



**UNIVERSITAT  
JAUME I**

**Unidad Predepartamental de Medicina**

**ADECUACIÓN DEL TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE  
EN PACIENTES CON FIBRILACIÓN AURICULAR NO VALVULAR  
EN ATENCIÓN PRIMARIA**

**TESIS DOCTORAL**

**Autora: Marian Bonet Deán**

**Directores:**

**Dr. Luis Lizán Tudela**

**Dra. María Muriach Saurí**

**Castellón de la Plana, 2017**

**DR. D. LUIS LIZÁN TUDELA, PROFESOR DE LA UNIDAD PREDEPARTAMENTAL DE MEDICINA DE LA UNIVERSITAT JAUME I**

**DRA. DÑA. MARIA MURIACH SAURÍ, PROFESORA DE LA UNIDAD PREDEPARTAMENTAL DE MEDICINA DE LA UNIVERSITAT JAUME I**

**CERTIFICAN:**

Que la presente Tesis Doctoral titulada “ADECUACIÓN DEL TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE EN PACIENTES CON FIBRILACIÓN AURICULAR NO VALVULAR EN ATENCIÓN PRIMARIA” de la que es autora Dña. Marian Bonet Deán, ha sido realizada bajo nuestra dirección, y reúne las condiciones científicas y formales para ser defendida ante el tribunal correspondiente, a fin de obtener el Grado de Doctor.

Y para que conste a efectos oportunos, firmamos la presente en Castellón de la Plana, a 25 de Enero de 2017.

Fdo: D. Luis Lizán Tudela

Fdo: Dña. María Muriach Saurí

Este trabajo de investigación ha sido financiado por la Dirección General de Ordenación, Evaluación e Investigación Sanitaria (Expediente AP-177/08).

- *RESOLUCIÓN de 31 de julio de 2008, de la directora general de Ordenación, Evaluación e Investigación Sanitaria, por la que se conceden ayudas para el desarrollo de proyectos de investigación en materia sanitaria, a desarrollar durante el año 2008.*

***A mis padres, pilares de mi vida.***

***A Eliseo.***

***A mis hijos, Adriana y Daniel.***

## **AGRADECIMIENTOS**

Al Dr. Luis Lizán Tudela y a la Dra. María Muriach Saurí, por su tutela y dirección, por sus consejos y sugerencias, también por sus críticas y múltiples correcciones durante el desarrollo de esta investigación. Gracias por el tiempo que me habéis dedicado.

A todos los facultativos de Atención Primaria del Departamento de Salud de Castellón que han participado en esta investigación, porque sin su colaboración este trabajo no hubiera sido posible.

Al Dr. Ángel Masoliver Forés, especialista en Salud Pública de la Unidad Docente Multiprofesional de Atención Primaria y Comunitaria de Castellón, por su asesoramiento con el análisis estadístico y epidemiológico.

Al Dr. Lorenzo Fácila Rubio por la revisión del documento y por sus aportaciones, y a mi compañera Amparo Barreda Aznar por su complicidad.

A Lina Queral Montaner, responsable de la Biblioteca Médica del Hospital General Universitario de Castellón, por sus consejos y colaboración en la búsqueda interminable de citas bibliográficas, y a Xavi Grau Massó por sus recomendaciones de formato.

A mis suegros, Ana y Eliseo, porque durante todo este tiempo han cuidado junto con mis padres a mis hijos, y gracias a ello he podido hacer realidad este proyecto. Muchas gracias a los cuatro.

A mi padre, el Dr. Julio Bonet Arzo (excelente cardiólogo infantil y todavía mejor persona) y a mi madre, Amparo Dean Balseiro (mi ejemplo a seguir). Gracias por enseñarme a ser mejor persona, por brindarme vuestra ayuda y comprensión, por animarme en los momentos bajos y por estar a mi lado SIEMPRE y no fallarme NUNCA. Doy gracias a Dios por tener la fortuna de teneros como padres. Ojalá sepa transmitir a mis hijos los valores que he aprendido de vosotros. ¡Os quiero!

A mi marido, por su ilimitada paciencia, su incondicional ayuda, su ánimo constante, su empatía, su visión relativa de la vida... ¡qué útil tantas veces! Sin tu apoyo mi tesis doctoral no existiría. ¡Dr. Ballester, gracias por compartir tu vida conmigo!

## ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN .....	11
1.1. Consideraciones generales sobre la fibrilación auricular .....	11
1.1.1. Definición, clasificación y diagnóstico .....	11
1.1.2. Epidemiología y enfermedades asociadas .....	14
1.1.3. Manifestaciones clínicas, calidad de vida y pronóstico .....	19
1.1.4. Manejo de la fibrilación auricular .....	21
1.2. Profilaxis tromboembólica en la fibrilación auricular .....	27
1.2.1. Anticoagulantes clásicos: Antagonistas de la vitamina K .....	27
1.2.1.1. Características generales .....	27
1.2.1.2. Evidencia científica .....	30
1.2.2. Anticoagulantes orales de acción directa .....	35
1.2.2.1. Características generales .....	35
1.2.2.2. Evidencia científica .....	36
1.2.2.3. Comparaciones indirectas .....	45
1.2.2.4. Coste-efectividad .....	48
2. JUSTIFICACIÓN .....	51
3. HIPÓTESIS .....	52
4. OBJETIVOS .....	53
4.1. Objetivo principal .....	53
4.2. Objetivos específicos .....	53
5. MATERIAL Y MÉTODOS .....	54
5.1. Tipo de estudio .....	54
5.2. Criterios de inclusión y de exclusión .....	54
5.3. Tamaño de la muestra .....	54
5.4. Ámbito del estudio .....	55

