \geq 75 años - Ictus o AIT previo 	
Posología	<ul style="list-style-type: none"> - 150 mg BID - 110 mg BID si: <ul style="list-style-type: none"> • Edad \geq 80 años. • Inhibidores potentes de gpP (verapamil) • FG 30-49 ml/min • Edad 75-79 y riesgo hemorrágico alto (peso < 50 kg, antiagregantes o AINES). 	<ul style="list-style-type: none"> - 20 mg OD - 15 mg OD: <ul style="list-style-type: none"> • IR moderada (30-49 ml/min) o grave (15-29 mg/min). 	<ul style="list-style-type: none"> - 5 mg BID - 2,5 mg BID si: <ul style="list-style-type: none"> • 2 de las 3: peso \leq 60 kg, \geq 80 años o creatinina 1,5 mg/ml • IR grave 15-29 mg/min

En el estudio REACT-AF, una cohorte europea, multinacional y multicéntrica en el que se incluyeron entre mayo de 2010 y abril de 2012 a los pacientes con FANV, finalizando el seguimiento en octubre de 2012. En la cohorte original se incluyeron un total de 85423 pacientes, de los cuales 12514 se incluyeron en España¹⁸⁰. El 60,1% de los pacientes estaban en tratamiento con AVK, 30,9% con tratamiento antiplaquetario y únicamente el 1,3% (157 pacientes) estaban bajo tratamiento con NACOs. El 7,7% restante no tomaban tratamiento antitrombótico. Los pacientes con NACOs eran más jóvenes que los pacientes con AVK (73,8 años frente a 76,5%, $p < 0,001$) y presentaban una puntuación en la escala de CHA₂DS₂-VASc superior (3,3 (1,5) frente a 2,9 (1,5) en pacientes con AVK y 2,8 (1,5) en pacientes en tratamiento antiplaquetario). El 87,3% de los pacientes tratados con NACOs presentaban una puntuación ≥ 2 , en comparación con el 82,8% de los pacientes tratados con AVK y el 79,1% tratados con agentes antiplaquetarios.

Aunque en España hay actualmente más de ___ pacientes tratados con NACOs, hay muy poca información de las características clínicas de los pacientes y de su indicación, por tanto se necesitan más estudios para conocer la situación de la anticoagulación oral en pacientes con FANV en España.

1.8 ESTUDIO FANTASIIA

El estudio FANTASIIA (Fibrilación Auricular: influencia del Nivel y Tipo de Anticoagulación Sobre la Incidencia de Ictus y Accidentes hemorrágicos) es un estudio nacional, multicéntrico, observacional, con seguimiento prospectivo de 3 años, de casos consecutivos, en pacientes con fibrilación auricular no valvular (FANV) bajo tratamiento con anticoagulantes orales desde al menos 6 meses previos a su inclusión en el estudio. En la visita inicial de inclusión se recogieron datos clínicos y analíticos de los pacientes (tabla 13). Posteriormente se realizarán 3 visitas de seguimiento, al año, 2 y 3 años. El estudio se realizó en condiciones de práctica clínica habitual, sin ningún procedimiento ni intervención adicionales a la práctica clínica habitual.

Tabla 13: Variables recogidas en la visita basal del estudio FANTASIIA.	
VARIABLES DEMOGRÁFICAS	
Fecha de nacimiento	Edad
Sexo	Hombre o Mujer
Situación laboral	Empleado, desempleado, jubilado, incapacidad, ama de casa
Situación social	Vive solo, vive en pareja, vive con otros familiares, institucionalizado
Nivel de educación	No sabe leer ni escribir, educación primaria, educación secundaria, formación profesional, universitario
COMORBILDADES Y FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR	
Hipertensión arterial	Cuando tenga recogida en la historia clínica varias cifras de presión arterial 140/90 mmHg, o cuando esté en tratamiento con fármacos antihipertensivos

Tratamiento anticoagulante en España: estudio FANTASIIA

Dislipemia	Sí o No
Diabetes mellitus	No, Tipo 1 o tipo 2 Se definió diabetes mellitus: pacientes que estén recibiendo tratamiento con antidiabéticos orales y/o insulina, o en pacientes que aunque no estén en tratamiento farmacológico cumplan los criterios de la American Diabetes Association 2004 que define como diabéticos a los pacientes con glucemia en ayunas ≥ 126 mg/dl en dos ocasiones y/o a las dos horas de una sobrecarga oral de 75 gramos de glucosa a ≥ 200 mg/dl
Tabaquismo	Nunca fumador, fumador activo, exfumador < 1 año, exfumador > 1 año
EPOC o SAOS	Sí o No Se consideró EPOC en pacientes en los que se disponga de un informe neumológico en el que conste este diagnóstico o se disponga de una espirometría en la que los valores de FEV1 sean < 80% del valor de referencia y la relación FEV1/FCV < 70%
Insuficiencia renal	Sí o No Se definió IR como tasa de filtrado glomerular < 60 ml/min
Diálisis	Sí o No
Disfunción hepática	Sí o No Se consideró disfunción hepática cuando había una elevación de las transaminasas > 3 veces el límite superior de la normalidad
Cáncer	Sí o No
Arteriopatía periférica	Aórtica o de miembros inferiores
ACV previo	No, isquémico, hemorrágico o AIT Número de ACV previos
Embolismo no cerebral previo	Sí o No
¿Tomaba ACO cuando sufrió ACV o embolismo?	Sí o No
Disfunción tiroidea	No, hipertiroidismo, hipotiroidismo
Abuso de alcohol o drogas	No, alcohol, drogas, ambos
ANTECEDENTES CARDIOLÓGICOS DISTINTOS A LA FA	
Cardiopatía previa	Sí o No
Insuficiencia cardíaca	No, FE conservada (> 45%) o FE deprimida (<45%)
Enfermedad coronaria	No, Síndrome coronario previo (SCASEST o SCACEST), revascularización coronaria previa (quirúrgica o percutánea) o portador de stents coronarios
Otras miocardiopatías	Miocardiopatía dilatada o FEVI <45%, miocardiopatía hipertrófica, miocardiopatía restrictiva, enfermedad pericárdica crónica, cardiopatía congénita, valvulopatía

Tratamiento anticoagulante en España: estudio FANTASIIA

	aórtica, hipertrofia VI por HTA, otra cardiopatía estructural	
Taquiarritmias previas	No, Sí (flutter auricular, TPSV, TV o FV)	
Bradiarritmias previas	No, Sí (Disfunción sinusal, Bloqueo AV de 1º grado, BAV de 2º o 3º grado)	
Ablación previa	No, para FA, para otra taquiarritmia	
Marcapasos	No, ventricular, bicameral	
Resincronizador	No, solo DAI, solo TRC, ambos	
ANTECEDENTES HEMORRÁGICOS 6 MESES PREVIOS		
Sangrados mayores previos	<p>No, Sí Nº de sangrados previos Localización del sangrado (intracraneal, hematuria, epistaxis, articular-muscular, digestivo, gingival, hemoptisis, conjuntival, otro) Se precisó transfusión (Sí o No) Se precisó cirugía (Sí o No) Fármacos prohemorrágicos cuando se produjo el sangrado (ACO, AAS+ACO, Otro antiagregante+ACO, doble antiagregación+ACO) Tipo de ACO antes del sangrado: AVK, dabigatrán, apixabán, rivaroxabán Si AVK, indicar INR durante el sangrado</p> <p>Se consideró sangrado mayor: Hemorragia mortal; o hemorragia sintomática en un órgano o área crítica (intracraneal, intraespinal, intraocular, retroperitoneal, intraarticular, pericárdica o intramuscular con síndrome compartimental); o sangrado que produzca descenso de la hemoglobina sérica de 2 o más g/dl, o precise trasfusión sanguínea de 2 o más unidades.</p>	
DATOS RELACIONADOS CON LA FIBRILACIÓN AURICULAR		
Fecha diagnóstico	Año	
Síntoma inicial	Ninguno, palpitaciones, dolor torácico, mareo o síncope, disnea, ictus o embolia	
Tipo de FA	Paroxística, persistente, persistente de larga duración, permanente	
Cardioversión eléctrica	Cardioversión farmacológica	Ablación previa (para FA u otra arritmia)
Estrategia de control en la visita basal: Ritmo o Frecuencia		
Cierre de orejuela previo	Sí o No	
Diagnóstico inicial por	Cardiólogo, Internista, Neurólogo, Atención Primaria, Otro	
Se realizó estudio cardiológico: Sí o No		
Seguimiento rutinario por	Cardiólogo, M. Interna o exclusivo por Atención Primaria	
Clase funcional de la EHRA	I, II, III, IV	

Tratamiento anticoagulante en España: estudio FANTASIA

Escala CHADS ₂	Escala CHA ₂ DS ₂ -VASC	Escala HASBLED
EXPLORACIÓN Y PRUEBAS DIAGNÓSTICAS EN LA VISITA INICIAL		
Tensión arterial sistólica (mmHg)	Tensión arterial diastólica (mmHg)	Frecuencia cardíaca (lpm)
Peso (kg)	Talla (cm)	IMC
Ritmo ECG: Sinusal, fibrilación auricular, marcapasos, otro		
Trastorno de la conducción en el ECG: No, bloqueo AV, bloqueo rama derecha, bloqueo rama izquierda		
FEVI (%) (6 meses previos)	Hipertrofia VI en ecocardiograma	
Hemoglobina (g/dl)	Creatinina sérica (mg/dl)	Filtrado Glomerular (ml/min)
Colesterol total (mg/dl)	Triglicéridos (mg/dl)	HDL (mg/dl)
Glucemia basal (mg/dl)	Hb1Ac (%)	
TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO EN LA VISITA DE INCLUSIÓN		
Diuréticos	Antialdosterónicos	IECAS
ARA2	Estatinas	
Antiagregantes: No, AAS o triflusal, Clopidogrel, Plasugrel, Ticagrelor, Doble antiagregación.		
Tratamiento anticoagulante: antivitamina K o nuevo anticoagulante oral		
Fármaco anticoagulante concreto: Acenocumarol, Warfarina, Dabigatrán 110, Dabigatrán 150, Apixabán 5, Apixabán 2,5, Rivaroxabán 20, Rivaroxabán 15.		
Betabloqueantes	Digoxina	Calcioantagonistas
Antiarrítmicos: No, flecainida, propafenona, amiodarona, dronedarona, sotalol		
VALOR DEL INR EN LOS 6 MESES PREVIOS		
Mes 1	Mes 2	Mes 3
Mes 4	Mes 5	Mes 6

Se incluyeron pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de FANV en el momento de la inclusión, que estuvieran recibiendo anticoagulantes orales al menos en los 6 meses previos a la inclusión, y que hubiesen firmado su

consentimiento informado. La inclusión fue realizada en consultas ambulatorias de cardiología, medicina interna y atención primaria, de forma que el 50% de los pacientes fueron reclutados en consultas de cardiología y el otro 50% en consultas de medicina interna o atención primaria.

Se incluyeron pacientes con cualquier tipo de fibrilación auricular (permanente, persistente, paroxística, primer episodio, etc.). Se define FANV la existencia de dicha arritmia en ausencia de una prótesis valvular, estenosis mitral reumática de cualquier grado, o insuficiencia mitral significativa (grado moderado o severo). Cada investigador incluyó los primeros 20 pacientes que cumplieren los criterios de inclusión y no tuvieran ninguno de los de exclusión (tabla 14). De esos 20, se incluyeron en el estudio los 4 primeros que estuviesen recibiendo un nuevo anticoagulante oral, y los 16 primeros que estuviesen recibiendo un fármaco antivitaminas K.

Tabla 14: criterios de inclusión y exclusión en el estudio FANTASIIA.

Criterios de inclusión

1. Pacientes mujeres o varones con edad igual o superior a 18 años.
2. Diagnóstico de fibrilación auricular no valvular (diagnosticada con arreglo a los criterios arriba descritos).
3. Toma de anticoagulantes orales durante al menos 6 meses previos a la inclusión.
4. Que se otorgue el consentimiento informado por escrito.

Criterios de exclusión

1. Edad menor de 18 años.
2. Cualquier tipo de trastorno que altere su capacidad para otorgar el consentimiento informado por escrito.
3. Participación en el momento de la posible inclusión en un ensayo clínico.
4. Prótesis valvular cardíaca o lesión valvular de grado moderado o severo.
5. Pacientes hospitalizados en ese momento.
6. Negativa para otorgar el consentimiento informado.

1.8.1 OBJETIVOS DEL ESTUDIO

Los objetivos de los estudios fueron:

- Describir las características basales de los pacientes tratados con AVK o NACOs, y los factores asociados al uso de uno u otro anticoagulante.
- Describir la prevalencia de mal control de AVK y valorar los factores asociados al control.

1.8.2 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizaron dos comparaciones principales:

- a.- Grupo tratado con fármacos antivitamina K frente a grupo tratado con nuevos anticoagulantes.

b.- Dentro de los pacientes tratados con fármacos antivitamina K, comparación entre aquellos con buen nivel de anticoagulación frente al grupo con mal nivel de anticoagulación.

Las variables cuantitativas se describen mediante la media y desviación estándar o mediana y rango intercuartílico en función de si siguen o no una distribución normal. Las variables cualitativas se presentan como porcentaje. Para las comparaciones entre grupos se utilizó el test t-student en el caso de variables continuas y chi-cuadrado en el caso de variables cualitativas. Se empleó un método de regresión logística para construir un modelo de variables relacionadas con la pertenencia al grupo de anticoagulantes tradicionales o nuevos anticoagulantes, incluyendo las variables con relevancia clínica reconocida sobre el tema a estudio y aquellas con un valor de $p < 0,1$ en el estudio univariado. La regresión logística se realizó mediante un test condicional hacia atrás. Los resultados se presentan como odds ratio (OR) con el intervalo de confianza al 95% (IC95%). Se consideró un valor de $p < 0.05$ como significación estadística del modelo. Todos los análisis se realizaron usando el programa SPSS 13,0.

2. RESUMEN GLOBAL DE LAS PUBLICACIONES PRESENTADAS

Mt Hernández

2.1. RESULTADOS

2.1.1 CARACTERÍSTICAS BASALES

En el estudio FANTASIIA se incluyeron un total de 1318 pacientes, con una edad media de 73,8 (9,4) años y el 42,5% de los sujetos eran mujeres. La tensión arterial sistólica y diastólica medias fue de 132,5 (18,9) / 76,2 (11,6) mmHg y la frecuencia cardíaca media fue de 72,5 (15) lpm. El IMC medio fue de 29,0 (4,8) kg/m².

El 81% de los pacientes eran hipertensos, el 54% tenían antecedentes de dislipemia, el 29% eran diabéticos y sólo el 5% de los sujetos de la muestra eran fumadores activos. El 48% de los pacientes tenían antecedentes de cardiopatía previa: el 28% insuficiencia cardíaca (más de la mitad con FEVI conservada) y un 18% tenían enfermedad coronaria. En cuanto a otras comorbilidades, un 17% de los pacientes tenía EPOC o SAOS, un 16% tenían un ACV previo y el 19% tenían insuficiencia renal.

El 77% de los pacientes (994) estaban bajo tratamiento con AVK y el 23% restante (324 pacientes) con NACOs, la mayoría tomaban dabigatrán (57%), el 38% rivaroxabán y el 5% restante estaban tomando apixabán. La media (DE) de la puntuación en las escalas CHADS, CHA₂DS₂-VASc y HAS-BLED fue de 2,22 (0,6), 3,64 (0,9) y 1,93 (0,5), respectivamente, y la mediana (rango intercuartílico) de 2 (2), 4 (2) y 2 (2), respectivamente.

La mitad de los pacientes (50%) tenían FA permanente, el 28% paroxística y el resto FA persistente. Más del 90% de los pacientes estaba en clase funcional I o II de la

ERHA (el 41% en clase I y el 51% en clase II), el 7,3% se encontraban en clase III y el 0,5% en clase funcional IV.

Respecto al tratamiento médico, el 62% de los pacientes tomaban diuréticos, el 72% IECAs o ARA2, el 56,3% estaban tomando estatinas, el 14,5% tomaban antagonistas del calcio dihidropiridínicos y el 10,7% no dihidropiridínicos. El 60,2% estaban bajo tratamiento con betabloqueantes y el 19% con digoxina. El 24,7% de los sujetos tomaban un fármaco antiarrítmico, principalmente amiodarona o flecainida.

De los pacientes que estaban en tratamiento con AVK, se observó un TTR medio de 63,8 (23,8) medido por el método directo y de 60,3 (24,5) por el método de Rosendaal¹⁸¹, de forma que el 54,3% de los pacientes tenían un TTR inferior al 65%.

En la **tabla 15** observamos las características basales de la muestra, estratificando por tipo de tratamiento anticoagulante y los pacientes que están tomando AVK, por según tengan un TTR mayor o menor del 65%.

Tratamiento anticoagulante en España: estudio FANTASIIA

Tabla 15: características basales de los pacientes del estudio FANTASIIA.						
Variable	NACOs (n = 296)	AVK (n = 994)	P	TTR<65% (n=515)	TTR ≥ 65% (n=433)	p
Edad	72,7	74	0,03	73,7	74,3	0,34
Mujeres (%)	44	42	0,56	42,3	44,3	0,53
Estudios Universitarios	12	6	<0,001	3,9	7,8	< 0,001
Creatinina (mg/dl)	1,1	0,98	0,02	1,1	1,06	0,33
Filtrado glomerular (ml/min)	65,8	71,5	<0,001	65,7	65,2	0,70
Hipertensión (%)	80	81,3	0,53	83,7	78,5	0,04
Dislipemia (%)	50	55	0,13	53,4	56,6	0,33
Diabetes mellitus (%)	25	31,1	0,06	34,4	27,2	0,02
Hábito tabáquico			0,42			
No fumador (%)	61	62		61,4	62,8	0,06
Fumador activo	4	4		5,6	3	0,06
Exfumador	32	33,3		32,3	34,2	0,76
EPOC (%)	17	16,7	0,93	17,1	16,2	0,70
Insuficiencia renal (%)	12	21,1	<0,001	22,5	19,4	0,24
Insuficiencia hepática	0,3	1,2	0,19	0,58	1,8	0,09
Cáncer (%)	4	9,3	0,01	10,5	7,8	0,17
Enfermedad arterial periférica (%)	6	7	0,87	7,7	6	0,29
Enfermedad cerebrovascular						
No ECV	80	85	0,06	84,8	85,2	
Isquémica	11	9,9		9,5	10,4	0,70
AIT	5	4,3		4,8	3,7	0,40
Hemorrágico	2	0,7		0,8	0,7	0,88
Embolismo sistémico (%)	3	2,2	0,26	2,5	1,8	0,48
Sangrado mayor (%)	6	2,5	<0,001	3,3	1,62	0,11
Cardiopatía previa (%)	40	50	0,004			
Insuficiencia cardíaca (%)	21	31,7	0,01	34,4	28,6	0,06
Enfermedad coronaria (%)	14	20,2	0,03	20,8	19,6	0,66
Hipertrofia ventricular izquierda (%)	13	17	0,20	16,7	17,8	0,66
Bradiarritmia (%)	7	2	0,002			
Tipo de FA (frente a paroxística)			0,01			
Paroxística	30	17		26,8	27	
Persistente	18	17,7		18,2	17,1	0,71
Persistente de larga duración	7	3,9		3,7	4,2	0,75
Permanente	43	51,5		51,3	51,7	1

2.1.2. ANÁLISIS DE LOS FACTORES ASOCIADOS A LA ELECCIÓN DEL TIPO DE ANTICOAGULANTE

Los pacientes que estaban tomando AVK eran significativamente mayores y tenían con mayor frecuencia insuficiencia renal, insuficiencia cardíaca, enfermedad coronaria, bradiarritmia previa y cáncer, en comparación con los pacientes en tratamiento con NACOs. Por el contrario, los pacientes que estaban tomando NACOs tenían una tensión arterial diastólica más alta y un filtrado glomerular mayor, con mayor frecuencia tenían estudios universitarios y habían padecido un ictus hemorrágico o sangrado mayor (**tabla 16**).