5.5. Variables del estudio .....	56
5.6. Fuentes de datos .....	57
5.7. Prevalencia .....	58
5.8. Adecuación del tratamiento anticoagulante .....	58
5.9. Criterios de evaluación del riesgo tromboembólico .....	58
5.10. Contraindicaciones para la anticoagulación .....	59
5.11. Criterios de evaluación del riesgo hemorrágico .....	59
5.12. Criterios de evaluación de las comorbilidades .....	60
5.13. Evaluación del control de INR .....	61
5.14. Evaluación del cumplimiento terapéutico .....	62
5.15. Cuestionarios médicos .....	63
5.16. Análisis estadístico .....	65
5.17. Confidencialidad de los datos .....	65
<b>6. RESULTADOS .....</b>	<b>66</b>
6.1. Características de la muestra .....	66
6.2. Adecuación del tratamiento anticoagulante .....	70
6.3. Control de la anticoagulación .....	78
6.4. Prevalencia, factores de riesgo tromboembólico y hemorrágico, comorbilidades y tratamientos farmacológicos .....	85
6.4.1. Prevalencia .....	85
6.4.2. Riesgo tromboembólico .....	85
6.4.3. Riesgo hemorrágico .....	87
6.4.5. Análisis de las comorbilidades .....	88
6.4.6. Tratamientos concomitantes. Terapia cardiovascular .....	90
6.5. Cumplimiento terapéutico de la terapia antitrombótica .....	92
6.6. Cuestionarios médicos .....	94

7. DISCUSIÓN .....	98
8. SÍNTESIS Y CONCLUSIONES .....	113
9. ANEXOS .....	114
10. BIBLIOGRAFÍA .....	123



## ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Estructura del corazón .....	11
Figura 2. Tipos de FA .....	12
Figura 3. Ejemplo de ECG con FA .....	13
Figura 4. Prevalencia de FA estratificada por edad y sexo en diferentes estudios .....	14
Figura 5. Prevalencia de FA ajustada por edad y sexo a nivel mundial .....	15
Figura 6. Incidencia de FA ajustada por edad y sexo a nivel mundial .....	17
Figura 7. Algoritmo de elección del tratamiento anticoagulante .....	25
Figura 8. Estructura molecular de acenocumarol .....	27
Figura 9. Estructura molecular de warfarina .....	27
Figura 10. Tasa de incidencia de ictus isquémico y hemorragia intracraneal según INR.29	
Figura 11. Tratamiento antitrombótico para la prevención de ACV isquémicos y hemorrágicos en pacientes con FANV: warfarina comparada con placebo .....	33
Figura 12. Tratamiento antitrombótico para la prevención de ACV isquémicos y hemorrágicos en pacientes con FANV: warfarina comparada con aspirina .....	34
Figura 13. Mapa sanitario del Departamento de Salud de Castellón de la Plana .....	56
Figura 14. Distribución de la muestra por estratos de edad .....	67
Figura 15. Características basales de la muestra .....	68
Figura 16. Gráfico de la adecuación del tratamiento anticoagulante .....	70
Figura 17. Distribución de pacientes según su tratamiento antitrombótico .....	71
Figura 18. Representación gráfica de la relación entre las variables: Adecuación del tratamiento anticoagulante y edad .....	75
Figura 19. Distribución de los pacientes según objetivo de TRT .....	79
Figura 20. Representación gráfica de la relación entre las variables: Control de la anticoagulación y $CHA_2DS_2-VAS_c$ .....	83
Figura 21. Representación gráfica de la relación entre las variables: Control de la anticoagulación y HAS-BLED .....	84
Figura 22. Porcentaje de pacientes según el valor de $CHA_2DS_2-VAS_c$ .....	86

Figura 23. Porcentaje de pacientes según el tipo de riesgo hemorrágico .....	87
Figura 24. Porcentaje de pacientes según Charlson .....	89

## ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Clasificación EHRA modificada .....	19
Tabla 2. Escala CHADS <sub>2</sub> .....	21
Tabla 3. Escala CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VAS <sub>c</sub> .....	22
Tabla 4. Riesgo de ACV en pacientes con FA .....	22
Tabla 5. Escala HAS-BLED .....	23
Tabla 6. Riesgo de sangrado .....	24
Tabla 7. Principales características de los AVK .....	28
Tabla 8. Resumen de los primeros ensayos clínicos con AVK en prevención primaria en población con FA .....	32
Tabla 9. Características de los anticoagulantes orales de acción directa .....	35
Tabla 10. Características diferenciales entre AVK y ACOD .....	36
Tabla 11. Características del estudio RE-LY .....	38
Tabla 12. Principales características del estudio ROCKET-AF .....	40
Tabla 13. Características relevantes del estudio ARISTOTLE .....	42
Tabla 14. Características del estudio ENGAGE AF-TIMI 48 .....	44
Tabla 15. Principales características de los pacientes incluidos en los cuatro ensayos pivotaes con anticoagulantes orales de acción directa .....	46
Tabla 16. Comparación de costes de los anticoagulantes orales .....	48
Tabla 17. Escala CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VAS <sub>c</sub> .....	59
Tabla 18. Escala HAS-BLED .....	60
Tabla 19. Índice de comorbilidad de Charlson adaptado .....	61
Tabla 20. Motivos de exclusión de los pacientes del estudio .....	66

Tabla 21. Distribución de la muestra por género .....	66
Tabla 22. Características basales de los pacientes .....	67
Tabla 23. Combinación de factores de riesgo tromboembólico .....	68
Tabla 24. Distribución de pacientes con dos factores de riesgo tromboembólico .....	69
Tabla 25. Adecuación del tratamiento anticoagulante .....	70
Tabla 26. Tratamiento antitrombótico por principio activo .....	71
Tabla 27. Pacientes con contraindicaciones al tratamiento anticoagulante .....	72
Tabla 28. Motivos de las contraindicaciones al tratamiento anticoagulante .....	72
Tabla 29. Adecuación del tratamiento anticoagulante. Análisis bivalente 1 .....	73
Tabla 30. Adecuación del tratamiento anticoagulante. Análisis bivalente 2 .....	74
Tabla 31. Adecuación del tratamiento anticoagulante. Análisis multivariante .....	75
Tabla 32. Adecuación del tratamiento anticoagulante. Análisis multivariante de las variables individuales .....	76
Tabla 33. Adecuación del tratamiento anticoagulante. Análisis multivariante de las variables agregadas .....	76
Tabla 34. Resultados del control del tratamiento anticoagulante .....	78
Tabla 35. Proporción de INR en rango según valor de TRT .....	78
Tabla 36. Control de la anticoagulación. Análisis bivalente 1 .....	80
Tabla 37. Control de la anticoagulación. Análisis bivalente 2 .....	81
Tabla 38. Control de la anticoagulación. Análisis multivariante de las variables individuales (edad) .....	82
Tabla 39. Control de la anticoagulación. Análisis multivariante de las variables individuales (edad $\geq$ 75 años) .....	82
Tabla 40. Control de la anticoagulación. Análisis multivariante .....	83
Tabla 41. Riesgo tromboembólico de los pacientes .....	85
Tabla 42. Factores de riesgo incluidos en CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VAS <sub>c</sub> .....	86
Tabla 43. Riesgo hemorrágico de los pacientes .....	87

Tabla 44. Distribución según el tipo de riesgo hemorrágico .....	87
Tabla 45. Factores de riesgo incluidos en HAS-BLED .....	88
Tabla 46. Distribución de pacientes según Charlson .....	88
Tabla 47. Factores de riesgo incluidos en Charlson .....	89
Tabla 48. Terapia antiarrítmica .....	90
Tabla 49. Terapia antihipertensiva .....	90
Tabla 50. Terapia antianginosa .....	91
Tabla 51. Terapia dislipémica .....	91
Tabla 52. Cumplimiento terapéutico de los pacientes .....	92
Tabla 53. Tratamientos de los pacientes cumplidores .....	92
Tabla 54. Tratamientos de los pacientes incumplidores .....	93
Tabla 55. Características de los facultativos .....	94
Tabla 56. Análisis global del área de conocimientos .....	95
Tabla 57. Resultados del apartado barreras para la anticoagulación .....	97
Tabla 58. Score SAME-TT <sub>2</sub> R <sub>2</sub> .....	102

## LISTADO DE ABREVIATURAS

FA: Fibrilación auricular.

FANV: Fibrilación auricular no valvular.

ECG: Electrocardiograma.

CV: Cardioversión.

MS: Milisegundos.

LPM: Latidos por minuto.

VI: Ventrículo izquierdo.

ATRIA: Anticoagulation and risk factors in atrial fibrillation.

IAM: Infarto agudo de miocardio.

ACV: Accidente cerebrovascular.

CVRS: Calidad de vida relacionada con la salud.

NYHA: New York Heart Association.

AF-QoL: Cuestionario Atrial Fibrillation-Quality of Life.

IC: Insuficiencia cardiaca.

CHADS<sub>2</sub>: ACV o AIT previo, edad ≥ 75 años, hipertensión, diabetes mellitus, insuficiencia cardiaca.

SPAF: Stroke prevention in atrial fibrillation study.

CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VAS<sub>c</sub>: Insuficiencia cardiaca congestiva o disfunción ventricular izquierda, hipertensión, edad ≥ 75, diabetes mellitus, ACV, enfermedad vascular, edad 65-74 y categoría de sexo (mujer).

HR: Hazard ratio.

HAS-BLED: Hipertensión arterial, función hepática y renal anómalas, ACV, hemorragia, INR lábil, edad > 65 años y fármacos o alcohol.

AAS/AINE: Ácido acetilsalicílico/Antiinflamatorio no esteroideo.

INR: Internacional normalized ratio.

TP: Tiempo de protrombina.

TRT: Tiempo en rango terapéutico.

AVK: Antagonistas de la vitamina K.

RR: Riesgo relativo.

RRR: Reducción del riesgo relativo. Representa el porcentaje en que se beneficia la población con el tratamiento.

$RRR = (\text{Riesgo en placebo} - \text{Riesgo en tratamiento}) / (\text{Riesgo en placebo}) \times 100\%$ .

BAATAF: Boston area anticoagulation trial atrial fibrillation.

CAFA: Canadian atrial fibrillation anticoagulation.  
SPINAF: Stroke prevention in nonrheumatic atrial fibrillation.  
EAFT: European atrial fibrillation trial.  
AIT: Accidente isquémico transitorio.  
ES: Embolia sistémica.  
NNT: Número de pacientes que es necesario tratar para prevenir un suceso.  
ITT: Análisis por intención de tratar.  
ACO: Anticoagulantes orales.  
TAO: Terapia anticoagulante oral.  
ACOD: Anticoagulantes orales de acción directa.  
HIC: Hemorragia intracraneal.  
BID: Dos veces/día.  
OD: Una vez/día.  
Clcr: Aclaramiento de creatinina.  
AVAC: Año de vida ajustado por calidad.  
RCEI: Razón coste-efectividad incremental.  
AVG: Año de vida ganado.  
MAP: Médico de Atención Primaria.  
ZBS: Zona básica de salud.  
CEIC: Comité Ético de Investigación Clínica.  
AEMPS: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.  
DE: Desviación estándar.  
DGCBSF: Dirección General de Cartera Básica del Servicio Nacional de Salud y Farmacia.  
CCAA: Comunidades Autónomas.  
SEC: Sociedad Española de Cardiología.  
ESC: Sociedad Europea de Cardiología.  
IPT: Informe de Posicionamiento Terapéutico.  
SNS: Sistema Nacional de Salud.  
EPA-OD: Estudio posautorización con otros diseños diferentes al de seguimiento prospectivo.  
SIP: Sistema de Información Poblacional.  
INE: Instituto Nacional de Estadística.  
CRD: Cuaderno de recogida de datos.