La media y la mediana de la escala CHADS₂ fue de 2,31 (0,6) y 2(2) en pacientes tratados con AVK y de 2,19 (0,6) y 2 (2) en pacientes tratados con NACOs ($p=0,92$), sin embargo, la distribución entre las categorías variaba significativamente. Los pacientes con bajo riesgo embólico (CHADS₂ ≤ 1) con mayor frecuencia estaban tratados con NACOs (33,45 frente a 22,9% tratados con AVK), mientras que los pacientes con riesgo intermedio o alto (CHADS₂ ≥ 2) eran tratados con mayor frecuencia con AVK (77,1% frente a 66,5% de pacientes tratados con NACOs), con valor de $p < 0,001$, comparando ambos grupos de tratamiento según CHADS₂ < 2 frente a CHADS₂ ≥ 2 (**figura 17A**).

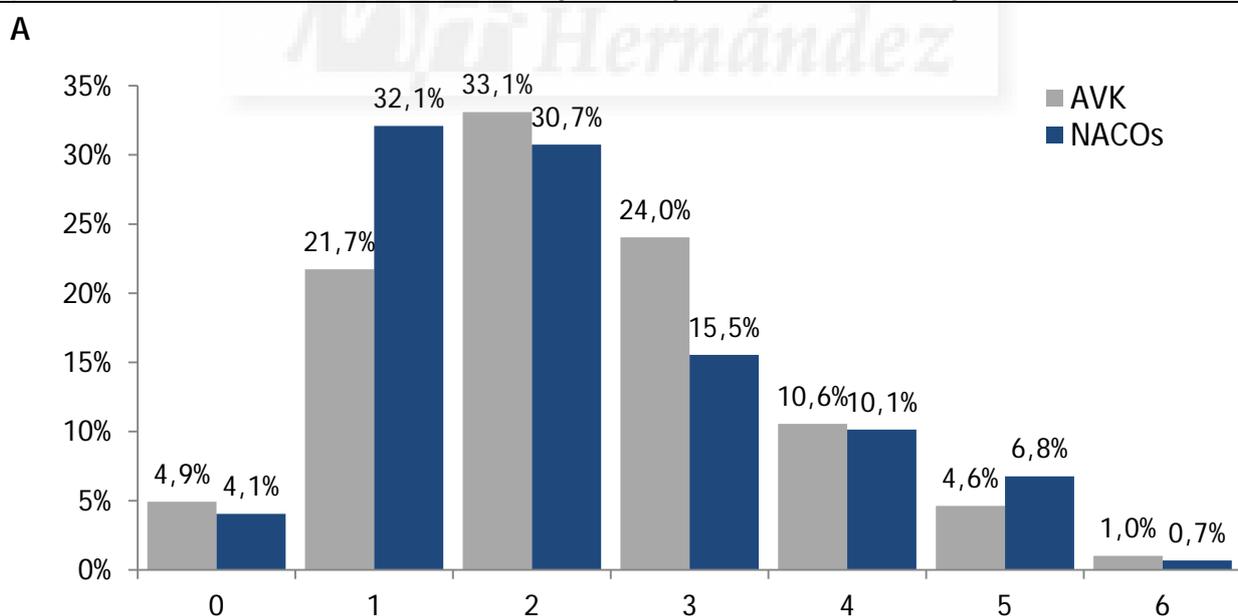
Tratamiento anticoagulante en España: estudio FANTASIIA

Tabla 16: Análisis univariado mediante regresión Logística (se muestran las variables con p<0,10)						
Variable	AVK	NACOs	OR	IC 95%		p.valor
Edad (Media)	74,03	72,69	0,99	0,97	1,00	0,032
Estudios Universitarios	6,14	12,84	2,54	1,25	5,17	0,010
Antecedentes de diabetes (0-No)						
1-Tipo1	0,7	1,01	1,33	0,34	5,18	0,683
2-Tipo2	30,38	24,32	0,74	0,55	1,00	0,047
Insuficiencia renal	21,13	12,5	0,53	0,37	0,78	0,001
Cáncer	9,36	4,73	0,48	0,27	0,86	0,013
Cardiopatía previa	50,3	40,88	0,68	0,53	0,89	0,005
Insuficiencia cardíaca (0-No)						
1-FE conservada (>45%)	16,7	12,5	0,66	0,45	0,98	0,038
2-FE deprimida (<45%)	13,98	9,46	0,60	0,39	0,93	0,021
Enfermedad coronaria previa	20,02	14,53	0,68	0,47	0,97	0,034
Miocardiopatía dilatada o FEVI <45%	13,48	8,45	0,59	0,38	0,93	0,022
Bradiarritmia previa	7,75	2,7	0,33	0,16	0,69	0,003
Ictus Hemorrágico	0,7	2,36	3,54	1,23	10,20	0,019
Sangrados mayores previos	2,41	6,76	2,93	1,59	5,38	0,001
Hemorragia Intracraneal	8,33	30	4,71	0,83	26,72	0,080
Tipo de fibrilación auricular (1-Paroxística)						
2-Persistente	17,4	18,24	0,92	0,63	1,36	0,684
3-Persistente de larga duración	3,72	7,43	1,76	0,99	3,14	0,056
4-Permanente	51,81	43,58	0,74	0,55	1,01	0,054
Se realizó estudio por cardiología	93,86	97,64	2,70	1,22	5,97	0,014
Escala CHA2DS2-VASc (Media)	3,78	3,6	0,93	0,86	1,01	0,087
Presión arterial diastólica (mmHg)(Media)	75,66	78,02	1,02	1,01	1,03	0,002
Fracción de eyección (%) (Media)	58,33	60,28	1,02	1,00	1,03	0,018
Hemoglobina (g/dl) (Media)	13,68	13,88	1,07	0,99	1,15	0,089
Creatinina sérica (mg/dl) (Media)	1,07	0,98	0,49	0,32	0,75	0,001
TFG (ml/min)(Media)	65,77	71,48	1,01	1,00	1,02	<0,001

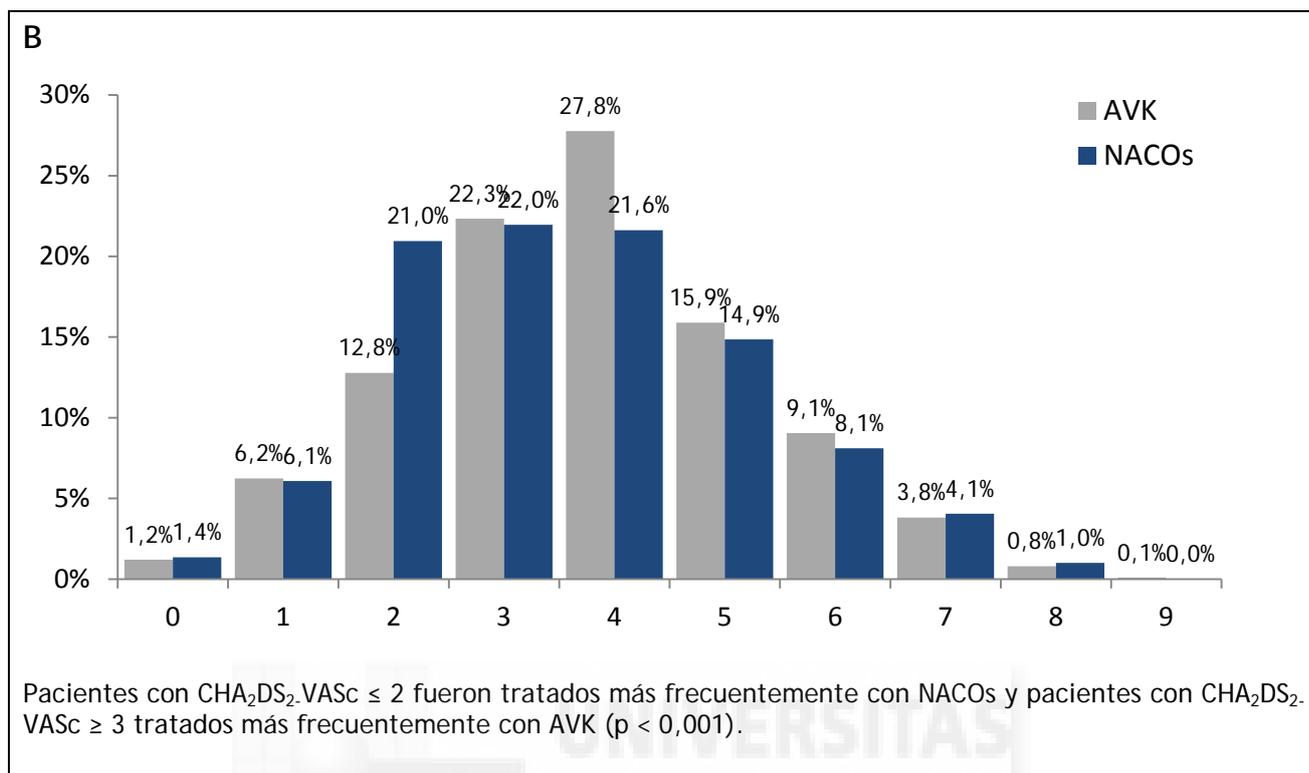
La media en la escala de CHA₂DS₂-VASc fue de 3,78 (0,9) y la mediana fue de 4 (2) en pacientes en tratamiento con AVK y en pacientes que tomaban NACOs fue de 3,6 (0,9) y 4 (2), respectivamente (p=0,104). Al igual que ocurría con la escala CHADS₂, los pacientes con una puntuación más baja (≤ 2) en la escala CHA₂DS₂-VASc eran tratados con NACOs con mayor frecuencia (figura 17B).

La media y mediana en la escala HAS-BLED fue de 1,92 (0,5) y 2 (2) en pacientes con NACOs y 1,98 (0,6) y 2 (2), respectivamente en pacientes tratados con AVK. No se observaron diferencias entre la distribución de la escala HAS-BLED en ambos grupos de tratamiento.

Figura 17: Distribución de los tratamientos anticoagulantes en función de la puntuación en las escalas CHADS₂ (figura A) y CHA₂DS₂-VASc (figura B).



Pacientes con CHADS₂ ≤ 1 fueron tratados más frecuentemente con NACOs y pacientes con CHADS₂ ≥ 2 tratados más frecuentemente con AVK (p < 0,001).



Análisis multivariado

En la **tabla 17** observamos los resultados del análisis multivariado, tras ajustar por edad, insuficiencia cardíaca, enfermedad coronaria, diabetes mellitus y hemoglobina, en el que se observan las siguientes variables asociadas al uso de NACOs:

- Sangrado mayor previo: OR: 3,24; IC95% 1,68 - 6,25; p < 0,001.
- Ictus hemorrágico previo: OR: 3,19; IC95% 1,00 - 10,15; p = 0,049.
- Estudios universitarios: OR: 2,37; IC95% 1,52 - 3,71; p < 0,001.
- Presión arterial diastólica más alta: OR: 1,02 por cada incremento en mmHg; IC95% 1,01 - 1,03.

Tratamiento anticoagulante en España: estudio FANTASIA

- Mayor tasa de filtrado glomerular: OR: 1,01 por cada ml/min; IC95% 1,00 - 1,01; p = 0,01.

También se observaron las siguientes variables asociadas al tratamiento con AVK:

- Historia de cáncer: OR: 0,46; IC95% 0,25 - 0,85; p = 0,013.
- Historia de bradiarritmias: OR: 0,39; IC95% 0,18 - 0,82; p = 0,01.

Tabla 2. Análisis multivariado de las variables asociadas a la prescripción de NACOs.				
Variable	OR	IC 95%		P valor
Educación universitaria	2,44	1,55	3,84	<0,001
Historia de Cáncer	0,46	0,25	0,85	0,013
Enfermedad cerebrovascular				
1- Isquémico o isquémico transitorio	1,37	0,95	1,95	0,095
2- Hemorrágico	3,14	1,00	10,15	0,049
Bradiarritmia previa	0,40	0,19	0,87	0,02
Sangrado mayor	3,36	1,73	6,51	<0,001
Tipo de fibrilación auricular (frente a paroxística)				
2-Persistente	0,90	0,60	1,34	0,60
3-Persistente de larga duración	1,83	1,00	3,35	0,059
4-Permanente	0,81	0,59	1,12	0,20
Presión arterial diastólica (mmHg)	1,02	1,01	1,03	0,006
Filtrado glomerular (ml/min)	1,01	1,00	1,02	0,009

2.1.2. ANÁLISIS DE LOS FACTORES ASOCIADOS A LA CALIDAD DEL TRATAMIENTO CON ANTAGONISTAS DE LA VITAMINA K

Como hemos comentado previamente, la prevalencia de mal control de la anticoagulación fue del 54% (515 pacientes presentaron un TTR < 65%). Cada paciente estuvo una media de $90,41 \pm 36,72$ días en rango terapéutico durante los 6 meses previos a la inclusión en el registro. Un 4,7% de los pacientes estuvo entre 0 y 3 días con un INR entre 2 - 3, el 17,3% entre 30 y 60 días, el 26,4% entre 60 y 90 días, 21% entre 90 y 120 días y un 21% estuvo > 120 días con un INR en rango terapéutico.

En el análisis univariado se observa que los pacientes con un mejor control de INR presentan un mayor nivel de educación, ausencia de factores de riesgo cardiovascular: hipertensión arterial (78,52% TTR \geq 65% vs 83,69% TTR < 65%, OR: 0,71; p = 0,04), diabetes (27,25% TTR \geq 65% vs 34,37% TTR < 65%, OR: 0,72; p = 0,02); menor comorbilidad expresado como un menor índice de Charlson (1,09 TTR \geq 65% vs 1,30 TTR < 65%, OR: 0,86; p = 0,01); menor riesgo trombótico (CHADS2: 2,22 TTR \geq 65% vs 2,40 TTR < 65%, OR: 0,89; p = 0,02) y hemorrágico (HAS-BLED: 1,90 TTR \geq 65% vs 2,08 TTR < 65%, OR: 0,85; p = 0,01) así como un mejor control glucémico (Glucemia: 107,05 TTR \geq 65% vs 112,8 TTR < 65%, OR: 0,99; p = 0,01, y HbA1c 6,10 TTR \geq 65% vs 6,35 TTR < 65%, OR: 0,86; p = 0,02).

Tras el ajuste multivariable (tabla 3) las variables asociadas a un buen control de la anticoagulación fueron: estudios universitarios (OR: 1,99; IC95% 1,08-3,64), hepatopatía crónica (OR: 8,15; IC95% 1,57-42,24), índice de Charlson bajo (OR:

0,87; IC95% 0,76-0,99), ausencia de cardiopatía (OR: 0,64; IC95% 0,41-0,98), bajo riesgo de sangrado según la escala de HAS-BLED (OR: 0,81; IC95% 0,69-0,95) y baja frecuencia cardíaca (OR: 0,99; IC95% 0,98-0,99).

2.2 DISCUSIÓN

2.2.1 FACTORES ASOCIADOS A LA ELECCIÓN DEL TIPO DE ANTICOAGULANTE ORAL

En el estudio FANTASIIA se observó que las variables asociadas con la prescripción de NACOs frente a AVV fueron los antecedentes de sangrado mayor, ictus hemorrágico, tener estudios universitarios, una mayor tensión arterial y un mayor filtrado glomerular. Por el contrario, los pacientes con antecedentes de cáncer o de bradiarritmias se asociaban a una mayor prescripción de AVK.

La incidencia de sangrado mayor y de ictus hemorrágico es superior en los pacientes que toman AVK. En el estudio HAS-BLED¹⁷⁶, realizado en pacientes bajo tratamiento con AVK, la incidencia de sangrado mayor fue de 1.75% al año. En los estudios RE-LY¹²⁵, ROCKET-AF¹²⁷ y ARISTOTLE¹²⁶, los pacientes en tratamiento con warfarina presentaron una tasa de sangrado mayor de 3,36%, 3,4% y 3,09% por año, respectivamente, y de ictus hemorrágico de 0,74%, 0,70% y 0,80% por año, respectivamente. Los NACOs demostraron una reducción significativa del ictus hemorrágico (D150 0,3%, D110 mg: 0,23%, rivaroxabán 0,49% y apixabán 0,33%) y una tasa igual o menor de sangrado mayor (D150 3,11%, D110 mg: 2,71%,

rivaroxabán 3,6% y apixabán 2,13%). Por tanto es esperable encontrar una mayor prescripción de NACOs en pacientes que previamente han presentado un evento hemorrágico.

Un mayor filtrado glomerular en aquellos pacientes tratados con NACOs se puede deber a que estos fármacos tienen algunas restricciones en caso de insuficiencia renal, ya que se necesita un ajuste de su dosis dependiendo de la función renal o incluso pueden estar contraindicados. Un metaanálisis reciente enfocado en el análisis de los NACOs en pacientes con disfunción renal mostró que los eventos hemorrágicos fueron mayores en pacientes tratados con NACOs y con insuficiencia renal, que aquellos que no tenían insuficiencia renal, pero fue similar a los pacientes tratados con warfarina¹⁸².

Recientemente se ha publicado un registro danés en el que se incluyeron más de 18000 pacientes tratados con AVK o NACOs entre 2011 y 2013. Los pacientes que estaban tomando NACOs eran mayores y tenían una mayor prevalencia de insuficiencia cardíaca, ictus, infarto de miocardio, sangrado, disfunción hepática y alcoholismo. El principal factor asociado al tratamiento con AVK fue la presencia de insuficiencia renal¹⁸³. En el estudio FANTASIIA, los pacientes tratados con NACOs también tenían mayores tasas de ictus y sangrado previos, pero por el contrario, en nuestro análisis, los pacientes eran más jóvenes y con menor frecuencia tenían cardiopatía.