CIE-9-MC: Clasificación internacional de enfermedades- 9ª Revisión-Modificación clínica.

CS: Centro de salud.

FD: Número de unidades de fármaco dispensadas en el periodo de análisis.

FP: Número de unidades de fármaco prescritas en el periodo de análisis.

AA: Antiagregación.

ARA-II: Antagonistas del receptor de angiotensina-II.

IECA: Inhibidores enzima convertidora de angiotensina.

SAME-TT<sub>2</sub>R<sub>2</sub>: Sexo femenino, edad < 60 años, historia médica, tratamiento (control del ritmo), tabaquismo, raza no caucásica.

JZBS: Jefes de zona básica de salud.

GOT: Glutamato-oxalacetato transaminasa.

ALT: Alanina aminotransferasa.

GPT: Glutamato-piruvato transaminasa.

FA\*: Fosfatasa alcalina.

AAS: Ácido acetilsalicílico.

IC: Intervalo de confianza.

FEASAN: Federación Española de Asociaciones de Anticoagulados.

SETH: Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia.

SEMI: Sociedad Española de Medicina Interna.

SEMES: Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias.

FEI: Federación Española de Ictus.

EMA: Agencia Europea de Medicamentos.

FDA: Agencia Americana de Medicamentos.

PREFER-AF: PREvention oF thromboemolic events-European Registry in Atrial Fibrillation.

## 1. INTRODUCCIÓN.

### 1.1. CONSIDERACIONES GENERALES SOBRE LA FIBRILACIÓN AURICULAR.

#### 1.1.1. Definición, clasificación y diagnóstico.

La fibrilación auricular (FA) es una taquiarritmia supraventricular caracterizada por una activación auricular desorganizada, una ausencia de sístole auricular coordinada y un llenado ventricular inefectivo, que origina un ritmo irregular que puede llegar a tener una frecuencia de 160 a 180 latidos por minuto, y conlleva el deterioro de la función mecánica del corazón<sup>1,2</sup>.

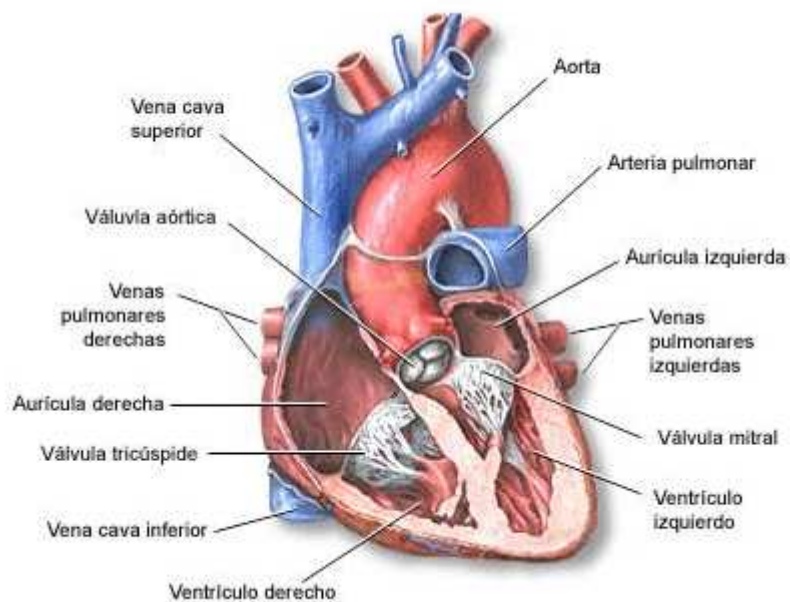


Figura 1. Estructura del corazón.

La fibrilación auricular no valvular (FANV), patología de nuestro interés, se define como aquella que no se asocia a estenosis mitral u otra valvulopatía significativa que requiera tratamiento específico programado o ya efectuado (prótesis, valvuloplastia)<sup>3</sup>.

Clínicamente se distinguen cinco tipos de FA basándose en la presentación y duración de la arritmia: FA diagnosticada por primera vez, paroxística, persistente, persistente de larga duración y permanente<sup>4</sup>:



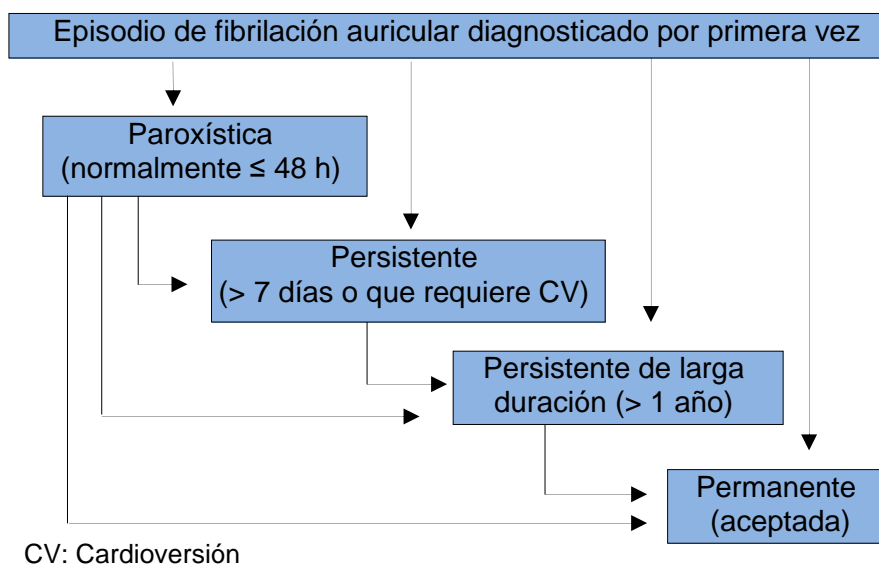


Figura 2. Tipos de FA. Adaptado de: <sup>4</sup>Camm AJ, et al. *Guía de práctica clínica para el manejo de la fibrilación auricular. Rev. Esp Cardiol. 2010;63(12):1483.e1-e83.*

1. Al paciente que se presenta por primera vez con FA se le considera como FA diagnosticada por primera vez, independientemente de la duración de la arritmia o de la presencia y la gravedad de los síntomas relacionados con la FA.
2. La FA paroxística es autolimitada, normalmente dentro de las 48 horas, aunque los paroxismos de FA pueden continuar hasta 7 días. El momento de las 48 horas clínicamente es muy importante, porque después de ese tiempo, la probabilidad de una conversión espontánea es baja y debe considerarse la anticoagulación.
3. Se considera FA persistente cuando el episodio de FA dura más de 7 días o cuando se requiere terminarlo por cardioversión, ya sea farmacológica o eléctrica.
4. La FA persistente de larga duración es la que ha durado 1 año o más en el momento en que se decide adoptar una estrategia de control del ritmo.
5. Se considera que la FA es permanente cuando la arritmia es aceptada por el paciente y el médico. Por lo tanto, las intervenciones de control del ritmo no son, por definición, un objetivo en pacientes con FA permanente. En caso de que se adopte una estrategia de control del ritmo, se redefine la arritmia como FA persistente de larga duración.

El diagnóstico de la FA es electrocardiográfico: el electrocardiograma (ECG) muestra intervalos R-R “absolutamente” irregulares, no hay ondas P definidas y la longitud del ciclo auricular (cuando es visible), es decir, el intervalo entre dos activaciones auriculares, suele ser variable y  $< 200$  ms ( $> 300$ lpm)<sup>4</sup>.

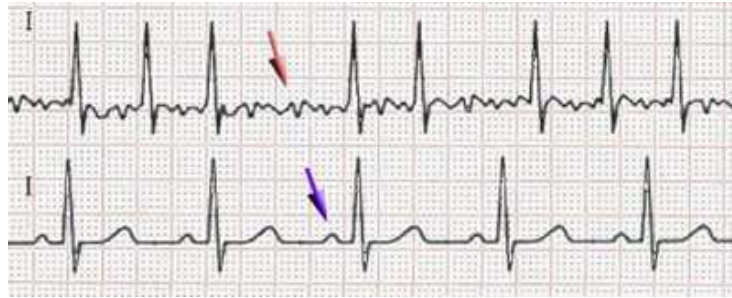


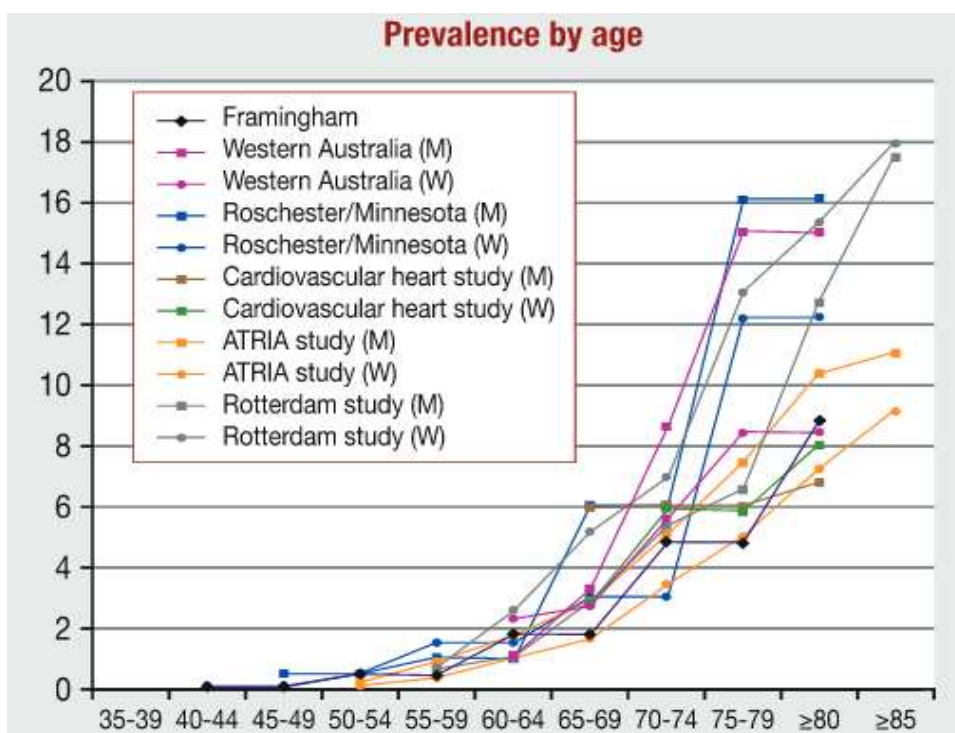
Figura 3. Ejemplo de ECG con FA.

Cualquier episodio de sospecha de FA debe monitorizarse mediante ECG de 12 derivaciones, de duración y calidad suficientes para valorar la actividad auricular. Si la arritmia está presente en el momento del registro, el uso del ECG estándar de 12 derivaciones es suficiente para confirmar el diagnóstico. Además, a todos los pacientes con FA se les debería realizar una ecocardiografía Doppler para determinar las dimensiones de la aurícula y el ventrículo izquierdos (VI), el grosor de la pared y la función del VI y, descartar enfermedad valvular o pericárdica, y miocardiopatía hipertrófica<sup>1</sup>.