En nuestro estudio, los pacientes en tratamiento con NACOs tenían con mayor frecuencia estudios universitarios (12,84 vs 6,14%, $p= 0,01$). Platt et al. describieron que los pacientes con un empleo activo y aquellos con mayor nivel educativo tenían un peor control de la anticoagulación por un peor cumplimiento terapéutico¹⁸⁴. Este hallazgo también ha sido observado por otros grupos¹⁸⁵, que puede ser explicado por la mayor tendencia de los pacientes de mayor nivel educativo en la desconfianza con el médico y los tratamientos prescritos¹⁸⁶, así como la reducción en la adherencia al tratamiento de los pacientes que tienen mayor carga de trabajo. También es posible que los pacientes con mayor nivel educativo sean más proclives a solicitar al médico la prescripción de NACOs.

En un estudio retrospectivo, recientemente publicado, se han comparado los factores que se asocian a la selección de un anticoagulante¹⁸⁷ (warfarina, dabigatrán o rivaroxabán) en el que se han incluido 70498 pacientes, de los cuales 43865 estaban siendo tratados con warfarina, 21070 con dabigatrán y 5563 con rivaroxabán. Los pacientes con un mayor riesgo trombótico ($CHA_2DS_2-VASc \geq 2$) tenían un 25% menos de probabilidad de recibir un NACO comparado con warfarina y los pacientes con mayor riesgo hemorrágico (definido por una escala ATRIA > 5) eran menos proclives a recibir un NACO. Los pacientes fueron estratificados por el nivel de la cobertura sanitaria en tres categorías: pacientes sin o con pobre cobertura (pagaban $> 80\%$ de los costes de la prescripción), cobertura media (20 - 80%) y buena cobertura ($< 20\%$). Aquellos pacientes con mejor cobertura sanitaria eran más proclives a recibir un NACO. Dado que en España la cobertura pública es

gratuita y universal, la entrada en escena de los NACOs se ha convertido en un reto financiero para el gobierno español, de manera que el Ministerio de Sanidad y la Agencia Española del Medicamento han publicado una serie de recomendaciones para regular la prescripción de los NACOs. En este sentido, el tratamiento con AVK continua siendo la terapia principalmente recomendada en pacientes con FA no valvular, siendo su uso recomendado para todos los pacientes que no hayan tomado previamente anticoagulantes. Los NACOs se recomiendan en diferentes escenarios clínicos: 1) pacientes con contraindicación para los AVK, hipersensibilidad o alergia, 2) pacientes con historia de hemorragia intracraneal, 3) pacientes con historia e ictus con alto riesgo de sangrado, 4) pacientes con episodios embólicos a pesar de un buen control del INR, 5) pacientes en tratamiento con AVK con mal control del INR (TTR < 60% en los 6 meses previos) y 7) pacientes con incapacidad para acudir a realizarse los controles de la anticoagulación. En nuestro estudio, los pacientes con historia de sangrado mayor y hemorragia intracraneal tomaban con más frecuencia NACOs, tal y como se recomienda. Sin embargo, debido al diseño del estudio, no se sabe qué pacientes que están tomando NACOS tomaban previamente AVK y si el control era adecuado, pero en nuestra experiencia la principal indicación para el cambio de AVK a NACOs es un mal control del INR. En el estudio FANTASIIA¹⁸⁸ los pacientes que tomaban AVK tenían un TTR medio de 60,27% por el método de Rosendaal y un 63,77% por el método directo, de forma que el 54% de los pacientes tenían un mal control del INR (definido como un TTR <

65%), estos pacientes, en principio, tendrían indicación de cambio del tratamiento anticoagulante.

Aunque se han publicado varios estudios que demuestran que los NACOs son coste-efectivos en pacientes de alto riesgo, tanto hemorrágico como trombótico, y en pacientes con mal control del INR^{137, 189, 190}, en nuestro estudio, los pacientes con un riesgo embólico más bajo ($CHADS_2 < 2$) eran tratados con mayor frecuencia con NACOs, (36,14% versus 26,66% de pacientes tratados con AVK, $p = 0,002$). Estas diferencias no se han observado utilizando la escala CHA_2DS_2-VASc score, pero algunos investigadores recomiendan el uso de la escala $CHADS_2$ para la mayoría de los pacientes, y el uso de las variables adicionales de la escala de CHA_2DS_2-VASc en aquellos pacientes con riesgo intermedio, para decidir la indicación de la anticoagulación¹¹⁹, además en los estudios RE-LY¹²⁵, ROCKET-AF¹²⁷ y ARISTOTLE¹²⁶ se empleó la escala $CHADS_2$. Estos datos sugieren que los pacientes a los que se prescriben los NACOs no son aquellos que más se pueden beneficiar.

2.2.2 CALIDAD DE LA ANTICOAGULACIÓN CON ANTAGONISTAS DE LA VITAMINA K

En el estudio FANTASIIA se ha documentado un inadecuado control de los AVK de 54%, con un 46% de los pacientes que pasan más de la mitad del tiempo fuera del rango terapéutico. El mal control de la anticoagulación es un motivo de preocupación. El pronóstico de pacientes en bajo tratamiento anticoagulante

difiere significativamente en función del control del INR ¹⁹¹⁻¹⁹³, de forma que se han desarrollado algunas estrategias para intentar mejorar el control de la anticoagulación, como el uso de herramientas informáticas para la dosificación, automonitorización, mejorar la implicación por parte el paciente, el desarrollo de centros dedicados a la anticoagulación, dosis guiada por genotipo y cambio a NACOs^{191, 194, 195}.

Las causas de este bajo grado de anticoagulación son múltiples, incluyendo el escaso uso de las estrategias diseñadas para mejorar el control, la inercia terapéutica, comorbilidades y variables socioeconómicas que evitan el uso de los NACOs.

Un estudio en el que se incluyeron 6250 pacientes de Francia, Alemania, Italia y Reino Unido tratados con AVK y de los que se disponía el INR mostró que la proporción de control inadecuado (definido como un TTR < 70%) fue del 52% en Francia, un 56% en Alemania, un 54% en Italia y un 45% en pacientes de Reino Unido¹⁹⁶. Un análisis de los estudios publicados sobre FA entre 1990 y 2013 demostró una media de TTR del 61% y un 56% de las mediciones de INR en rango terapéutico¹⁹⁷. Un metaanálisis más antiguo que incluía estudios realizados en Estados Unidos mostró un TTR medio de 57% y un 51% del tiempo en rango¹⁹¹. Otro estudio más reciente demostró unos valores medios de TTR entre 70,3% y 81,4% en países de Europa Occidental¹⁹⁸.

En nuestro estudio, las variables asociadas a un adecuado control fueron un mayor grado educativo, demostrado mediante educación universitaria, bajo nivel de comorbilidad (mediante el índice de Charlson), sin cardiopatía asociada, bajo riesgo de sangrado, insuficiencia hepática y una menor frecuencia cardíaca. Los estudios clásicos que evaluaron la adherencia al tratamiento con anticoagulantes mostraron que los pacientes más jóvenes, el sexo masculino o la raza no blanca fueron factores asociados a un peor control¹⁸⁵. Recientemente un estudio publicó que los pacientes con peor cumplimiento terapéutico eran los pacientes con mayor nivel educativo, con un empleo activo y aquellos con bajos niveles de salud mental o función cognitiva¹⁸⁴. Esta aparente controversia fue explicada por una menor confianza en los médicos entre pacientes más educados¹⁹⁹. En nuestro estudio, tener un nivel educativo universitario se asoció a un adecuado control. Nosotros creemos que un nivel educativo más alto permite comprender mejor la importancia que tiene el correcto cumplimiento del tratamiento anticoagulante. Esta asociación entre el nivel educativo y el control no sólo se limita a los estudios universitarios, al contrario, hemos podido observar un incremento progresivo de la OR para un control adecuado conforme se incrementa el nivel educativo.

La explicación de porqué la disfunción hepática y una menor frecuencia cardíaca se asocian a un mejor control del INR no está clara. Podemos especular que tanto los pacientes como los profesionales sanitarios tienen más cuidado en el manejo de la anticoagulación en pacientes con disfunción hepática. Pacientes con una frecuencia cardíaca más alta tienen mayor tendencia a descompensaciones por insuficiencia

cardíaca y reciben tratamientos bradicardizantes o antiarrítmicos, dos factores que pueden interferir en la anticoagulación oral. Estas hipótesis deben ser confirmadas en estudios futuros.

2.3 LIMITACIONES

La principal limitación de nuestro estudio es que se trata de un estudio observacional, transversal. Por protocolo, cada investigador debía incluir los 16 primeros pacientes tomando AVK y los 4 primeros que tomaran NACOs, esto puede favorecer la aparición de sesgos de selección. Además se desconoce si el control del INR se realiza por el médico de Atención Primaria, por cardiólogos, hematólogos o por autocontrol. Por otro lado los resultados del estudio son de una población representativa española, por lo que hay que manejar con cuidado su extrapolación a otros países, aunque en España se ha observado un control de INR similar a países de nuestro entorno como Italia, Francia y otros como Estados Unidos o Canadá²⁰⁰. Otra peculiaridad es que en España el AVK más utilizado es el acenocumarol, al contrario de lo que ocurre en la mayoría de los países occidentales, en los que la warfarina es el AVK preferentemente utilizado.

2.4. CONCLUSIONES

Los pacientes en tratamiento anticoagulante para la prevención de ictus pasan menos de la mitad del tiempo en rango terapéutico, por lo que se deben hacer esfuerzos para mejorar la eficacia y la seguridad del tratamiento anticoagulante crónico. Los factores asociados a un buen control de INR fueron: estudios universitarios, bajo nivel de comorbilidad según el índice de Charlson, ausencia de cardiopatía, bajo riesgo de sangrado según la escala de HAS-BLED y baja frecuencia cardíaca.

Los pacientes que estaban tratados con NACOs tenían con mayor frecuencia historia de sangrado mayor, un nivel educativo más alto y una mayor tasa de filtrado glomerular y de tensión arterial diastólica. Por el contrario, los pacientes con cáncer o bradiarritmias recibían con mayor frecuencia AVK.

3. BIBLIOGRAFÍA

BIBLIOGRAFÍA

1. Watson T, Shantsila E, Lip GY. Mechanisms of thrombogenesis in atrial fibrillation: Virchow's triad revisited. *Lancet* 2009;373(9658):155-166.
2. Packer DL, Bardy GH, Worley SJ et al. Tachycardia-induced cardiomyopathy: a reversible form of left ventricular dysfunction. *Am J Cardiol* 1986;57(8):563-570.
3. 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(19):2369-2429.
4. Jahangir A, Lee V, Friedman PA et al. Long-term progression and outcomes with aging in patients with lone atrial fibrillation: a 30-year follow-up study. *Circulation* 2007;115(24):3050-3056.
5. Kerr CR, Humphries KH, Talajic M et al. Progression to chronic atrial fibrillation after the initial diagnosis of paroxysmal atrial fibrillation: results from the Canadian Registry of Atrial Fibrillation. *Am Heart J* 2005;149(3):489-496.

6. Camm AJ, Al-Khatib SM, Calkins H et al. A proposal for new clinical concepts in the management of atrial fibrillation. *Am Heart J* 2012;164(3):292-302.
7. Jahangir A, Lee V, Friedman PA et al. Long-term progression and outcomes with aging in patients with lone atrial fibrillation: a 30-year follow-up study. *Circulation* 2007;115(24):3050-3056.
8. Nattel S. New ideas about atrial fibrillation 50 years on. *Nature* 2002;415(6868):219-226.
9. Mahida S, Ellinor PT. New advances in the genetic basis of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2012;23(12):1400-1406.
10. Heijman J, Voigt N, Nattel S, Dobrev D. Cellular and molecular electrophysiology of atrial fibrillation initiation, maintenance, and progression. *Circ Res* 2014;114(9):1483-1499.
11. Haissaguerre M, Jais P, Shah DC et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med* 1998;339(10):659-666.

12. de Vos CB, Pisters R, Nieuwlaat R et al. Progression from paroxysmal to persistent atrial fibrillation clinical correlates and prognosis. *J Am Coll Cardiol* 2010;55(8):725-731.
13. Nattel S, Shiroshita-Takeshita A, Cardin S, Pelletier P. Mechanisms of atrial remodeling and clinical relevance. *Curr Opin Cardiol* 2005;20(1):21-25.
14. Daoud EG, Bogun F, Goyal R et al. Effect of atrial fibrillation on atrial refractoriness in humans. *Circulation* 1996;94(7):1600-1606.
15. Lin HJ, Wolf PA, Benjamin EJ, Belanger AJ, D'Agostino RB. Newly diagnosed atrial fibrillation and acute stroke. The Framingham Study. *Stroke* 1995;26(9):1527-1530.
16. Flaker GC, Belew K, Beckman K et al. Asymptomatic atrial fibrillation: demographic features and prognostic information from the Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) study. *Am Heart J* 2005;149(4):657-663.
17. Wolf PA, Kannel WB, McGee DL, Meeks SL, Bharucha NE, McNamara PM. Duration of atrial fibrillation and imminence of stroke: the Framingham study. *Stroke* 1983;14(5):664-667.

18. Rienstra M, Vermond RA, Crijns HJ, Tijssen JG, Van Gelder IC. Asymptomatic persistent atrial fibrillation and outcome: results of the RACE study. *Heart Rhythm* 2014;11(6):939-945.
19. Healey JS, Connolly SJ, Gold MR et al. Subclinical atrial fibrillation and the risk of stroke. *N Engl J Med* 2012;366(2):120-129.
20. Xiong Q, Proietti M, Senoo K, Lip GY. Asymptomatic versus symptomatic atrial fibrillation: A systematic review of age/gender differences and cardiovascular outcomes. *Int J Cardiol* 2015;191:172-177.
21. Kirchhof P, Auricchio A, Bax J et al. Outcome parameters for trials in atrial fibrillation: executive summary. *Eur Heart J* 2007;28(22):2803-2817.
22. 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(19):2369-2429.
23. Go AS, Hylek EM, Phillips KA et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA* 2001;285(18):2370-2375.

24. Krijthe BP, Kunst A, Benjamin EJ et al. Projections on the number of individuals with atrial fibrillation in the European Union, from 2000 to 2060. *Eur Heart J* 2013;34(35):2746-2751.
25. Lloyd-Jones DM, Wang TJ, Leip EP et al. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2004;110(9):1042-1046.
26. Stewart S, Hart CL, Hole DJ, McMurray JJ. A population-based study of the long-term risks associated with atrial fibrillation: 20-year follow-up of the Renfrew/Paisley study. *Am J Med* 2002;113(5):359-364.
27. Psaty BM, Manolio TA, Kuller LH et al. Incidence of and risk factors for atrial fibrillation in older adults. *Circulation* 1997;96(7):2455-2461.
28. Garcia-Acuna JM, Gonzalez-Juanatey JR, Alegria EE, Gonzalez M, I, Listerri JL. [Permanent atrial fibrillation in heart disease in Spain. The CARDIOTENS study 1999]. *Rev Esp Cardiol* 2002;55(9):943-952.
29. [Characteristics of the patients with heart disease in a health area of A Coruna province. Barbanza 2000 study]. *Rev Clin Esp* 2003;203(12):570-576.

30. Cea-Calvo L, Redon J, Lozano JV et al. [Prevalence of atrial fibrillation in the Spanish population aged 60 years or more. The PREV-ICTUS study]. *Rev Esp Cardiol* 2007;60(6):616-624.
31. Morillas P, Pallares V, Llisterri JL et al. Prevalence of atrial fibrillation and use of antithrombotics in hypertensive patients aged ≥ 65 years. The FAPRES trial. *Rev Esp Cardiol* 2010;63(8):943-950.
32. <http://www.secardiologia.es/formacion-y-becas/congresos/congreso-sec/sec-2010/descarga-presentaciones/2973-registro-cardiotens-ii-presentacion-de-los-resultados#>. 2012.

Ref Type: Internet Communication

33. Barrios V, Calderon A, Escobar C, de la Figuera M. Patients with atrial fibrillation in a primary care setting: Val-FAAP study. *Rev Esp Cardiol* 2012;65(1):47-53.
34. Gomez-Doblas JJ, Muniz J, Martin JJ et al. Prevalence of atrial fibrillation in Spain. OFRECE study results. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2014;67(4):259-269.
35. Heeringa J, van der Kuip DA, Hofman A et al. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *Eur Heart J* 2006;27(8):949-953.

36. Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, D'Agostino RB, Belanger AJ, Wolf PA. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study. *JAMA* 1994;271(11):840-844.
37. Wang TJ, Parise H, Levy D et al. Obesity and the risk of new-onset atrial fibrillation. *JAMA* 2004;292(20):2471-2477.
38. Watanabe H, Tanabe N, Watanabe T et al. Metabolic syndrome and risk of development of atrial fibrillation: the Niigata preventive medicine study. *Circulation* 2008;117(10):1255-1260.
39. Alonso A, Lopez FL, Matsushita K et al. Chronic kidney disease is associated with the incidence of atrial fibrillation: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Circulation* 2011;123(25):2946-2953.
40. Piccini JP, Hammill BG, Sinner MF et al. Incidence and prevalence of atrial fibrillation and associated mortality among Medicare beneficiaries, 1993-2007. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2012;5(1):85-93.
41. Schnabel RB, Sullivan LM, Levy D et al. Development of a risk score for atrial fibrillation (Framingham Heart Study): a community-based cohort study. *Lancet* 2009;373(9665):739-745.

42. Anyukhovskiy EP, Sosunov EA, Chandra P et al. Age-associated changes in electrophysiologic remodeling: a potential contributor to initiation of atrial fibrillation. *Cardiovasc Res* 2005;66(2):353-363.
43. Cochet H, Mouries A, Nivet H et al. Age, Atrial Fibrillation and Structural Heart Disease are the Main Determinants of Left Atrial Fibrosis Detected by Delayed-Enhanced Magnetic Resonance Imaging in a General Cardiology Population. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2015.
44. Kannel WB, Wolf PA, Benjamin EJ, Levy D. Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation: population-based estimates. *Am J Cardiol* 1998;82(8A):2N-9N.
45. Appleton CP, Galloway JM, Gonzalez MS, Gaballa M, Basnight MA. Estimation of left ventricular filling pressures using two-dimensional and Doppler echocardiography in adult patients with cardiac disease. Additional value of analyzing left atrial size, left atrial ejection fraction and the difference in duration of pulmonary venous and mitral flow velocity at atrial contraction. *J Am Coll Cardiol* 1993;22(7):1972-1982.
46. Matsuda M, Matsuda Y. Mechanism of left atrial enlargement related to ventricular diastolic impairment in hypertension. *Clin Cardiol* 1996;19(12):954-959.

47. Wozakowska-Kaplon B. Changes in left atrial size in patients with persistent atrial fibrillation: a prospective echocardiographic study with a 5-year follow-up period. *Int J Cardiol* 2005;101(1):47-52.
48. Lopez CM, House-Fancher MA. Management of atrial fibrillation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Cardiovasc Nurs* 2005;20(2):133-140.
49. Sidney S, Sorel M, Quesenberry CP, Jr., DeLuise C, Lanes S, Eisner MD. COPD and incident cardiovascular disease hospitalizations and mortality: Kaiser Permanente Medical Care Program. *Chest* 2005;128(4):2068-2075.
50. Buch P, Friberg J, Scharling H, Lange P, Prescott E. Reduced lung function and risk of atrial fibrillation in the Copenhagen City Heart Study. *Eur Respir J* 2003;21(6):1012-1016.
51. Huang B, Yang Y, Zhu J et al. Clinical characteristics and prognostic significance of chronic obstructive pulmonary disease in patients with atrial fibrillation: results from a multicenter atrial fibrillation registry study. *J Am Med Dir Assoc* 2014;15(8):576-581.

52. Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, Silbershatz H, Kannel WB, Levy D. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. *Circulation* 1998;98(10):946-952.
53. Friberg J, Scharling H, Gadsboll N, Truelsen T, Jensen GB. Comparison of the impact of atrial fibrillation on the risk of stroke and cardiovascular death in women versus men (The Copenhagen City Heart Study). *Am J Cardiol* 2004;94(7):889-894.
54. Miyasaka Y, Barnes ME, Bailey KR et al. Mortality trends in patients diagnosed with first atrial fibrillation: a 21-year community-based study. *J Am Coll Cardiol* 2007;49(9):986-992.
55. Camm AJ, Obel OA. Epidemiology and mechanism of atrial fibrillation and atrial flutter. *Am J Cardiol* 1996;78(8A):3-11.
56. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Atrial fibrillation as a contributing cause of death and Medicare hospitalization--United States, 1999. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2003;52(7):128-131.
57. Stewart S, Murphy NF, Walker A, McGuire A, McMurray JJ. Cost of an emerging epidemic: an economic analysis of atrial fibrillation in the UK. *Heart* 2004;90(3):286-292.

58. Thrall G, Lane D, Carroll D, Lip GY. Quality of life in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Am J Med* 2006;119(5):448-19.
59. Paquette M, Roy D, Talajic M et al. Role of gender and personality on quality-of-life impairment in intermittent atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2000;86(7):764-768.
60. Carlsson J, Miketic S, Windeler J et al. Randomized trial of rate-control versus rhythm-control in persistent atrial fibrillation: the Strategies of Treatment of Atrial Fibrillation (STAF) study. *J Am Coll Cardiol* 2003;41(10):1690-1696.
61. Gronefeld GC, Lilienthal J, Kuck KH, Hohnloser SH. Impact of rate versus rhythm control on quality of life in patients with persistent atrial fibrillation. Results from a prospective randomized study. *Eur Heart J* 2003;24(15):1430-1436.
62. Hagens VE, Rancho AV, Van SE et al. Effect of rate or rhythm control on quality of life in persistent atrial fibrillation. Results from the Rate Control Versus Electrical Cardioversion (RACE) Study. *J Am Coll Cardiol* 2004;43(2):241-247.

63. Jenkins LS, Brodsky M, Schron E et al. Quality of life in atrial fibrillation: the Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) study. *Am Heart J* 2005;149(1):112-120.
64. Guglin M, Chen R, Curtis AB. Sinus rhythm is associated with fewer heart failure symptoms: insights from the AFFIRM trial. *Heart Rhythm* 2010;7(5):596-601.
65. Wood MA, Brown-Mahoney C, Kay GN, Ellenbogen KA. Clinical outcomes after ablation and pacing therapy for atrial fibrillation : a meta-analysis. *Circulation* 2000;101(10):1138-1144.
66. Groenveld HF, Crijns HJ, Van den Berg MP et al. The effect of rate control on quality of life in patients with permanent atrial fibrillation: data from the RACE II (Rate Control Efficacy in Permanent Atrial Fibrillation II) study. *J Am Coll Cardiol* 2011;58(17):1795-1803.
67. Abadal LT, Puig T, Balaguer V, I. [Incidence, mortality and risk factors for stroke in the Manresa Study: 28 years of follow-up]. *Rev Esp Cardiol* 2000;53(1):15-20.
68. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1991;22(8):983-988.

69. Lin HJ, Wolf PA, Kelly-Hayes M et al. Stroke severity in atrial fibrillation. The Framingham Study. *Stroke* 1996;27(10):1760-1764.
70. Jorgensen HS, Nakayama H, Reith J, Raaschou HO, Olsen TS. Acute stroke with atrial fibrillation. The Copenhagen Stroke Study. *Stroke* 1996;27(10):1765-1769.
71. Marini C, De SF, Sacco S et al. Contribution of atrial fibrillation to incidence and outcome of ischemic stroke: results from a population-based study. *Stroke* 2005;36(6):1115-1119.
72. Steger C, Pratter A, Martinek-Bregel M et al. Stroke patients with atrial fibrillation have a worse prognosis than patients without: data from the Austrian Stroke registry. *Eur Heart J* 2004;25(19):1734-1740.
73. Moulton AW, Singer DE, Haas JS. Risk factors for stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation: a case-control study. *Am J Med* 1991;91(2):156-161.
74. Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation. Analysis of pooled data from five randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 1994;154(13):1449-1457.

75. Hart RG, Pearce LA, McBride R, Rothbart RM, Asinger RW. Factors associated with ischemic stroke during aspirin therapy in atrial fibrillation: analysis of 2012 participants in the SPAF I-III clinical trials. The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation (SPAF) Investigators. *Stroke* 1999;30(6):1223-1229.
76. Stollberger C, Chnupa P, Abzieher C et al. Mortality and rate of stroke or embolism in atrial fibrillation during long-term follow-up in the embolism in left atrial thrombi (ELAT) study. *Clin Cardiol* 2004;27(1):40-46.
77. Stollberger C, Chnupa P, Kronik G et al. Transesophageal echocardiography to assess embolic risk in patients with atrial fibrillation. ELAT Study Group. *Embolism in Left Atrial Thrombi*. *Ann Intern Med* 1998;128(8):630-638.
78. Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest* 2010;137(2):263-272.
79. Van Staa TP, Setakis E, Di Tanna GL, Lane DA, Lip GY. A comparison of risk stratification schemes for stroke in 79,884 atrial fibrillation patients in general practice. *J Thromb Haemost* 2011;9(1):39-48.

80. Lin LY, Lee CH, Yu CC et al. Risk factors and incidence of ischemic stroke in Taiwanese with nonvalvular atrial fibrillation-- a nation wide database analysis. *Atherosclerosis* 2011;217(1):292-295.
81. Abdelhafiz AH, Wheeldon NM. Results of an open-label, prospective study of anticoagulant therapy for atrial fibrillation in an outpatient anticoagulation clinic. *Clin Ther* 2004;26(9):1470-1478.
82. Echocardiographic predictors of stroke in patients with atrial fibrillation: a prospective study of 1066 patients from 3 clinical trials. *Arch Intern Med* 1998;158(12):1316-1320.
83. Predictors of thromboembolism in atrial fibrillation: I. Clinical features of patients at risk. The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. *Ann Intern Med* 1992;116(1):1-5.
84. Aronow WS, Ahn C, Kronzon I, Gutstein H. Association of mitral annular calcium with new thromboembolic stroke at 44-month follow-up of 2,148 persons, mean age 81 years. *Am J Cardiol* 1998;81(1):105-106.
85. Zabalgoitia M, Halperin JL, Pearce LA, Blackshear JL, Asinger RW, Hart RG. Transesophageal echocardiographic correlates of clinical risk of

- thromboembolism in nonvalvular atrial fibrillation. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III Investigators. *J Am Coll Cardiol* 1998;31(7):1622-1626.
86. Hobbs FD, Roalfe AK, Lip GY, Fletcher K, Fitzmaurice DA, Mant J. Performance of stroke risk scores in older people with atrial fibrillation not taking warfarin: comparative cohort study from BAFTA trial. *BMJ* 2011;342:d3653.
87. Go AS, Hylek EM, Chang Y et al. Anticoagulation therapy for stroke prevention in atrial fibrillation: how well do randomized trials translate into clinical practice? *JAMA* 2003;290(20):2685-2692.
88. Ruigomez A, Johansson S, Wallander MA, Edvardsson N, Garcia Rodriguez LA. Risk of cardiovascular and cerebrovascular events after atrial fibrillation diagnosis. *Int J Cardiol* 2009;136(2):186-192.
89. Rasmussen LH, Larsen TB, Due KM, Tjonneland A, Overvad K, Lip GY. Impact of vascular disease in predicting stroke and death in patients with atrial fibrillation: the Danish Diet, Cancer and Health cohort study. *J Thromb Haemost* 2011;9(7):1301-1307.
90. Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart* 2007;93(9):1137-1146.

91. Dries DL, Exner DV, Gersh BJ, Domanski MJ, Waclawiw MA, Stevenson LW. Atrial fibrillation is associated with an increased risk for mortality and heart failure progression in patients with asymptomatic and symptomatic left ventricular systolic dysfunction: a retrospective analysis of the SOLVD trials. Studies of Left Ventricular Dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 1998;32(3):695-703.
92. Olsson LG, Swedberg K, Ducharme A et al. Atrial fibrillation and risk of clinical events in chronic heart failure with and without left ventricular systolic dysfunction: results from the Candesartan in Heart failure-Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) program. *J Am Coll Cardiol* 2006;47(10):1997-2004.
93. Tomaselli GF, Marban E. Electrophysiological remodeling in hypertrophy and heart failure. *Cardiovasc Res* 1999;42(2):270-283.
94. Solti F, Vecsey T, Kekesi V, Juhasz-Nagy A. The effect of atrial dilatation on the genesis of atrial arrhythmias. *Cardiovasc Res* 1989;23(10):882-886.
95. Li D, Shinagawa K, Pang L et al. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibition on the development of the atrial fibrillation substrate in dogs with ventricular tachypacing-induced congestive heart failure. *Circulation* 2001;104(21):2608-2614.

96. Sun H, Chartier D, Leblanc N, Nattel S. Intracellular calcium changes and tachycardia-induced contractile dysfunction in canine atrial myocytes. *Cardiovasc Res* 2001;49(4):751-761.
97. Balijepalli RC, Lokuta AJ, Maertz NA et al. Depletion of T-tubules and specific subcellular changes in sarcolemmal proteins in tachycardia-induced heart failure. *Cardiovasc Res* 2003;59(1):67-77.
98. Naito M, David D, Michelson EL, Schaffenburg M, Dreifus LS. The hemodynamic consequences of cardiac arrhythmias: evaluation of the relative roles of abnormal atrioventricular sequencing, irregularity of ventricular rhythm and atrial fibrillation in a canine model. *Am Heart J* 1983;106(2):284-291.
99. Clark DM, Plumb VJ, Epstein AE, Kay GN. Hemodynamic effects of an irregular sequence of ventricular cycle lengths during atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 1997;30(4):1039-1045.
100. Steinberg BA, Holmes DN, Ezekowitz MD et al. Rate versus rhythm control for management of atrial fibrillation in clinical practice: results from the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF) registry. *Am Heart J* 2013;165(4):622-629.

101. Olshansky B, Rosenfeld LE, Warner AL et al. The Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) study: approaches to control rate in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2004;43(7):1201-1208.
102. Van Gelder IC, Hagens VE, Bosker HA et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002;347(23):1834-1840.
103. Chatterjee S, Sardar P, Lichstein E, Mukherjee D, Aikat S. Pharmacologic rate versus rhythm-control strategies in atrial fibrillation: an updated comprehensive review and meta-analysis. *Pacing Clin Electrophysiol* 2013;36(1):122-133.
104. Singh BN, Singh SN, Reda DJ et al. Amiodarone versus sotalol for atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2005;352(18):1861-1872.
105. Hohnloser SH, Kuck KH, Lillenthal J. Rhythm or rate control in atrial fibrillation--Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation (PIAF): a randomised trial. *Lancet* 2000;356(9244):1789-1794.
106. Opolski G, Torbicki A, Kosior DA et al. Rate control vs rhythm control in patients with nonvalvular persistent atrial fibrillation: the results of the

- Polish How to Treat Chronic Atrial Fibrillation (HOT CAFE) Study. *Chest* 2004;126(2):476-486.
107. Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002;347(23):1825-1833.
108. Roy D, Talajic M, Nattel S et al. Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure. *N Engl J Med* 2008;358(25):2667-2677.
109. Bardy GH, Lee KL, Mark DB et al. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med* 2005;352(3):225-237.
110. Hohnloser SH, Crijns HJ, van EM et al. Effect of dronedarone on cardiovascular events in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;360(7):668-678.
111. Connolly SJ, Camm AJ, Halperin JL et al. Dronedarone in high-risk permanent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365(24):2268-2276.

112. Kober L, Torp-Pedersen C, McMurray JJ et al. Increased mortality after dronedarone therapy for severe heart failure. *N Engl J Med* 2008;358(25):2678-2687.
113. Gallego P, Roldan V, Marin F et al. Cessation of oral anticoagulation in relation to mortality and the risk of thrombotic events in patients with atrial fibrillation. *Thromb Haemost* 2013;110(6):1189-1198.
114. Shariff N, Desai RV, Patel K et al. Rate-control versus rhythm-control strategies and outcomes in septuagenarians with atrial fibrillation. *Am J Med* 2013;126(10):887-893.
115. Shelton RJ, Clark AL, Goode K et al. A randomised, controlled study of rate versus rhythm control in patients with chronic atrial fibrillation and heart failure: (CAFE-II Study). *Heart* 2009;95(11):924-930.
116. Vaidya K, Arnott C, Russell A, Masson P, Sy RW, Patel S. Pulmonary Vein Isolation Compared to Rate Control in Patients with Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-analysis. *Heart Lung Circ* 2015.
117. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boechler M, Rich MW, Radford MJ. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results

- from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA* 2001;285(22):2864-2870.
118. Olesen JB, Lip GY, Hansen ML et al. Validation of risk stratification schemes for predicting stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation: nationwide cohort study. *BMJ* 2011;342:d124.
119. Pueo E, Campos B, Anguita M, Worner F. Does CHA(2)DS(2)-VASc score select patients who will benefit most from anticoagulation? *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2014;67(5):417-418.
120. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007;146(12):857-867.
121. Hylek EM, Go AS, Chang Y et al. Effect of intensity of oral anticoagulation on stroke severity and mortality in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2003;349(11):1019-1026.
122. Wan Y, Heneghan C, Perera R et al. Anticoagulation control and prediction of adverse events in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2008;1(2):84-91.

123. Apostolakis S, Sullivan RM, Olshansky B, Lip GY. Factors affecting quality of anticoagulation control among patients with atrial fibrillation on warfarin: the SAME-TT(2)R(2) score. *Chest* 2013;144(5):1555-1563.
124. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2014;383(9921):955-962.
125. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361(12):1139-1151.
126. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365(11):981-992.
127. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365(10):883-891.
128. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2013;369(22):2093-2104.
129. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;364(9):806-817.

130. Sussman M, Menzin J, Lin I et al. Impact of atrial fibrillation on stroke-related healthcare costs. *J Am Heart Assoc* 2013;2(6):e000479.
131. Bruggenjürgen B, Rosnagel K, Roll S et al. The impact of atrial fibrillation on the cost of stroke: the berlin acute stroke study. *Value Health* 2007;10(2):137-143.
132. Pink J, Lane S, Pirmohamed M, Hughes DA. Dabigatran etexilate versus warfarin in management of non-valvular atrial fibrillation in UK context: quantitative benefit-harm and economic analyses. *BMJ* 2011;343:d6333.
133. Clemens A, Peng S, Brand S et al. Efficacy and cost-effectiveness of dabigatran etexilate versus warfarin in atrial fibrillation in different age subgroups. *Am J Cardiol* 2014;114(6):849-855.
134. Kamel H, Johnston SC, Easton JD, Kim AS. Cost-effectiveness of dabigatran compared with warfarin for stroke prevention in patients with atrial fibrillation and prior stroke or transient ischemic attack. *Stroke* 2012;43(3):881-883.
135. Wouters H, Thijs V, Annemans L. Cost-effectiveness of dabigatran etexilate in the prevention of stroke and systemic embolism in patients with atrial fibrillation in Belgium. *J Med Econ* 2013;16(3):407-414.

136. Chevalier J, Delaitre O, Hammes F, de PG. Cost-effectiveness of dabigatran versus vitamin K antagonists for the prevention of stroke in patients with atrial fibrillation: a French payer perspective. *Arch Cardiovasc Dis* 2014;107(6-7):381-390.
137. Gonzalez-Juanatey JR, Alvarez-Sabin J, Lobos JM et al. Cost-effectiveness of dabigatran for stroke prevention in non-valvular atrial fibrillation in Spain. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2012;65(10):901-910.
138. You JH, Tsui KK, Wong RS, Cheng G. Cost-effectiveness of dabigatran versus genotype-guided management of warfarin therapy for stroke prevention in patients with atrial fibrillation. *PLoS One* 2012;7(6):e39640.
139. Jancic A, Kos M. Cost effectiveness of novel oral anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation depending on the quality of warfarin anticoagulation control. *Pharmacoeconomics* 2015;33(4):395-408.
140. Lee S, Anglade MW, Pham D, Pisacane R, Kluger J, Coleman CI. Cost-effectiveness of rivaroxaban compared to warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2012;110(6):845-851.

141. Kleintjens J, Li X, Simoens S et al. Cost-effectiveness of rivaroxaban versus warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation in the Belgian healthcare setting. *Pharmacoeconomics* 2013;31(10):909-918.
142. Laliberte F, Cloutier M, Nelson WW et al. Real-world comparative effectiveness and safety of rivaroxaban and warfarin in nonvalvular atrial fibrillation patients. *Curr Med Res Opin* 2014;30(7):1317-1325.
143. Kamel H, Easton JD, Johnston SC, Kim AS. Cost-effectiveness of apixaban vs warfarin for secondary stroke prevention in atrial fibrillation. *Neurology* 2012;79(14):1428-1434.
144. Dorian P, Kongnakorn T, Phatak H et al. Cost-effectiveness of apixaban vs. current standard of care for stroke prevention in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2014;35(28):1897-1906.
145. Krejczyk M, Harenberg J, Wehling M, Obermann K, Lip GY. Cost-effectiveness of anticoagulation in patients with nonvalvular atrial fibrillation with edoxaban compared to warfarin in Germany. *Biomed Res Int* 2015;2015:876923.

146. Rognoni C, Marchetti M, Quaglini S, Liberato NL. Edoxaban versus warfarin for stroke prevention in non-valvular atrial fibrillation: a cost-effectiveness analysis. *J Thromb Thrombolysis* 2015;39(2):149-154.
147. Kansal AR, Sharma M, Bradley-Kennedy C et al. Dabigatran versus rivaroxaban for the prevention of stroke and systemic embolism in atrial fibrillation in Canada. Comparative efficacy and cost-effectiveness. *Thromb Haemost* 2012;108(4):672-682.
148. Canestaro WJ, Patrick AR, Avorn J et al. Cost-effectiveness of oral anticoagulants for treatment of atrial fibrillation. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2013;6(6):724-731.
149. Wisloff T, Hagen G, Klemp M. Economic evaluation of warfarin, dabigatran, rivaroxaban, and apixaban for stroke prevention in atrial fibrillation. *Pharmacoeconomics* 2014;32(6):601-612.
150. Lip GY, Kongnakorn T, Phatak H et al. Cost-effectiveness of apixaban versus other new oral anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation. *Clin Ther* 2014;36(2):192-210.
151. Lanitis T, Cotte FE, Gaudin AF, Kachaner I, Kongnakorn T, Durand-Zaleski I. Stroke prevention in patients with atrial fibrillation in France: comparative

- cost-effectiveness of new oral anticoagulants (apixaban, dabigatran, and rivaroxaban), warfarin, and aspirin. *J Med Econ* 2014;17(8):587-598.
152. Singer DE, Chang Y, Fang MC et al. The net clinical benefit of warfarin anticoagulation in atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2009;151(5):297-305.
153. Ogilvie IM, Welner SA, Cowell W, Lip GY. Ischaemic stroke and bleeding rates in 'real-world' atrial fibrillation patients. *Thromb Haemost* 2011;106(1):34-44.
154. Nieuwlaat R, Capucci A, Lip GY et al. Antithrombotic treatment in real-life atrial fibrillation patients: a report from the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Eur Heart J* 2006;27(24):3018-3026.
155. Hutten BA, Lensing AW, Kraaijenhagen RA, Prins MH. Safety of treatment with oral anticoagulants in the elderly. A systematic review. *Drugs Aging* 1999;14(4):303-312.
156. DiMarco JP, Flaker G, Waldo AL et al. Factors affecting bleeding risk during anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation: observations from the Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) study. *Am Heart J* 2005;149(4):650-656.

157. Garcia A, Marin F, Arrarte V, Sogorb F. [Underuse of anticoagulant treatment in patients with atrial fibrillation]. *Med Clin (Barc)* 2002;119(16):638.
158. Bahri O, Roca F, Lechani T et al. Underuse of oral anticoagulation for individuals with atrial fibrillation in a nursing home setting in France: comparisons of resident characteristics and physician attitude. *J Am Geriatr Soc* 2015;63(1):71-76.
159. Johansson C, Hagg L, Johansson L, Jansson JH. Characterization of patients with atrial fibrillation not treated with oral anticoagulants. *Scand J Prim Health Care* 2014;32(4):226-231.
160. Gage BF, Yan Y, Milligan PE et al. Clinical classification schemes for predicting hemorrhage: results from the National Registry of Atrial Fibrillation (NRAF). *Am Heart J* 2006;151(3):713-719.
161. Man-Son-Hing M, Nichol G, Lau A, Laupacis A. Choosing antithrombotic therapy for elderly patients with atrial fibrillation who are at risk for falls. *Arch Intern Med* 1999;159(7):677-685.
162. Fang MC, Chang Y, Hylek EM et al. Advanced age, anticoagulation intensity, and risk for intracranial hemorrhage among patients taking warfarin for atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2004;141(10):745-752.

163. Hylek EM, Singer DE. Risk factors for intracranial hemorrhage in outpatients taking warfarin. *Ann Intern Med* 1994;120(11):897-902.
164. White HD, Gruber M, Feyzi J et al. Comparison of outcomes among patients randomized to warfarin therapy according to anticoagulant control: results from SPORTIF III and V. *Arch Intern Med* 2007;167(3):239-245.
165. Higashi MK, Veenstra DL, Kondo LM et al. Association between CYP2C9 genetic variants and anticoagulation-related outcomes during warfarin therapy. *JAMA* 2002;287(13):1690-1698.
166. Reitsma PH, van der Heijden JF, Groot AP, Rosendaal FR, Buller HR. A C1173T dimorphism in the VKORC1 gene determines coumarin sensitivity and bleeding risk. *PLoS Med* 2005;2(10):e312.
167. Rothberg MB, Celestin C, Fiore LD, Lawler E, Cook JR. Warfarin plus aspirin after myocardial infarction or the acute coronary syndrome: meta-analysis with estimates of risk and benefit. *Ann Intern Med* 2005;143(4):241-250.
168. Hallas J, Dall M, Andries A et al. Use of single and combined antithrombotic therapy and risk of serious upper gastrointestinal bleeding: population based case-control study. *BMJ* 2006;333(7571):726.

169. Mellekjaer L, Blot WJ, Sorensen HT et al. Upper gastrointestinal bleeding among users of NSAIDs: a population-based cohort study in Denmark. *Br J Clin Pharmacol* 2002;53(2):173-181.
170. Battistella M, Mamdami MM, Juurlink DN, Rabeneck L, Laupacis A. Risk of upper gastrointestinal hemorrhage in warfarin users treated with nonselective NSAIDs or COX-2 inhibitors. *Arch Intern Med* 2005;165(2):189-192.
171. Friberg L, Rosenqvist M, Lip GY. Evaluation of risk stratification schemes for ischaemic stroke and bleeding in 182 678 patients with atrial fibrillation: the Swedish Atrial Fibrillation cohort study. *Eur Heart J* 2012;33(12):1500-1510.
172. Fang MC, Go AS, Chang Y et al. A new risk scheme to predict warfarin-associated hemorrhage: The ATRIA (Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation) Study. *J Am Coll Cardiol* 2011;58(4):395-401.
173. Palareti G, Cosmi B. Bleeding with anticoagulation therapy - who is at risk, and how best to identify such patients. *Thromb Haemost* 2009;102(2):268-278.

174. Hughes M, Lip GY. Risk factors for anticoagulation-related bleeding complications in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *QJM* 2007;100(10):599-607.
175. Ho LY, Siu CW, Yue WS, Lau CP, Lip GY, Tse HF. Safety and efficacy of oral anticoagulation therapy in Chinese patients with concomitant atrial fibrillation and hypertension. *J Hum Hypertens* 2011;25(5):304-310.
176. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJ, Lip GY. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest* 2010;138(5):1093-1100.
177. Apostolakis S, Lane DA, Guo Y, Buller H, Lip GY. Performance of the HEMORR(2)HAGES, ATRIA, and HAS-BLED bleeding risk-prediction scores in patients with atrial fibrillation undergoing anticoagulation: the AMADEUS (evaluating the use of SR34006 compared to warfarin or acenocoumarol in patients with atrial fibrillation) study. *J Am Coll Cardiol* 2012;60(9):861-867.
178. Roldan V, Marin F, Fernandez H et al. Predictive value of the HAS-BLED and ATRIA bleeding scores for the risk of serious bleeding in a "real-world" population with atrial fibrillation receiving anticoagulant therapy. *Chest* 2013;143(1):179-184.

179. Caldeira D, Costa J, Fernandes RM, Pinto FJ, Ferreira JJ. Performance of the HAS-BLED high bleeding-risk category, compared to ATRIA and HEMORR2HAGES in patients with atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *J Interv Card Electrophysiol* 2014;40(3):277-284.
180. de Andres-Nogales F, Oyaguez I, Betegon-Nicolas L, Canal-Fontcuberta C, Soto-Alvarez J. Status of oral anticoagulant treatment in patients with nonvalvular atrial fibrillation in Spain. REACT-AF Study. *Rev Clin Esp* 2015;215(2):73-82.
181. Rosendaal FR, Cannegieter SC, van der Meer FJ, Briet E. A method to determine the optimal intensity of oral anticoagulant therapy. *Thromb Haemost* 1993;69(3):236-239.
182. Sardar P, Chatterjee S, Herzog E, Nairooz R, Mukherjee D, Halperin JL. Novel oral anticoagulants in patients with renal insufficiency: a meta-analysis of randomized trials. *Can J Cardiol* 2014;30(8):888-897.
183. Olesen JB, Sorensen R, Hansen ML et al. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulation agents in anticoagulant naive atrial fibrillation patients: Danish nationwide descriptive data 2011-2013. *Europace* 2015;17(2):187-193.

184. Platt AB, Localio AR, Brensinger CM et al. Risk factors for nonadherence to warfarin: results from the IN-RANGE study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2008;17(9):853-860.
185. Arnsten JH, Gelfand JM, Singer DE. Determinants of compliance with anticoagulation: A case-control study. *Am J Med* 1997;103(1):11-17.
186. Trachtenberg F, Dugan E, Hall MA. How patients' trust relates to their involvement in medical care. *J Fam Pract* 2005;54(4):344-352.
187. Lauffenburger JC, Farley JF, Gehi AK, Rhoney DH, Brookhart MA, Fang G. Factors driving anticoagulant selection in patients with atrial fibrillation in the United States. *Am J Cardiol* 2015;115(8):1095-1101.
188. Bertomeu-González V, Anguita-Sanchez M, Moreno-Arribas J et al. Quality of Anticoagulation with vitamin K antagonists. *Clin Cardiol*. In press.
189. Harrington AR, Armstrong EP, Nolan PE, Jr., Malone DC. Cost-effectiveness of apixaban, dabigatran, rivaroxaban, and warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation. *Stroke* 2013;44(6):1676-1681.
190. Verhoef TI, Redekop WK, Hasrat F, de BA, Maitland-van der Zee AH. Cost effectiveness of new oral anticoagulants for stroke prevention in patients

- with atrial fibrillation in two different European healthcare settings. *Am J Cardiovasc Drugs* 2014;14(6):451-462.
191. van WC, Jennings A, Oake N, Fergusson D, Forster AJ. Effect of study setting on anticoagulation control: a systematic review and metaregression. *Chest* 2006;129(5):1155-1166.
192. Rodriguez-Manero M, Otero-Ravina F, Garcia-Seara J et al. Outcomes of a Contemporary Sample of Patients With Atrial Fibrillation Taking Digoxin: Results From the AFBAR Study. *Rev Esp Cardiol* 2014.
193. Qualls LG, Greiner MA, Eapen ZJ et al. Postdischarge international normalized ratio testing and long-term clinical outcomes of patients with heart failure receiving warfarin: findings from the ADHERE registry linked to Medicare claims. *Clin Cardiol* 2013;36(12):757-765.
194. Gadisseur AP, Breukink-Engbers WG, van der Meer FJ, van den Besselaar AM, Sturk A, Rosendaal FR. Comparison of the quality of oral anticoagulant therapy through patient self-management and management by specialized anticoagulation clinics in the Netherlands: a randomized clinical trial. *Arch Intern Med* 2003;163(21):2639-2646.

195. Anderson JL, Horne BD, Stevens SM et al. Randomized trial of genotype-guided versus standard warfarin dosing in patients initiating oral anticoagulation. *Circulation* 2007;116(22):2563-2570.
196. Cotte FE, Benhaddi H, Duprat-Lomon I et al. Vitamin K antagonist treatment in patients with atrial fibrillation and time in therapeutic range in four European countries. *Clin Ther* 2014;36(9):1160-1168.
197. Mearns ES, White CM, Kohn CG et al. Quality of vitamin K antagonist control and outcomes in atrial fibrillation patients: a meta-analysis and meta-regression. *Thromb J* 2014;12:14.
198. Le Heuzey JY, Ammentorp B, Darius H et al. Differences among western European countries in anticoagulation management of atrial fibrillation. Data from the PREFER IN AF registry. *Thromb Haemost* 2014;111(5):833-841.
199. Kulkarni SP, Alexander KP, Lytle B, Heiss G, Peterson ED. Long-term adherence with cardiovascular drug regimens. *Am Heart J* 2006;151(1):185-191.
200. Pengo V, Pegoraro C, Cucchini U, Iliceto S. Worldwide management of oral anticoagulant therapy: the ISAM study. *J Thromb Thrombolysis* 2006;21(1):73-77.

4. ANEXOS



Anexo 1: Quality of anticoagulation with vitamin K antagonists.

Anexo 2: Choice of new oral anticoagulant agents versus vitamin K antagonists in atrial fibrillation. FANTASIIA study.





Vicente Bertomeu <vbertog@gmail.com>

Clinical Cardiology - Decision on Manuscript ID CLC-15-0011.R1

brittany@jeditorial.com <brittany@jeditorial.com>

28 de enero de 2015, 16:02

Para: vbertog@gmail.com

28-Jan-2015

Dear Dr. Bertomeu-González,

Your manuscript entitled "QUALITY OF ANTICOAGULATION WITH VITAMIN K ANTAGONISTS" has been accepted for publication in Clinical Cardiology in its current form.

Your article cannot be published until you have signed the appropriate license agreement. Within the next few days you will receive an email from Wiley's Author Services system which will ask you to log in and will present you with the appropriate license for completion.

Thank you for your fine contribution.

Sincerely,

Prof. A. John Camm
Clinical Cardiology
jcamm@sgul.ac.uk, ppotts@sgul.ac.uk

Referee(s)' Comments to Author:

Review Editor's Comments to Author:

Review Editor

Comments to the Author:

(There are no comments.)



Quality of Anticoagulation With Vitamin K Antagonists

Vicente Bertomeu-González, MD, PhD; Manuel Anguita, MD, PhD; José Moreno-Arribas, MD; Ángel Cequier, MD, PhD; Javier Muñoz, MD, PhD; Jesús Castillo-Castillo, MD; Juan Sanchis, MD, PhD; Inmaculada Roldán, MD, PhD; Francisco Marin, MD, PhD; Vicente Bertomeu-Martínez, MD, PhD; on behalf of the FANTASIIA Study Investigators

Department of Cardiology (Bertomeu-González, Moreno-Arribas, Castillo, Bertomeu-Martínez), San Juan University Hospital, Miguel Hernández University, Alicante, Spain; Department of Cardiology (Anguita, Cequier, Bertomeu-Martínez), Research Agency of the Spanish Society of Cardiology, Madrid, Spain; Department of Cardiology (Anguita), University Hospital Reina Sofía, Córdoba, Spain; Department of Cardiology (Cequier), Bellvitge University Hospital, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, Spain; Department of Cardiology (Muñoz), University Institute in Health Sciences, University of A Coruña, A Coruña Biomedical Research Institute, A Coruña, Spain; Department of Cardiology (Sanchis), Hospital Clinic of València, University of Valencia, Valencia, Spain; Department of Cardiology (Roldán), University Hospital La Paz, Madrid, Spain; Department of Cardiology (Marin), University Hospital Virgen de la Arrixaca, Murcia, Spain

ABSTRACT

Background: Vitamin K antagonists (VKA) have a narrow therapeutic range, and literature analysis reveals poor quality of anticoagulation control. We sought to assess the prevalence of poor anticoagulant control in patients under VKA treatment in the prevention of stroke for atrial fibrillation (AF).

Hypothesis: Control of anticoagulation with VKA is inadequate in a high percentage of patients with AF.

Methods: Patients with AF under VKA treatment were prospectively recruited in this observational registry. The sample comprised 948 patients. The estimated time spent in the therapeutic range (TTR) was calculated, and variables related with a TTR > 65% were analyzed.

Results: Mean age was 73.8 ± 9.4 years, and 42.5% of the patients were women. Mean TTR was $63.77\% \pm 23.80\%$ for the direct method and $60.27\% \pm 24.48\%$ for the Rosendaal method. Prevalence of poor anticoagulation control was 54%. Variables associated with good anticoagulation control were university studies (odds ratio [OR]: 1.99, 95% confidence interval [CI]: 1.08-3.64), chronic hepatic disease (OR: 8.15, 95% CI: 1.57-42.24), low comorbidity expressed as Charlson index (OR: 0.87, 95% CI: 0.76-0.99), no previous cardiac disease (OR: 0.64, 95% CI: 0.41-0.98), lower risk of bleeding assessed as hypertension, abnormal renal/liver function, stroke, bleeding history or predisposition, labile international normalized ratio, elderly age, and use of drugs or alcohol (HAS-BLED; OR: 0.81, 95% CI: 0.69-0.95), and lower heart rate (OR: 0.99, 95% CI: 0.98-0.99).

Conclusions: Patients who receive VKA to prevent stroke for AF spend less than half the time within therapeutic range.

This work was supported by an unrestricted investigational grant from Pfizer/Bristol-Myers Squibb and by grants from Institute of Health Carlos III FEDER (RD12/0042/0068, RD12/0042/0010, RD12/0042/0069, RD12/0042/0049, and RD12/0042/0063). All authors take responsibility for all aspects of the reliability and freedom from bias of the data presented and their discussed interpretation.

The authors have no other funding, financial relationships, or conflicts of interest to disclose.

Additional Supporting Information may be found in the online version of this article.

Introduction

Atrial fibrillation (AF) is the most common sustained cardiac arrhythmia and the major indication for long-term oral anticoagulation worldwide.¹ Vitamin K antagonists (VKAs), although no longer the only option, remain the pharmaceutical group more widely employed, due to their relatively low price and large amount of experience.

Coagulation status with VKAs needs to be monitored carefully to ensure maximal efficacy with minimal complication rates. The international normalized ratio (INR) is used to express the coagulation state, and several formulas

have been proposed to assess the quality of anticoagulation. Among those formulas, the time in the therapeutic range (TTR) is the more extended and has proven to be a major determinant of the efficacy and safety of anticoagulation with VKAs.²

Literature analysis reveals poor quality of anticoagulation control with VKAs,^{3–6} but it also shows important differences among countries.² In patients with suboptimal anticoagulation control with VKAs, strategies aimed to improve this control must be undertaken, including switching to a non-vitamin K antagonist oral anticoagulant (NOAC).

With this study we sought to assess the prevalence of poor anticoagulant control in patients under VKA treatment in the prevention of stroke for AF.

Methods

Patients

FANTASIA is a multicenter observational study. Cardiologists, general practitioners, and internists participated in the study recruiting 20 consecutive patients with nonvalvular AF receiving uninterrupted anticoagulant treatment for stroke prevention for >6 months. By design, 16 patients had to receive VKAs and 4 NOACs. Patients were excluded for age <18 years, history of heart valve disorder (including prosthesis or moderate/severe valve disease), hospitalization at the moment, or if they were participating in a clinical trial. Patients unwilling or unable to provide written informed consent were also excluded. The study was conducted in Spain. The research protocol complied with the Declaration of Helsinki and was approved by the local ethics committee.

A total of 1290 patients were recruited; of those, 994 received VKAs (77.1%) and 296 received NOACs (22.9%). After the exclusion of 48 patients with incomplete registry of INR controls, the final sample for the analysis of quality of anticoagulation with VKAs consisted of 948 patients.

Coagulation status was determined by INR values of the 6 months previous to the study entry. The INR values were registered together with other clinical and analytical variables. Chronic kidney disease was defined as estimated glomerular filtration rate <60 mL/min/1.73 m², and chronic hepatic disease was defined as having a past medical history of cirrhosis, hepatitis, any other chronic liver disorder, or persistent elevation of transaminases 3× the upper limit of normal. Stroke and hemorrhagic risks were calculated by means of the CHA₂DS₂-VASc⁷ and hypertension, abnormal renal/liver function, stroke, bleeding history or predisposition, labile INR, elderly age, and use of drugs or alcohol (HAS-BLED) scores,⁸ and the presence of comorbid diseases was assessed with the Charlson index.⁹

Quality of Anticoagulation

International normalized ratio was determined monthly in the 6 months previous to the study entry. Direct method shows the proportion of INR controls within 2 and 3. The Rosendaal method uses linear interpolation to assign an INR value to each day between successive observed INR

values.¹⁰ The estimated time spent in the TTR was assessed by the Rosendaal method. Poor anticoagulation control was defined as an estimated TTR <65%.¹¹

Statistical Analysis

All continuous variables showed normal distribution and are presented as mean ± SD. Discrete variables are presented as values (percentages). Baseline characteristics were compared between patients with adequate (TTR ≥65%) or inadequate (TTR <65%) VKA control. Logistic regression analyses were employed for univariate analyses and for multivariate adjustment. Multivariate models were performed including variables with recognized clinical relevance with VKA control and those with a *P* value <0.1 in the univariate analysis. Results are presented as odds ratios (ORs) and 95% confidence intervals (95% CIs). A 2-sided *P* value of <0.05 was considered to be significant for all analyses. All statistical analyses were performed using SPSS version 13.0 (SPSS Inc., Chicago, IL).