### 1.1.2. Epidemiología y enfermedades asociadas.

La FA es la arritmia cardíaca más frecuentemente observada en la práctica clínica. Se estima que su prevalencia en la población general es de alrededor del 1-2%<sup>5-8</sup>. Actualmente, más de 6 millones de europeos padecen esta arritmia<sup>4</sup> y a nivel mundial se cree que la cifra alcanza los 33,5 millones de personas<sup>9</sup>. Además, debido al envejecimiento de la población, se cree que su prevalencia se va a ver duplicada en los próximos 50 años<sup>5,10</sup>.

Resultados procedentes del estudio ATRIA<sup>5</sup> (Anticoagulation and risk factors in atrial fibrillation), en el que se analizaron los ECG de 1,89 millones de estadounidenses mayores de 20 años durante los años 1996 y 1997, confirman que la prevalencia de la FA aumenta con la edad (0,1% en menores de 55 años comparada con 9% en mayores de 80 años), y es más frecuente en los hombres que en las mujeres, independientemente de la edad (1,1% vs 0,8%;  $p < 0,001$ )<sup>5</sup>.



M: men; W: woman

Figura 4. Prevalencia de FA estratificada por edad y sexo en diferentes estudios. Extraído de: <sup>11</sup>Charlemagne A, et al. *Epidemiology of atrial fibrillation in France: Extrapolation of international epidemiological data to France and analysis of French hospitalization data. Archives of Cardiovascular Disease. 2011;104(2):115-124.*

A nivel mundial, los datos del Global Burden of Disease 2010 Study<sup>9</sup> muestran el progresivo incremento de la prevalencia en los últimos años. Así, en 1990 la prevalencia global estimada (por 100.000 personas) era de 569,5 en hombres (IC95%; 532,8-612,7) y 359,9 en mujeres (IC95%; 334,7-392,6), mientras que en 2010 era de 596,2 en hombres (IC95%; 558,4-636,7) y 373,1 en mujeres (IC95%; 347,9-402,2).

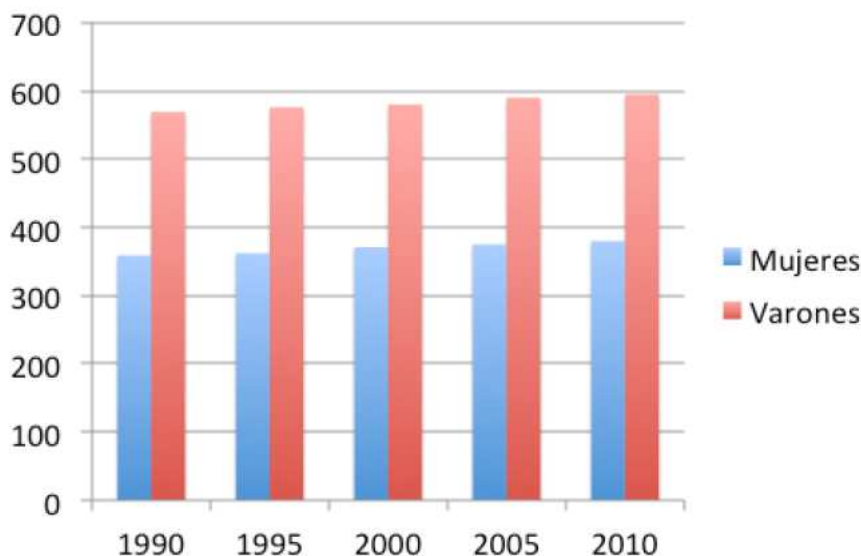


Figura 5. Prevalencia de FA ajustada por sexo a nivel mundial. *Adaptado de:*  
<sup>9</sup>Chugh SS, et al. *Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. Circulation. 2014;129(8):837-847.*

En España, sabemos que su prevalencia también es alta por los múltiples estudios que se han realizado en los últimos años<sup>12</sup>, si bien su comparabilidad es compleja, debido a las diferentes características de las poblaciones estudiadas, y al diferente método de diagnóstico de la FA utilizado. Así, el estudio CARDIOTENS<sup>13</sup>, con 32.051 pacientes (edad 68,4±10,3 años) y 1.159 médicos (21% cardiólogos y 79% médicos de Atención Primaria), ha sido uno de los más amplios desarrollados hasta la fecha. Fue diseñado para conocer la frecuencia, características clínicas y tratamiento de la FA en pacientes que acudían con cita a las consultas de Atención Primaria o de Cardiología, un día concreto entre junio y septiembre de 1999. Basándose en el registro de la arritmia en la historia clínica, describió una prevalencia global de FA del 4,8%, siendo del 2,75% en Atención Primaria. En el estudio OFRECE<sup>14</sup>, en el que participaron 8.343 pacientes mayores de 40 años seleccionados aleatoriamente (edad 59,2 años; IC95%; 58,6-59,8); 52,4% mujeres), se diagnosticó FA en el 4,4% (IC95%;

3,8-5,1), bien porque la arritmia aparecía en el ECG en la visita o porque estaba registrada en la historia clínica. El VAL-FAAP<sup>15</sup> estimó durante 5 días la proporción de sujetos con FA entre los pacientes atendidos en las consultas de Atención Primaria. Analizó los datos de 119.526 pacientes (edad 52,9±15,2 años; 59,1% mujeres), y valorando los antecedentes de FA documentada mediante ECG, según la historia clínica, obtuvo una prevalencia del 6,1% (IC95%; 5,9-6,2). El estudio PREV-ICTUS<sup>16</sup> incluyó 7.108 pacientes mayores de 60 años (edad 71,9±7,1 años; 53,6% mujeres), y aproximadamente 1.200 investigadores de centros de Atención Primaria de todo el territorio español. Analizando el ECG de los pacientes o el registro de la arritmia en la historia clínica, encontró una prevalencia de FA del 8,5% (IC95%; 7,9-9,2). El estudio AFABE<sup>17</sup> seleccionó aleatoriamente 1.043 sujetos mayores de 60 años (78,9 ±7,3 años) con el objetivo de realizarles un ECG en visita concertada, y obtuvo una prevalencia del 10,9% (IC95%; 9,1-12,8).