Results

Mean age of the study population was 73.8 ± 9.4 years, and 42.5% of the patients were women. Clinical characteristics of the sample are depicted in Table 1.

Unadjusted analyses (Table 2) revealed higher control rates for higher education level; absence of cardiovascular risk factors: hypertension (78.52% TTR ≥65% vs 83.69% TTR <65%; OR: 0.71, *P* = 0.04), diabetes mellitus (27.25% TTR ≥65% vs 34.37% TTR <65%; OR: 0.72, *P* = 0.02), less comorbidity expressed as lower mean Charlson index (1.09 TTR ≥65% vs 1.30 TTR <65%; OR: 0.86, *P* = 0.01), lower thrombotic risk (CHA₂DS₂: 2.22 TTR ≥65% vs 2.40 TTR <65%; OR: 0.89, *P* = 0.02) and hemorrhagic risk (HAS-BLED: 1.90 TTR ≥65% vs 2.08 TTR <65%; OR: 0.85, *P* = 0.01), and better glycemic control (glycemia: 107.05 TTR ≥65% vs 112.8 TTR <65%; OR: 0.99, *P* = 0.01, and glycated hemoglobin 6.10 TTR ≥65% vs 6.35 TTR <65%; OR: 0.86, *P* = 0.02). (For detailed pharmacological treatment, see Supporting Table in the online version of this article.)

Prevalence of poor anticoagulation control was 54% (515 patients with TTR <65%). Mean TTR was 63.77% ± 23.80% for the direct method and 60.27% ± 24.48% for the Rosendaal method. Each patient was 90.41 ± 36.72 days within the therapeutic range out of the 180 days of registry. A total of 4.7% of the study population was between 0 and 30 days within INR range 2–3; 17.3% between 30 and 60 days; 26.4% between 60 and 90 days; 21% between 90 and 120 days; and 21% >120 days. None of the INR values were within range in 1.3% of the sample; 4.4% had only 1 determination within range; 12.1% had 2; 22.9% had 3; 24.7% had 4; 21.7% had 5; and 13.5% of patients had all their INR measurements between 2 and 3.

After multivariate adjustment (Table 3), variables associated with good anticoagulation control were university studies (OR: 1.99, 95% CI: 1.08–3.64), chronic hepatic disease (OR: 8.15, 95% CI: 1.57–42.24), low comorbidity expressed as Charlson index (OR: 0.87, 95% CI: 0.76–0.99), no previous cardiac disease (OR: 0.64, 95% CI: 0.41–0.98), lower risk of bleeding assessed as HAS-BLED (OR: 0.81, 95% CI: 0.69–0.95), and lower heart rate (OR: 0.99, 95% CI: 0.98–0.99).

Table 1. Baseline Characteristics of the Study Population Stratified by Time in the TTR

Variable	Total (N = 948)	TTR <65% (n = 515)	TTR ≥65% (n = 433)	P Value
Age, y	74.01	73.75	74.33	0.34
Female sex	43.25	42.33	44.34	0.53
Education				
Cannot write (Ref)	5.8	6.99	4.39	
Primary	70.15	71.26	68.82	0.14
Secondary	15.30	15.34	15.24	0.16
Higher education	3.06	2.52	3.70	0.07
University degree	5.70	3.88	7.85	0.00
HTN	81.33	83.69	78.52	0.04
Hyperlipidemia	54.85	53.40	56.58	0.33
DM	31.12	34.37	27.25	0.02
Smoking history				
Nonsmoker (Ref)	62.03	61.36	62.82	
Current smoker	4.43	5.63	3.00	0.06
Recent former smoker (<1 year)	2.22	2.33	2.08	0.76
Former smoker (<1 year)	31.33	30.68	32.10	0.88
Chronic pulmonary disease	16.67	17.09	16.17	0.70
Chronic kidney disease	21.10	22.52	19.40	0.24
Chronic hepatic disease	1.16	0.58	1.85	0.09
Active cancer	9.28	10.49	7.85	0.17
PAD	6.96	7.77	6.00	0.29
CVD				
None (Ref)	85.02	84.85	85.22	
Ischemic	9.92	9.51	10.39	0.70
Transient ischemic	4.32	4.85	3.70	0.40
Hemorrhagic	0.74	0.78	0.69	0.88
Systemic embolism	2.22	2.52	1.85	0.48
Charlson index	1.20	1.30	1.09	0.01
HF	31.75	34.37	28.64	0.06
CAD	20.25	20.78	19.63	0.66
DCM	13.29	13.20	13.39	0.93
Hypertrophic cardiomyopathy	3.06	3.11	3.00	0.93
LVH	17.19	16.70	17.78	0.66
Recent bleeding (6 months)	2.53	3.30	1.62	0.11
Type of AF				
Paroxysmal (Ref)	26.9	26.80	27.02	
Persistent	17.72	18.25	17.09	0.71

Table 1. Continued

Variable	Total (N = 948)	TTR <65% (n = 515)	TTR ≥65% (n = 433)	P Value
Long-term persistent	3.90	3.69	4.16	0.75
Permanent	51.48	51.26	51.73	1.00
EHRA functional class				
I (Ref)	38.61	40.39	36.49	
II	52.32	49.71	55.43	0.13
III	8.65	9.51	7.62	0.63
IV	0.42	0.39	0.46	0.78
CHADS ₂ score, mean	2.32	2.40	2.22	0.02
CHA ₂ DS ₂ -VASc score, mean	3.79	3.87	3.70	0.10
HAS-BLED score, mean	1.99	2.08	1.90	0.01
Rhythm at inclusion				
Sinus (Ref)	30.80	28.54	33.49	
AF	61.81	63.30	60.05	0.14
Pacemaker	6.54	7.18	5.77	0.18
Other	0.84	0.97	0.69	0.50
Conduction disturbances				
None (Ref)	77.34	80.59	73.47	
AV block	3.54	4.36	2.58	0.25
RBBB	10.31	7.52	13.62	0.00
LBBB	8.81	7.52	10.33	0.08
LVEF, %, mean	58.29	58.09	58.53	0.59
Hg, g/dL, mean	13.66	13.69	13.63	0.64
sCr, mg/dL, mean	1.07	1.09	1.06	0.33
eGFR, mL/min/1.73 m ² , mean	65.49	65.75	65.17	0.70
Glycemia, mg/dL, mean	110.18	112.81	107.05	0.01
HbA _{1c} , %, mean	6.23	6.35	6.10	0.02

Abbreviations: AF, atrial fibrillation; AV block, atrioventricular block; CAD, coronary artery disease; CI, confidence interval; CVD, cerebrovascular disease; DCM, dilated cardiomyopathy; DM, diabetes mellitus; eGFR, estimated glomerular filtration rate; EHRA, European Heart Rhythm Association; HbA_{1c}, glycated hemoglobin; HF, heart failure; Hg, hemoglobin; HTN, hypertension; LBBB, left bundle branch block; LVEF, left ventricular ejection fraction; LVH, left ventricular hypertrophy; RBBB, right bundle branch block; Ref, reference category; PAD, peripheral artery disease; sCr, serum creatinine; TTR, time in the therapeutic range.

Data are presented as % unless otherwise indicated.

Discussion

Our study shows a rate of inadequate control with AVKs of 54%, and 46% of the patients spent more than half the time outside the therapeutic range.

The poor control of anticoagulation is of concern. Prognosis of patients under anticoagulant treatment has been proven to differ significantly according to INR control,^{3,12,13} and some strategies are now available to improve the quality of oral anticoagulation. Those strategies include the use of computer-assisted dosing tools, self-monitoring, improving

patient compliance, use of dedicated anticoagulation clinics, genotype-guided dosing, and switch to NOACs.^{3,14,15} Causes of the low achievement of adequate anticoagulation are multiple, including underuse of strategies designed to improve control, therapeutic inertia, comorbidities, and socioeconomical variables that preclude the use of NOACs. Efforts have been made to increase the prescription of anticoagulation for patients with AF in accordance with international guidelines,^{16,17} but the quality of this anticoagulation has to be evaluated.

Table 2. Univariate Comparison of the Population With Effect of Each Variable on the Quality of Anticoagulation

Variable	TTR < 65% (n = 515)	TTR ≥65%(n = 433)	OR	95% CI	P Value
Age, y	73.75	74.33	1.01	0.99-1.02	0.34
Female sex	42.33	44.34	1.09	0.84-1.40	0.53
Education					
Cannot write (Ref)	6.99	4.39			
Primary	71.26	68.82	1.54	0.86-2.74	0.14
Secondary	15.34	15.24	1.58	0.83-3.02	0.16
Higher education	2.52	3.70	2.33	0.93-5.85	0.07
University degree	3.88	7.85	3.22	1.47-7.05	0.00
HTN	83.69	78.52	0.71	0.51-0.99	0.04
Hyperlipidemia	53.40	56.58	1.14	0.88-1.47	0.33
DM	34.37	27.25	0.72	0.54-0.95	0.02
Smoking history					
Nonsmoker (Ref)	61.36	62.82			
Current smoker	5.63	3.00	0.52	0.27-1.02	0.06
Recent former smoker (<1 year)	2.33	2.08	0.87	0.36-2.10	0.76
Former smoker (<1 year)	30.68	32.10	1.02	0.77-1.35	0.88
Chronic pulmonary disease	17.09	16.17	0.94	0.66-1.32	0.70
Chronic kidney disease	22.52	19.40	0.83	0.60-1.13	0.24
Chronic hepatic disease	0.58	1.85	3.21	0.85-12.19	0.09
Active cancer	10.49	7.85	0.73	0.46-1.14	0.17
PAD	7.77	6.00	0.76	0.45-1.26	0.29
CVD					
None (Ref)	84.85	85.22			
Ischemic	9.51	10.39	1.09	0.71-1.67	0.70
Transient ischemic	4.85	3.70	0.76	0.40-1.44	0.40
Hemorrhagic	0.78	0.69	0.89	0.20-3.99	0.88
Systemic embolism	2.52	1.85	0.73	0.30-1.77	0.48
Charlson index	1.30	1.09	0.86	0.77-0.96	0.01
HF	34.37	28.64	0.77	0.58-1.01	0.06
CAD	20.78	19.63	0.93	0.68-1.28	0.66
DCM	13.20	13.39	1.02	0.70-1.48	0.93
Hypertrophic cardiomyopathy	3.11	3.00	0.97	0.46-2.03	0.93
LVH	16.70	17.78	1.08	0.77-1.51	0.66
Recent bleeding (6 months)	3.30	1.62	0.48	0.20-1.17	0.11
Type of AF					
Paroxysmal (Ref)	26.80	27.02			
Persistent	18.25	17.09	0.93	0.63-1.37	0.71
Long-term persistent	3.69	4.16	1.12	0.56-2.23	0.75

Table 2. Continued

Variable	TTR < 65% (n = 515)	TTR ≥ 65% (n = 433)	OR	95% CI	P Value
Permanent	51.26	51.73	1.00	0.74-1.36	1.00
EHRA functional class					
I (Ref)	40.39	36.49			
II	49.71	55.43	1.23	0.94-1.62	0.13
III	9.51	7.62	0.89	0.54-1.44	0.63
IV	0.39	0.46	1.32	0.18-9.45	0.78
CHADS ₂ score, mean	2.40	2.22	0.89	0.80-0.98	0.02
CHA ₂ DS ₂ -VASc score, mean	3.87	3.70	0.93	0.86-1.01	0.10
HAS-BLED score, mean	2.08	1.90	0.85	0.75-0.96	0.01
Rhythm at inclusion					
Sinus (Ref)	28.54	33.49			
AF	63.30	60.05	0.81	0.61-1.07	0.14
Pacemaker	7.18	5.77	0.68	0.39-1.20	0.18
Other	0.97	0.69	0.61	0.14-2.59	0.50
Conduction disturbances					
None (Ref)	80.59	73.47			
AV block	4.36	2.58	0.65	0.31-1.36	0.25
RBBB	7.52	13.62	1.98	1.28-3.07	0.00
LBBB	7.52	10.33	1.51	0.95-2.38	0.08
LVEF, %, mean	58.09	58.53	1.00	0.99-1.02	0.59
Hg, g/dL, mean	13.69	13.63	0.98	0.91-1.06	0.64
sCr, mg/dL, mean	1.09	1.06	0.87	0.66-1.15	0.33
eGFR, mL/min/1.73 m ² , mean	65.75	65.17	1.00	0.99-1.00	0.70
Glycemia, mg/dL, mean	112.81	107.05	0.99	0.99-1.00	0.01
HbA _{1c} , %, mean	6.35	6.10	0.86	0.76-0.98	0.02

Abbreviations: AF, atrial fibrillation; AV block, atrioventricular block; CAD, coronary artery disease; CI, confidence interval; CVD, cerebrovascular disease; DCM, dilated cardiomyopathy; DM, diabetes mellitus; eGFR, estimated glomerular filtration rate; EHRA, European Heart Rhythm Association; HbA_{1c}, glycated hemoglobin; HF, heart failure; Hg, hemoglobin; HTN, hypertension; LBBB, left bundle branch block; LVEF, left ventricular ejection fraction; LVH, left ventricular hypertrophy; RBBB, right bundle branch block; Ref, reference category; PAD, peripheral artery disease; sCr, serum creatinine; TTR, time in the therapeutic range.

An OR > 1 indicates that the presence of the variable increases the likelihood of good anticoagulation control, assessed by TTR ≥ 65%.

A large observational study involving 6250 patients from France, Germany, Italy, and the United Kingdom treated with VKAs and with available INR has recently been published. Good VKA control was defined as TTR > 70%; the rates of inadequate control found were 52% in France, 56% in Germany, 54% in Italy, and 45% in the United Kingdom.¹⁸ A pooled analysis of AF studies published between 1990 and 2013 showed a mean TTR of 61% and 56% of INR measures within therapeutic range,² whereas an older meta-analysis including studies performed in the United States showed a mean TTR of 57% and 51% of time within range.³ A more recent study showed TTR values between 70.3% and 81.4% among Western European countries.¹⁹

In our study, the variables associated with adequate VKA adjustment were higher education, expressed as having a university degree; low comorbidity, expressed as low Charlson index; no previous cardiac disease, lower risk of bleeding, chronic hepatic disease, and lower heart rate. Classic studies evaluating compliance with anticoagulants revealed that younger age, male sex, or nonwhite race were factors associated with lack of compliance.²⁰ A more recent study revealed poor compliance with anticoagulants in patients with higher educational level, current employment, and lower scores on mental health or cognitive functioning.²¹ This apparent controversy was explained by the decreased trust in physicians among

Table 3. Multivariable Analysis, Variables Associated With TTR \geq 65%

Variable	OR	95% CI	P Value
University studies	1.99	1.08-3.64	0.03
Chronic hepatic disease	8.15	1.57-42.24	0.01
Charlson index	0.87	0.76-0.99	0.03
No previous cardiac disease	0.64	0.41-0.98	0.04
HAS-BLED	0.81	0.69-0.95	0.01
Heart rate (bpm)	0.99	0.98-1.00	0.03

Abbreviations: CI, confidence interval; ECG, electrocardiogram; HAS-BLED, hypertension, abnormal renal/liver function, stroke, bleeding history or predisposition, labile INR, elderly age, and use of drugs or alcohol; INR, international normalized ratio; OR, odds ratio; TTR, time in the therapeutic range.

Model adjusted by age, sex, kidney disease, ECG conduction disturbances, previous ablation, and diuretic treatment.

more educated subjects, whereas poor cognition has been associated with worse treatment adherence also in other areas.²² In our study, having a university degree was associated with adequate anticoagulation control. We believe that higher education helps patients to understand the importance of anticoagulant treatment adherence. The association we have found between education and control is not limited to university studies; on the contrary, we can see a progressive increase in the OR for adequate control for progressively higher levels of education (Table 2).

The explanation of how chronic liver disease and lower heart rate are associated with adequate VKA control is unclear. We speculate that both patients and physicians are more careful when anticoagulating patients with chronic liver disease. Patients with higher heart rate are more prone to heart failure decompensation and to receive chronotropic/antiarrhythmic drugs, 2 factors that may interfere with VKA anticoagulation. These hypotheses need to be confirmed in future studies.

Study Limitations

We must acknowledge several study limitations. First, ours is an observational, transversal study. Second, we do not know which patients had their INR controls performed by general practitioners, cardiologists, hematologists, or anticoagulation clinics, or by self-monitoring. Duration of the arrhythmia and echocardiographic variables other than left ventricular ejection fraction were not available, and thus these data have not been analyzed. The results we present are representative of Spain, but previous reports have shown that in Spain INR control is equal or superior to that in other Western countries such as Italy, France, the United States, or Canada.²³ Another peculiarity of our study is that in Spain the predominant VKA is acenocoumarol, as opposed to most Western countries, where warfarin is mainly used.

Conclusion

Patients who receive VKAs to prevent stroke for AF spend <50% of the time within therapeutic range. Efforts must

be made to improve efficacy and security of chronic anticoagulation.