En cuanto a la incidencia, al igual que sucede con la prevalencia, aumenta con la edad y con la presencia de enfermedad cardiovascular<sup>12</sup>. Datos obtenidos del estudio canadiense más largo sobre enfermedad cardiovascular, el Manitoba Follow Up Study<sup>18</sup>, que comenzó en 1948 y en el que se siguió durante 44 años a 3.983 hombres sanos, confirman que la incidencia de la FA también aumenta con la edad (0,5 nuevos casos por cada 1.000 habitantes/año en menores de 50 años; 2,3 por 1.000 habitantes/año en la década de los 60 años; 9,7 por 1.000 habitantes/año en mayores de 70 años y 16,9 por 1.000 habitantes/año en mayores de 85 años), y que la enfermedad isquémica del corazón y la hipertensión a menudo la preceden.

A nivel mundial, datos del Global Burden of Disease 2010 Study<sup>9</sup> muestran que la incidencia también ha aumentado en las últimas décadas. Así, en 1990 la incidencia global estimada por 100.00 personas era 60,7 en hombres (IC95%; 49,2-78,5) y 43,8 en mujeres (IC95%; 35,9-55,0), mientras que en 2010 pasó a ser de 77,5 en hombres (IC95%; 65,2-95,4) y 59,5 en mujeres (IC95%; 49,9-74,9). Esto significa que en tan solo 20 años la incidencia se ha incrementado un 28% y un 22%, respectivamente.

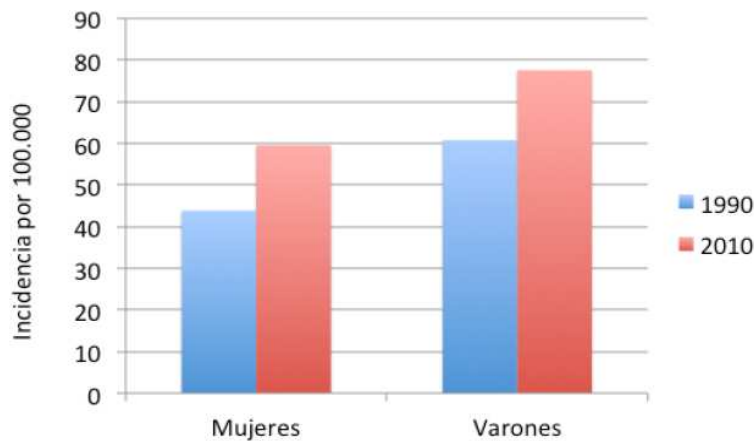


Figura 6. Incidencia de FA ajustada por sexo a nivel mundial. Adaptado de:  
<sup>9</sup>Chugh SS, et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation*.2014;129(8):837-847.

En España no disponemos de estudios prospectivos que nos permitan evaluar la incidencia de FA en población general. Únicamente se ha estudiado en poblaciones seleccionadas, como son los pacientes en hemodiálisis<sup>19</sup>.

Por otro lado, la comorbilidad asociada es un aspecto importante en el paciente con FA ya que no solo influye en el pronóstico, sino también en el diagnóstico, la selección del tratamiento, la peor percepción de calidad de vida y el incremento de recursos. Sin embargo, aproximadamente un 30-45% de los casos de FA paroxística, y un 20-25% de los casos de FA persistente ocurren en pacientes jóvenes sin enfermedad subyacente demostrable (FA aislada)<sup>20</sup>.

Las enfermedades cardiovasculares asociadas específicamente con la FA son las valvulopatías (se encuentran aproximadamente en un 30% de los pacientes), la insuficiencia cardiaca sintomática (30%), la cardiopatía isquémica (más del 20%) y la hipertensión, especialmente en presencia de hipertrofia del VI<sup>21,22</sup>.

La insuficiencia cardiaca favorece la aparición de FA y a su vez, esta agrava la insuficiencia cardiaca. En pacientes con una de las dos patologías, el desarrollo de la otra se asocia con una mayor mortalidad<sup>23</sup>.

La FA es la arritmia más frecuente en el periodo periinfarto: aparece en el 10-15% de los infartos agudos de miocardio (IAM), en contraste con el flutter auricular, que se da en el 1-3% de los IAM. En estos pacientes, la FA suele ser transitoria, parece estar

causada por isquemia en la aurícula izquierda, y sucede más a menudo en las primeras 24 horas del IAM, y en los pacientes con disfunción ventricular izquierda<sup>24</sup>.

La hipertensión es la enfermedad cardiovascular más frecuentemente observada. La asociación entre FA e hipertensión ya se observó en el Manitoba Follow Up Study<sup>18</sup>, donde el riesgo relativo de sufrir FA era de 1,42 en los pacientes hipertensos, comparados con los que no tenían hipertensión. Aunque se trata de un incremento del riesgo relativamente pequeño, la alta frecuencia de hipertensión en la población general hace que sea el factor de riesgo subyacente más frecuente en pacientes con FA<sup>25</sup>. Además, se sabe que existe una fuerte asociación entre la hipertensión y los accidentes cerebrovasculares (ACV) durante la FA<sup>26</sup>.