References

1. Wilke T, Groth A, Mueller S, et al. Incidence and prevalence of atrial fibrillation: an analysis based on 8.3 million patients. *Eur Soc Cardiol*. 2013;15:486–493.
2. Mearns ES, White CM, Kohn CG, et al. Quality of vitamin K antagonist control and outcomes in atrial fibrillation patients: a meta-analysis and meta-regression. *Thromb J*. 2014;24:12–14.
3. van Walraven C, Jennings A, Oake N, et al. Effect of study setting on anticoagulation control: a systematic review and meta-regression. *Chest*. 2006;129:1155–1166.
4. Wan Y, Heneghan C, Perera R, et al. Anticoagulation control and prediction of adverse events in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2008;1:84–91.
5. Baker WL, Cios DA, Sander SD, et al. Meta-analysis to assess the quality of warfarin control in atrial fibrillation patients in the United States. *J Manag Care Pharm*. 2009;15:244–252.
6. Cios DA, Baker WL, Sander SD, et al. Evaluating the impact of study-level factors on warfarin control in US-based primary studies: a meta-analysis. *Am J Health Syst Pharm*. 2009;66:916–925.
7. Lip GY, Nieuwlaet R, Pisters R, et al. Refining clinical risk stratification for predicting stroke in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Chest*. 2010;137:263–272.
8. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaet R, et al. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest*. 2010;138:1093–1100.
9. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chron Dis*. 1987;40:373–383.
10. Rosendaal FR, Cannegieter SC, van der Meer FJ, et al. A method to determine the optimal intensity of oral anticoagulant therapy. *Thromb Haemost*. 1993;69:236–239.
11. Connolly SJ, Pogue J, Eikelboom J, et al. Benefit of oral anticoagulant over antiplatelet therapy in atrial fibrillation depends on the quality of international normalized ratio control achieved by centers and countries as measured by time in therapeutic range. *Circulation*. 2008;118:2029–2037.
12. Apostolakis S, Sullivan RM, Olshansky B, et al. Factors affecting quality of anticoagulation control among patients with atrial fibrillation on warfarin: the SAME-TT₂R₂ score. *Chest*. 2013;144:1555–1563.
13. Qualls LG, Greiner MA, Eapen ZJ, et al. Postdischarge international normalized ratio testing and long-term clinical outcomes of patients with heart failure receiving warfarin: findings from the ADHERE registry linked to Medicare claims. *Clin Cardiol*. 2013;36:757–765.
14. Gadisseur AP, Breukink-Engbers WG, et al. Comparison of the quality of oral anticoagulant therapy through patient self-management and management by specialized clinics in the Netherlands: a randomized clinical trial. *Arch Intern Med*. 2003;163:2639–2646.
15. Anderson JL, Horne BD, Stevens SM, et al. Randomized trial of genotype-guided versus standard warfarin dosing in patients initiating oral anticoagulation. *Circulation*. 2007;116:2563–2570.
16. Clua-Espuny JL, Lechuga-Duran I, Bosch-Princep R, et al. Prevalence of undiagnosed atrial fibrillation and of that not being treated with anticoagulant drugs: the AFABE study. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2013;66:545–552.
17. Rodríguez-Mañero M, Otero-Raviña F, García-Seara J, et al. Outcomes of a contemporary sample of patients with atrial fibrillation taking digoxin: results from the AFBAR Study. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2014;67:890–897.
18. Cotté FE, Benhaddi H, Duprat-Lomon I, et al. Vitamin K antagonist treatment in patients with atrial fibrillation and time in therapeutic range in four European countries. *Clin Ther*. 2014;36:1160–1168.
19. Le Heuzey JY, Ammentorp B, Darius H, et al. Differences among Western European countries in anticoagulation management of atrial fibrillation: data from the PREFER IN AF registry. *Thromb Haemost*. 2014;111:833–841.

20. Arnsten JH, Gelfand JM, Singer DE. Determinants of compliance with anticoagulation: a case-control study. *Am J Med.* 1997;103:11–13.
21. Platt AB, Localio AR, Brendinger AM, et al. Risk factors for nonadherence to warfarin: results from the IN-RANGE study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2008;17:853–860.
22. Kulkarni SP, Alexander KP, Lytle B, et al. Long-term adherence with cardiovascular drug regimens. *Am Heart J.* 2006;151:185–191.
23. Pengo V, Pegoraro C, Cucchini U, et al. Worldwide management of oral anticoagulation therapy: the ISAM study. *J Thromb Thrombolysis.* 2006;211:73–77.





jose moreno <jmorarr@gmail.com>

Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics - Decision on Manuscript ID JCPT-2015-Mar-0086.R2

kloner@hmri.org <kloner@hmri.org>

1 de junio de 2015, 23:02

Para: jmorarr@gmail.com, vbertog@gmail.com, manuely.anguita.sspa@juntadeandalucia.es, acequier@bellvitgehospital.cat, javmu@odds.es, j_kastillo@hotmail.com, iroldan.hulp@salud.madrid.org, fcomarino@hotmail.com, vicentebertomeumartinez@gmail.com

Cc: arichardson.sagepub@gmail.com

01-Jun-2015

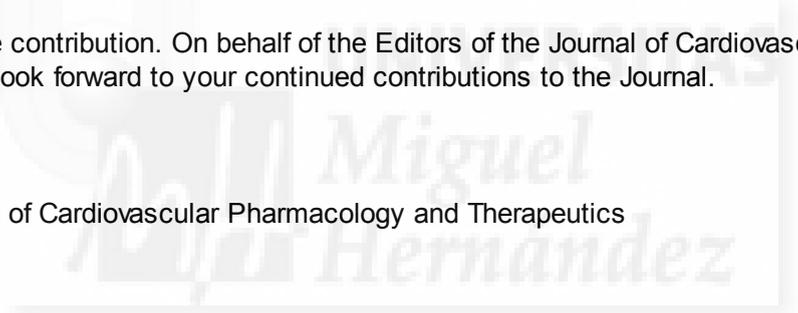
Dear Dr. MORENO-ARRIBAS:

It is a pleasure to accept your manuscript entitled, "CHOICE OF NEW ORAL ANTICOAGULANT AGENTS VERSUS VITAMIN K ANTAGONISTS IN ATRIAL FIBRILLATION. FANTASIIA STUDY.," in its current form for publication in the Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics.

If you or your funder wish your article to be freely available online to non-subscribers immediately upon publication (gold open access), you can opt for it to be included in SAGE Choice, subject to payment of a publication fee. For further information, please visit SAGE Choice (<http://www.sagepub.com/sagechoice.sp>).

Thank you for your fine contribution. On behalf of the Editors of the Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics, we look forward to your continued contributions to the Journal.

Sincerely,
Dr. Robert Kloner
Editor in Chief, Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics
kloner@hmri.org



Choice of New Oral Anticoagulant Agents Versus Vitamin K Antagonists in Atrial Fibrillation: FANTASIIA Study

Journal of Cardiovascular
Pharmacology and Therapeutics
1-7
© The Author(s) 2015
Reprints and permission:
sagepub.com/journalsPermissions.nav
DOI: 10.1177/1074248415596426
cpt.sagepub.com


José Moreno-Arribas, MD¹, Vicente Bertomeu-González, MD, PhD¹, Manuel Anguita-Sanchez, MD, PhD^{2,3}, Ángel Cequier, MD, PhD^{2,4}, Javier Muñiz, PhD⁵, Jesús Castillo, MD¹, Juan Sanchis, MD, PhD⁶, Inmaculada Roldán, MD, PhD⁷, Francisco Marín, MD, PhD⁸, and Vicente Bertomeu-Martínez, MD, PhD^{1,2}; on behalf of the investigators of the FANTASIIA study

Abstract

Introduction: Atrial fibrillation (AF) is associated with an increased risk of thromboembolic events. Many patients with AF receive chronic anticoagulation, either with vitamin K antagonists (VKAs) or with non-VKA oral anticoagulants (NOACs). We sought to analyze variables associated with prescription of NOAC. **Methods:** Patients with AF under anticoagulation treatment were prospectively recruited in this observational registry. The sample comprised 1290 patients under chronic anticoagulation for AF, 994 received VKA (77.1%) and 296 NOAC (22.9%). Univariate and multivariate analyses were performed to identify variables associated with use of NOAC. **Results:** Mean age was 73.8 ± 9.4 years, and 42.5% of the patients were women. The CHA₂DS₂-VASc score was 0 in 4.9% of the population, 1 in 24.1%, and ≥ 2 in 71% (median = 4, interquartile range = 2). Variables associated with NOAC treatment were major bleeding (odds ratio [OR] = 3.36; confidence interval [CI] 95%: 1.73-6.51; $P < .001$), hemorrhagic stroke (OR = 3.19; CI 95%: 1.00-10.15, $P = .049$), university education (OR = 2.44; CI 95%: 1.55-3.84; $P < .001$), high diastolic blood pressure (OR = 1.02; CI 95%: 1.00-1.03; $P = .006$), and higher glomerular filtration rate (OR 1.01, CI 95%: 1.00-1.01; $P = .01$). And variables associated with VKA use were history of cancer (OR = 0.46; CI 95%: 0.25-0.85; $P = .013$) and bradyarrhythmia (OR = 0.40; CI 95%: 0.19-0.85; $P = .020$). **Conclusion:** Medical and social variables were associated with prescription of NOAC. Major bleeding, hemorrhagic stroke, university education, and higher glomerular filtration rate were more frequent among patients under NOAC. On the contrary, patients with history of cancer or bradyarrhythmias more frequently received VKA.

Keywords

atrial fibrillation, anticoagulant treatment, vitamin K antagonists, nonvitamin K antagonist oral anticoagulants

Introduction

Atrial fibrillation (AF) is the most common sustained cardiac arrhythmia and the main indication for chronic oral anticoagulation worldwide.¹ Atrial fibrillation is associated with an increased risk of thromboembolic events.² Vitamin K antagonists (VKAs) have been the mainstay of oral anticoagulation for decades, but they have many limitations including narrow therapeutic window, variability in dose response, slow onset and offset of action, and drug and food interactions. Recently, 3 oral anticoagulants have proven to be equal or superior to VKA in the prevention of thromboembolic events in patients with AF: dabigatran, rivaroxaban, and apixaban (NOAC, standing initially for new oral anticoagulants and now for non-VKA oral anticoagulants).³⁻⁶ Current guidelines recommend preferential use of NOAC in patients with nonvalvular AF and risk of thromboembolic events.⁷ Nevertheless, the use of NOAC

¹ Hospital Universitario de San Juan, Universidad Miguel Hernández, Alicante, Spain

² Agencia de Investigación de la Sociedad Española de Cardiología, Madrid, Spain

³ Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, Spain

⁴ Hospital Universitario de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, Spain

⁵ Instituto Universitario de Ciencias de la Salud de la Universidad de A Coruña, Instituto de Investigación Biomédica de A Coruña, A Coruña, Spain

⁶ Hospital Clínic de València, Universidad de Valencia, Valencia, Spain

⁷ Hospital Universitario La Paz, Madrid, Spain

⁸ Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia, Spain

Manuscript submitted: January 12, 2015; **accepted:** April 6, 2015.

Corresponding Author:

José Moreno-Arribas, Cardiology Department, Hospital Universitario San Juan de Alicante, Carretera N332 sn, 03550 Alicante, Spain.
Email: jmorarr@gmail.com

has been limited due to both economical and medical reasons. We sought to assess variables associated with NOAC versus VKA prescription in the prevention of thromboembolism in AF.

Methods

Patients

Fibrilación Auricular: influencia del Nivel y Tipo de Anticoagulación Sobre la Incidencia de Ictus y Accidentes hemorrágicos (FANTASIIA) is a multicenter observational study. Cardiologists, general practitioners, and internists participated in the study recruiting 20 consecutive patients with nonvalvular AF receiving uninterrupted anticoagulant treatment for prevention of stroke for more than 6 months. By design, 16 patients had to receive VKA and 4 NOACs. Patients were excluded if they were younger than 18 years old, had history of heart valve disorder (including prosthesis or moderate/severe valve disease), were hospitalized at the moment, or were participating in a clinical trial. Patients unwilling or unable to provide written informed consent were also excluded. The study was conducted in Spain. The research protocol complied with the Declaration of Helsinki and was approved by the local ethics committee.

Data Collection

Demographic data were collected, including labor situation (employed, unemployed, retired, disability, and housework), level of education (cannot read or write, primary school, high school, vocational training, and college), cardiovascular risk factor, such as high blood pressure, hypercholesterolemia, diabetes mellitus, smoking habit, and other comorbidities: chronic obstructive pulmonary disease, chronic kidney disease (glomerular filtration rate <60 mL/min), dialysis, liver dysfunction (persistent elevation of transaminases 3 times above the upper limit of normality), cancer, peripheral artery disease, ictus (ischemic, hemorrhagic, or transient attack), thyroid dysfunction, and alcohol consumption. Major bleeding was defined as hemorrhage in a critical anatomical site (intracranial, intraspinal, intraocular, retroperitoneal, intra-articular, intramuscular with compartment syndrome, or pericardial), bleeding that led to a drop ≥ 2 g/dL in hemoglobin level or bleeding that required transfusion. Cardiac disease such as heart failure, coronary artery disease and other cardiomyopathies, previous tachycardia or bradyarrhythmias, ablation, and pacemaker or implantable cardioverter defibrillator, were also collected. Data related to AF, including year of diagnosis, symptoms, type of AF, and medical treatment were collected. Stroke and hemorrhagic risks were calculated by means of the C = Congestive heart failure, H = Hypertension, A = Age ≥ 75 years, D = Diabetes mellitus, S = stroke or transient ischemic attack, V = Vascular disease, A = Age 65-74 years Sc = Sex category (CHA₂DS₂-VASc)⁸ and H = Hypertension, A = Abnormal renal/liver function, S = Stroke, B = Bleeding history or predisposition, L = Labile INR, E = Elderly >65 y D = Drugs/alcohol (HAS-BLED)⁹ scores. An electrocardiogram was performed and blood pressure and heart rate were measured after 5 minutes of rest. Weight and

height were measured. Laboratory analyses were performed by the laboratory of reference of each patient. Medical treatment data were also collected, including type and dose of oral anticoagulation, antiarrhythmic drugs, and other cardiovascular medication. In patients treated with VKA, the 6 months previous INR controls were collected. A total of 1290 patients were recruited, of those 994 received VKA (77.1%) and 296 NOAC (22.9%).

Statistical Analyses

All continuous variables showed normal distribution and are presented as mean (standard deviation) and compared by Student *t* test. Discrete variables are presented as values (percentages) and compared between patients under VKA or NOAC treatment by chi-square test or Fisher exact test, as appropriate. Logistic regression analyses were employed for multivariate adjustment. Multivariate models were performed including variables with recognized clinical relevance with VKA control and those with a *P* value $<.1$ in the univariate analysis. Logistic regression was performed by a backward conditional test. Results are presented as odds ratio (OR) and 95% confidence interval (CI). A 2-sided *P* value of $<.05$ was considered to be significant for all analyses. All statistical analyses were performed using SPSS 13.0.

Results

Mean age of the study population was 73.8 (9.4) years, and 42% of the patients were women, 81% had history of hypertension, 54% dyslipidemia, and 29% diabetes. Only 5% were active smokers. Cardiac disease was present in 48%: 376 (28%) patients had history of heart failure, more than half of them with preserved ejection fraction, and 18% previous coronary artery disease. In all, 16% had history of cerebrovascular disease, 17% of obstructive chronic pulmonary disease, and 19% chronic kidney disease. Median (interquartile range) C = Congestive heart failure, H = Hypertension, A = Age ≥ 75 years, D = Diabetes mellitus, S = stroke or transient ischemic attack (CHADS₂), CHA₂DS₂-VASc, and HAS-BLED were 2 (2), 4 (2), and 2 (2), respectively, and mean (standard deviation) were 2.22 (0.6), 3.64 (0.9), and 1.93 (0.5), respectively. Of the 1318 patients included, 994 (77%) were under VKA treatment, while 296 (23%) were under NOAC. In all, 169 (57%) patients were treated with dabigatran, 113 (38%) with rivaroxaban, and 14 (5%) with apixaban. Most patients were followed by a cardiologist. Patients under VKA treatment were followed by an internist in 7.4% and by primary care in 5.6% and patients treated with NOAC in 6.4% and 5.4%, respectively (no differences were observed). However, 93.86% of patients treated with VKA and 97.64% with NOAC have been studied by a cardiologist (*P* = .01). Table 1 shows baseline characteristics of the study population stratified by the anticoagulant treatment.

Univariate Analysis

Patients under VKA were older and had higher rates of kidney disease, heart failure, coronary artery disease, bradyarrhythmias, and cancer, compared to patients under NOAC treatment. Patients

Table 1. Baseline Characteristics of the Population: Univariate Analysis.^a

Variable	VKA (n = 994)	NOAC (n = 296)	P Value
Age, years	74 (9.4)	72.7 (9.2)	.03
Gender (women), %	42	44	.56
University studies, %	6	12	<.001
Physical examination and laboratory analyses			
SBP, mm Hg	132.6 (19.0)	132.5 (18.6)	.93
DBP, mm Hg	75.7 (11.5)	78.0 (11.6)	.002
Heart rate, bpm	72.6 (15.0)	72.4 (15.0)	.89
Weight, kg	78.3 (14.3)	78.9 (14.1)	.55
Height, cm	164.0 (8.9)	165.2 (9.3)	.05
Body mass index, kg/m ²	29.0 (4.9)	28.8 (4.3)	.56
Serum creatinine, mg/dL	1.1 (0.5)	0.98 (0.2)	.02
Glomerular filtration rate, mL/min	65.8 (23.2)	71.5 (22.6)	<.001
Cardiovascular risk factors			
Arterial hypertension, %	80	82	.53
Hyperlipidemia, %	55	50	.13
Diabetes mellitus, %	31	25	.06
Smoking habit, %	61	61	.42
Active smoker	4	4	
Recent former smoker (<1 year)	2	3	
Distant former smoker (>1 year)	31	29	
Comorbidities			
COPD, %	17	17	.93
Kidney disease, %	21	12	<.001
Liver disease, %	1	0.3	.19
Cancer, %	9	4	.01
Peripheral artery disease, %	7	6	.87
Cerebrovascular disease, %	85	80	.06
Ischemic	9	11	
Transient ischemic	4	5	
Hemorrhagic	0.7	2	
Systemic embolism, %	2	3	.26
Major bleeding, %	2	6	<.001
Cardiological history			
Cardiac disease, %	50	40	.004
Heart failure, %	69	78	.01
Preserved ejection fraction (≥45%)	16	12	
Reduced ejection fraction (<45%)	14	9	
Coronary artery disease, %	20	14	.03
Acute coronary syndrome, %	84	89	.05
Non-ST-segment elevation ACS	8	6	
ST-segment elevation ACS	7	4	
Left ventricular hypertrophy, %	17	13	.20
Bradycardia, %	7	2	.002
Type of AF (vs paroxysmal), %	27	30	.01
Persistent	17	18	
Long-term persistent	3	7	
Permanent	51	43	
Concomitant antiplatelet treatment			
Overall, %	11	8	.40
Aspirin, %	7	7	
P2Y12 inhibitors, %	2	1	
Dual antiplatelet treatment, %	1	0	
Anticoagulant treatment			
TTR Rosendaal	60.3 (24.5)		
TTR <65%, %	54		

Abbreviations: SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; ACS, acute coronary syndrome; AF, atrial fibrillation; NOCA, non-VKA oral anticoagulant; VKA, vitamin K antagonist; TTR, therapeutic time in range.

^aCategorical data presented as percentage. Continuous variable presented as mean (standard deviation). Kidney disease was defined as glomerular filtration rate <60 mL/min. Liver disease was defined as persistent elevation of transaminases three times above the upper limit of normality. Major bleeding was defined as hemorrhage in a critical anatomical site (intracranial, intraspinal, intraocular, retroperitoneal, intra-articular, intramuscular with compartment syndrome, or pericardial), bleeding that led to a drop ≥2 g/dL in hemoglobin level or bleeding that required transfusion. Cardiac disease was considered if any of the followings: heart failure, coronary artery disease and other cardiomyopathies, previous tachycardia or bradycardias, ablation and pacemaker, or implantable cardioverter defibrillator.

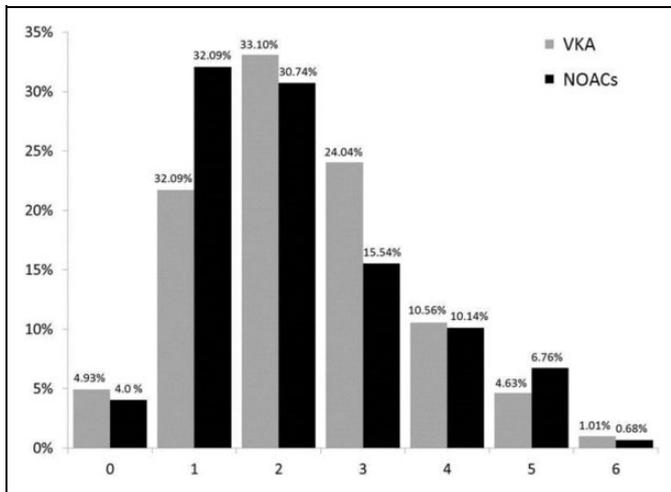


Figure 1. Patients with CHADS₂ score <2 were treated more frequently with non-VKA oral anticoagulant (NOAC; 33.4% vs 22.9%) and patients with CHADS₂ score ≥2 were treated more frequently with vitamin K antagonist (VKA; 77.1% vs 66.6%; chi-square = 12.97; $P < .001$, CHADS₂ <2 vs CHADS₂ ≥2).

under NOAC had higher diastolic blood pressure and glomerular filtration rate, higher frequency of university degree, hemorrhagic stroke, and major bleeding.

Mean and median CHADS₂ score was 2.31 (0.6) and 2 (2) in patients treated with VKA and 2.19 (0.6) and 2 (2) in patients with NOAC ($P = .92$), but distribution among categories varied significantly. Patients at low risk (CHADS₂ = 0-1) were more prone to be treated with NOAC (33.45% were treated with NOAC vs 22.86% treated with VKA) while patients at intermediate or high risk (CHADS₂ ≥ 2) were treated more frequently with VKA (77.14% vs 66.55% treated with NOAC; $P < .001$, comparing treatments in patients with CHADS₂ score <2 vs CHADS₂ ≥2; Figure 1).

Mean and median CHA₂DS₂-VASc score was 3.78 (0.9) and 4 (2) in patients under VKA and 3.6 (0.9) and 4 (2) in patients under NOAC ($P = .104$). CHA₂DS₂-VASc score was 0 in 1.35% of patients under NOAC and in 1.21% of patients under VKA, was 1 in 6.08% versus 6.24%. A significant higher use of NOAC was found in patients with lower CHA₂DS₂-VASc score. In all, 28.38% of patients treated with NOAC had CHA₂DS₂-VASc score of 0, 1, or 2, and this proportion was 20.30% in patients treated with VKA ($P = .003$; Figure 2).

Figure 3 shows HAS-BLED score for both anticoagulant treatment strategies. Mean and median HAS-BLED score was 1.92 (0.5) and 2 (2) in patients under NOAC and 1.98 (0.6) and 2 (2) in patients under VKA. Distribution of HAS-BLED score was similar between groups.

Multivariate Analysis

The multivariate analysis (Table 2) showed the following variables associated with NOAC prescription: major bleeding (OR = 3.24; CI 95%: 1.68-6.25; $P < .001$), hemorrhagic stroke (OR = 3.19; CI 1.00-10.15; $P = .049$), university degree (OR = 2.37; CI 95%: 1.52-3.71; $P < .001$), high diastolic blood

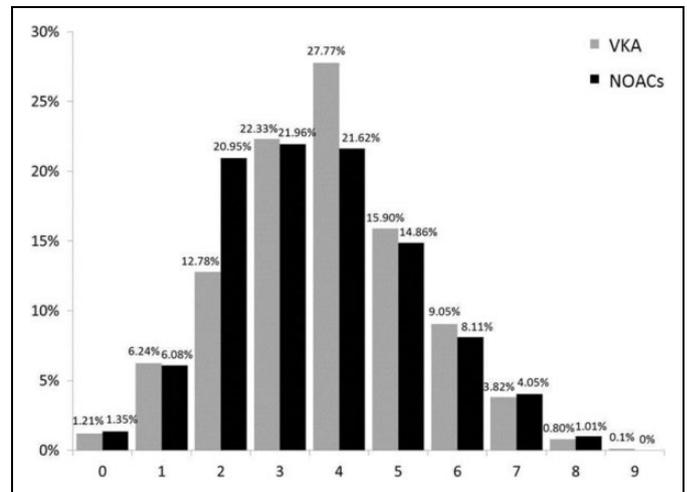


Figure 2. Patients with CHA₂DS₂-VASc score <3 were treated more frequently with NOAC and patients with CHA₂DS₂-VASc score ≥3 were treated more frequently with VKA. Chi-square = 8.82; $P = .001$ when comparing CHA₂DS₂-VASc <3 (28.4% patients were treated with NOAC and 20.3% treated with VKA) and CHA₂DS₂-VASc ≥3 (71.6% and 79.7%, respectively). NOCA, non-VKA oral anticoagulant; VKA, vitamin K antagonist.

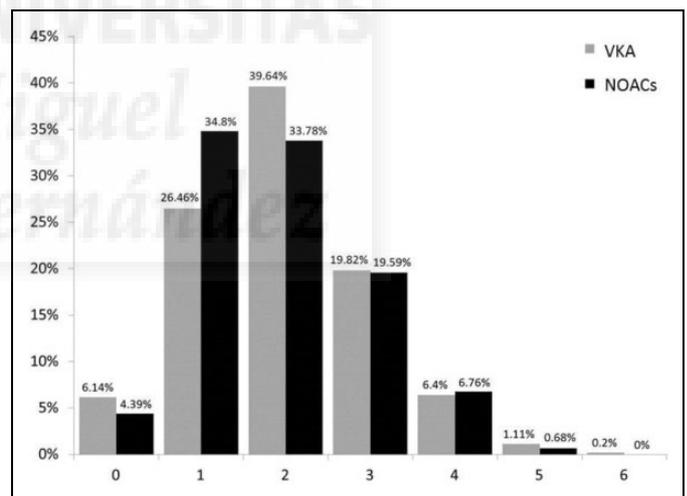


Figure 3. No differences were observed between both the groups.

pressure (OR = 1.02 per mm Hg; CI 95%: 1.01-1.03; $P < .001$), and higher glomerular filtration rate (OR 1.01 per mL/min, CI 95% 1.00-1.01; $P = .01$), and a trend toward statistical significance was observed in long-term persistent AF (OR = 1.80; CI 95%: 0.98-3.30; $P = .059$).

On the contrary, variables associated with VKA treatment were history of cancer (OR = 0.46; CI 95%: 0.25-0.85; $P = .013$) and bradyarrhythmia (OR = 0.39; CI 95% 0.18-0.82; $P = .01$).

Discussion

In the FANTASIA study, we found the following variables associated with the prescription of NOAC over VKA: previous

Table 2. Variables Associated With the NOAC Prescription: Multivariate Analysis.^a

Variable	OR	95% CI	P Value
University education	2.44	1.55-3.84	<.001
Cancer	0.46	0.25-0.85	.013
Cerebrovascular disease			
Ischemic/transient ischemic	1.37	0.95-1.95	.095
Hemorrhagic	3.14	1.00-10.15	.049
Previous bradyarrhythmia	0.40	0.19-0.87	.02
Major bleeding	3.36	1.73-6.51	<.001
Atrial fibrillation type (paroxysmal)			
Persistent	0.90	0.60-1.34	.60
Long-standing persistent	1.83	1.00-3.35	.059
Permanent	0.81	0.59-1.12	.20
Diastolic blood pressure, mm Hg	1.02	1.01-1.03	.006
Glomerular filtration rate, mL/min	1.01	1.00-1.02	.009

Abbreviations: CI, confidence interval; NOCA, nonvitamin K antagonist oral anticoagulant; OR, odds ratio.

^aModel adjusted by age, heart failure, coronary artery disease, diabetes mellitus, and hemoglobin.

major bleeding, hemorrhagic stroke, having a university degree, higher diastolic blood pressure, and higher glomerular filtration rate. Patients with history of cancer and bradyarrhythmia were more prone to be treated with VKA.

Incidence of major bleeding and hemorrhagic stroke seems to be higher in patients under VKA. In the HAS-BLED study,⁹ performed with patients under VKA, the major bleeding rate was 1.75% per year. In the studies Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy (RE-LY),³ Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation (ROCKET-AF),⁴ and Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation (ARISTOTLE),⁵ patients under warfarin presented major bleeding rates of 3.36%, 3.4%, and 3.09% per year, respectively, and of hemorrhagic stroke of 0.74%, 0.70%, and 0.80% per year, respectively. The NOAC showed a significant reduction in hemorrhagic stroke (dabigatran 150 mg 0.3%, dabigatran 110 mg 0.23%, rivaroxaban 0.49%, and apixaban 0.33%) and similar or inferior major bleeding rates (dabigatran 150 mg 3.11%, dabigatran 110 mg 2.71%, rivaroxaban 3.6%, and apixaban 2.13%). Therefore, it is expected to find more NOAC prescription among patients with history of major bleeding or hemorrhagic stroke.

The higher glomerular filtration rate found among patients under NOAC is explained by their restrictions in case of chronic kidney disease. Depending on the specific drug and the level of renal impairment, NOAC may need dose adjustment, special surveillance, or even be contraindicated in case of chronic kidney disease. A recent meta-analysis focused on NOAC and kidney disease showed that patients with NOAC and kidney disease had higher rates of major bleeding and hemorrhagic stroke compared to those without kidney disease and similar to patients treated with warfarin.¹⁰

Recently, a Danish registry including more than 18 000 patients treated with VKA or NOAC between 2011 and 2013 has been published. Patients under NOAC treatment were older and had higher prevalence of heart failure, stroke, myocardial infarction, bleeding, hepatic disease, and alcoholism. The main factor associated with VKA treatment was the presence of kidney disease.¹¹ In our study, patients under NOAC also had higher rates of previous stroke and bleeding, and on the contrary, our analyses revealed that patients treated with NOAC were younger and had lower rate of previous heart failure and coronary artery disease (Table 1).

We found a higher prescription of NOAC over VKA in patients with university degrees (12.84% vs 6.14%, $P = .01$). Platt and collaborators¹² described that patients with an active job and those with higher education presented worst anticoagulant compliance. This finding has been observed by other groups¹³ and has been explained as a reflect of mistrust in the medical profession and in the treatment prescribed among patients with higher education¹⁴ and also as a consequence of a reduction in adherence to medication and to controls among patients with more workload. Other possible explanation is that patients with higher educational degree could be more prone to request NOAC prescription.

A recently retrospective observational study comparing factors driving anticoagulant selection (warfarin, dabigatran, or rivaroxaban) included 70 498 patients, 43 865 treated with warfarin, 21 070 patients treated with dabigatran, and 5563 patients treated with rivaroxaban.¹⁵ Patients with higher ischemic stroke risk ($\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc} \geq 2$) have 25% less probability to receive dabigatran or rivaroxaban, compared with warfarin, and patients at high bleeding risk, defined as a Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation score >5 , were less likely to receive an NOAC. Patients were divided by level of payment into 3 categories, no/poor coverage (patients pay $>80\%$ of costs prescription), fair coverage (20%-80%), and good coverage ($<20\%$). Patients with good benefits' generosity were more likely to receive an NOAC. Because in Spain public health coverage is free and universal, the use of NOACS has become a financial challenge for the Spanish government and therefore the Ministry of Health and The Spanish Medicine Agency published a series of recommendations to regulate NOAC prescription.¹⁶ In this sense, the VKA therapy remains the cornerstone of anticoagulant therapy in patients with AF and its use is recommended in patients' naive to oral anticoagulation. The NOACs are recommended in specific clinical scenarios: (1) patients with contraindications to the use of VKA, hypersensitivity, or allergy; (2) patients with a history of intracranial hemorrhage; (3) patients with a history of stroke and high risk of bleeding (HAS-BLED >3 and leukoaraiosis grade III/IV or multiple cortical microbleedings); (4) embolic events in patients with VKA, despite good control of INR; (5) VKA-treated patients who have poor control of INR (time in therapeutic range $<65\%$ according to Rosendaal method¹⁷ or $<60\%$ as direct calculation, in the previous 6 months); and (6) patients with inability to access to the controls of INR. In our study, patients

with history of major bleeding and intracranial hemorrhage were more frequently treated with NOACS, as recommended. Because of the design of the study, we don't know which patients under treatment of NOACS were previously treated with VKA and if the control of INR was in range or not, but in our experience, the main reason to switch from VKA to NOAC is a poor INR control. In our registry,¹⁸ patients treated with VKA have a mean therapeutic time in range (TTR) calculated with Rosendaal method of 60.27% \pm 24.48% and 63.77% \pm 23.80% calculated with direct method, and 54% of patients have a poor anticoagulation control (defined as TTR <65%; Table 1), thus a large proportion of those patients might have indication of switching to NOAC.

Although several cost-effectiveness studies have demonstrated that NOACs are cost effective in high-risk patients, both in patients at high embolic or hemorrhagic risk, and in patients with poor control of VKA,¹⁹⁻²¹ in our study patients with low risk of embolic events (CHADS₂ < 2) are more frequently treated with NOAC (36.14% vs 26.66% of patients under VKA treatment, $P = .002$). These differences are not observed using CHA₂DS₂-VASc score, but some investigators recommend the use of CHADS₂ score for most patients, and use the additional variables of CHA₂DS₂-VASc score in patients with low risk in order to decide the indication of anticoagulation.²² It is worth remarking that RE-LY, ROCKET-AF, and ARISTOTLE used CHADS₂ score.³⁻⁵ Our data suggest that NOAC are not being prescribed to the patients who could benefit most from them.

The main limitation of our study is the nature of the transversal observational study. Each investigator had to recruit the first 16 consecutive patients with VKA and the first 4 with NOAC. This selection process prevents the analysis of proportion of anticoagulation type. Patients are representative of a Spanish population and results might not be extrapolated to other countries. Another peculiarity of our study is that in Spain, the predominant VKA is acenocoumarol as opposed to most Western countries, where warfarin is mainly used.

In conclusion, in the FANTASIA registry, we found that patients who were prescribed NOAC had more frequently history of major bleeding, university education, and higher glomerular filtration rate. On the contrary, patients with cancer or bradyarrhythmias received more frequently VKA.

Author Contribution

J. Moreno-Arribas contributed to conception and design, analysis and interpretation, drafted the article, critically revised the article, gave final approval, and agrees to be accountable for all aspects of work ensuring integrity and accuracy. V. Bertomeu-Gonzalez contributed to design, interpretation, drafted the article, critically revised the article, and gave final approval. M. Anguita-Sanchez, A. Cequier, J. Castillo, I. Roldan, F. Marin, and V. Bertomeu-Martinez contributed to interpretation, critically revised the article, gave final approval, and agree to be accountable for all aspects of work ensuring integrity and accuracy. J. Muñiz contributed to analysis, critically revised the article, gave final approval, and agrees to be accountable for all aspects of work ensuring integrity and accuracy.

Authors' Note

All authors take responsibility for all aspects of the reliability and freedom from bias of the data presented and their discussed interpretation.

Declaration of Conflicting Interests

The author(s) declared no potential conflicts of interest with respect to the research, authorship, and/or publication of this article.

Funding

The author(s) disclosed receipt of the following financial support for the research, authorship, and/or publication of this article: This work was supported by an unrestricted investigational grant from Pfizer/Bristol-Myers-Squibb and by grants from Instituto de Salud Carlos III FEDER (RD12/0042/0068, RD12/0042/0010, RD12/0042/0069, RD12/0042/0049, and RD12/0042/0063).

References

1. Kannel WB, Wolf PA, Benjamin EJ, Levy D. Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation: population-based estimates. *Am J Cardiol.* 1998;82(8A):2N-9N.
2. Lip GY, Lim HS. Atrial fibrillation and stroke prevention. *Lancet Neurol.* 2007;6(11):981-993.
3. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2009;361(12):1139-1151.
4. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365(10):883-891.
5. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365(11):981-992.
6. Martinez-Rubio A, Martinez-Torrecilla R. Current evidence for new oral anticoagulants in the treatment of nonvalvular atrial fibrillation: comparison of substudies. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2015;68(3):185-189.
7. Camm AJ, Lip GY, De CR, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J.* 2012;33(21):2719-2747.
8. 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(2):263-272.
9. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJ, Lip GY. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest.* 2010;138(5):1093-1100.
10. Sardar P, Chatterjee S, Herzog E, Nairooz R, Mukherjee D, Halperin JL. Novel oral anticoagulants in patients with renal insufficiency: a meta-analysis of randomized trials. *Can J Cardiol.* 2014;30(8):888-897.
11. Olesen JB, Sorensen R, Hansen ML, et al. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulation agents in anticoagulant naive atrial fibrillation patients: Danish nationwide descriptive data 2011-2013. *Europace.* 2015;17(2):187-193.

12. Platt AB, Localio AR, Brensinger CM, et al. Risk factors for nonadherence to warfarin: results from the IN-RANGE study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2008;17(9):853-860.
13. Arnsten JH, Gelfand JM, Singer DE. Determinants of compliance with anticoagulation: a case-control study. *Am J Med.* 1997; 103(1):11-17.
14. Trachtenberg F, Dugan E, Hall MA. How patients' trust relates to their involvement in medical care. *J Fam Pract.* 2005;54(4): 344-352.
15. Lauffenburger JC, Farley JF, Gehi AK, Rhoney DH, Brookhart MA, Fang G. Factors driving anticoagulant selection in patients with atrial fibrillation in the United States. *Am J Cardiol.* 2015; 115(8):1095-1101.
16. Web site. <http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/criterios-anticoagulantes-orales.pdf>. [Published online 23 December 2013].
17. Rosendaal FR, Cannegieter SC, van der Meer FJ, Briet E. A method to determine the optimal intensity of oral anticoagulant therapy. *Thromb Haemost.* 1993;69(3):236-239.
18. Bertomeu-González V, Anguita-Sanchez M, Moreno-Arribas J, et al. Quality of anticoagulation with vitamin K antagonists. *Clin Cardiol.* 2015;38(6):357-364.
19. Gonzalez-Juanatey JR, Alvarez-Sabin J, Lobos JM, et al. Cost-effectiveness of dabigatran for stroke prevention in non-valvular atrial fibrillation in Spain. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2012; 65(10):901-910.
20. Harrington AR, Armstrong EP, Nolan PE Jr, Malone DC. Cost-effectiveness of apixaban, dabigatran, rivaroxaban, and warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation. *Stroke.* 2013;44(6): 1676-1681.
21. Verhoef TI, Redekop WK, Hasrat F, de BA, Maitland-van der Zee AH. Cost effectiveness of new oral anticoagulants for stroke prevention in patients with atrial fibrillation in two different European healthcare settings. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2014;14(6): 451-462.
22. Pueo E, Campos B, Anguita M, Worner F. Does CHA(2)DS(2)-VASc score select patients who will benefit most from anticoagulation? *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2014;67(5):417-418.