Por último, la FA constituye un grave problema de salud pública, no solo por la considerable comorbilidad que comporta, sino por su significativo impacto económico. El ictus representa la cuarta causa de años de vida perdidos por discapacidad<sup>27</sup>, la causa más importante de invalidez o discapacidad a largo plazo en el adulto<sup>28</sup>, y la segunda causa de demencia<sup>29</sup>. Además, los ictus con FA tienen un perfil más grave, cursan con mayores secuelas, mayor tiempo de hospitalización, mayor riesgo de mortalidad y mayor repercusión económica<sup>30</sup>. Los resultados del estudio CONOCES, desarrollado en España con el objetivo de comparar los costes hospitalarios del ictus (estancia hospitalaria, pruebas de imagen, transporte, tratamiento farmacológico ...etc) en pacientes con y sin FA, muestran que el ictus por FA requiere más recursos económicos que el que cursa sin FA; 9.813€ y 9.438€, respectivamente<sup>31</sup>. De estos costes totales, más del 70% se deriva de los costes hospitalarios.

### 1.1.3. Manifestaciones clínicas, calidad de vida y pronóstico.

Respecto a las manifestaciones clínicas, la FA puede causar palpitaciones, dolor de pecho, disnea, fatiga, mareo o síncope... etc, puede tener consecuencias hemodinámicas o tromboembólicas, o puede presentarse con un periodo asintomático de duración desconocida. Las palpitaciones pueden desaparecer con el tiempo, de forma que los pacientes en los que la arritmia se ha convertido en permanente pueden estar asintomáticos, siendo éste un caso frecuente en los ancianos<sup>1</sup>.

Para evaluar los síntomas producidos por la FA, que se revierten cuando se restaura el ritmo sinusal o se consigue un control efectivo de la frecuencia cardiaca, se ha propuesto una sencilla herramienta llamada clasificación EHRA<sup>8</sup> (European Heart Rhythm Association), que ha sido modificada recientemente<sup>32</sup>:

Grado	Explicación
EHRA 1	Sin síntomas
EHRA 2 <sup>a</sup>	Síntomas leves: actividad diaria normal no afectada
EHRA 2b	Síntomas moderados: actividad diaria normal no afectada, pero paciente preocupado por sus síntomas
EHRA 3	Síntomas graves: actividad diaria normal afectada
EHRA 4	Síntomas incapacitantes: se interrumpe la actividad diaria normal

Tabla 1. Clasificación EHRA modificada. Adaptada de: <sup>32</sup>Wynn GJ, et al. *The European Heart Rhythm Association symptom classification for atrial fibrillation: validation and improvement through a simple modification. Europace 2014;16(7):965-972.*

Los síntomas que engloba este instrumento son: palpitaciones, fatiga, mareo, disnea, dolor en el pecho y ansiedad.

La calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) de los pacientes con FA presenta una degradación sustancial, en comparación con la población sin FA<sup>33</sup>, y es similar a la de los pacientes que han sufrido un infarto de miocardio y han sobrevivido<sup>34</sup>. Se ve muy significativamente afectada por su asociación con el deterioro hemodinámico, con la reducción en la capacidad de esfuerzo, el incremento en el número de hospitalizaciones (la FA causa un tercio de todos los ingresos por arritmias cardíacas)<sup>1</sup>, el desarrollo de insuficiencia cardíaca y la aparición de fenómenos tromboembólicos arteriales, fundamentalmente en forma de ictus<sup>21,24,34-38</sup>.



Diferentes estudios muestran que la CVRS está influida por variables como la edad y el sexo (peor en las mujeres), la clase funcional de la New York Heart Association (NYHA)<sup>39</sup> o las enfermedades concomitantes<sup>40,41</sup>.

Aunque todos los pacientes con FA mejoran su CVRS con el tiempo, no se encuentran diferencias estadísticamente significativas según la estrategia terapéutica que se les aplique (control del ritmo frente a control de la frecuencia)<sup>42-44</sup>.

El uso del cuestionario AF-QoL, herramienta específica para determinar la CVRS de esta arritmia<sup>45</sup>, ha puesto de manifiesto que esta no presenta diferencias según el tipo de FA, sin embargo, en la dimensión psicológica los pacientes con FA permanente presentaron una mejor CVRS que los pacientes con FA paroxística o persistente<sup>46</sup>. Parece que estas diferencias podrían ser atribuibles a la influencia psicológica que conlleva el modo de evolución de la enfermedad. Los pacientes con FA permanente (FA de larga evolución), al cursar de forma más estable y con menos episodios sintomáticos, tendrían menos ansiedad<sup>47</sup>, pues se ha observado que un tercio de los pacientes con FA sufren altos niveles de ansiedad y episodios depresivos<sup>48</sup>.

Sobre el pronóstico, se sabe que la tasa de mortalidad en los pacientes con FA es doble que en los pacientes con ritmo sinusal normal<sup>18</sup>, que incrementa el riesgo de ACV 5 veces<sup>49</sup>, y que multiplica por 3 el riesgo de insuficiencia cardíaca congestiva<sup>50,51</sup>. La FA es un factor de riesgo independiente que duplica la discapacidad, la dependencia, las estancias hospitalarias, la mortalidad a corto y largo plazo, la recurrencia del ictus y de otros episodios vasculares, cuando lo comparamos con ictus de origen no cardioembólico<sup>52</sup>.

Aproximadamente 1 de cada 5 ACV se deben a FA, y a menudo, estos son graves y producen discapacidad a largo plazo o muerte<sup>4</sup>.

#### 1.1.4. Manejo de la fibrilación auricular.

El manejo clínico de los pacientes con FA incluye el alivio de los síntomas, el manejo óptimo de la enfermedad cardiovascular concomitante, el control de la frecuencia cardiaca, la corrección del trastorno del ritmo y la prevención de la tromboembolia.

La estimación del riesgo de sufrir un ictus es esencial para definir qué pacientes se pueden beneficiar de la terapia anticoagulante, y cuáles no. En función de las comorbilidades existentes, su incidencia en los pacientes con FA no anticoagulados oscila entre el 4,5 y el 13% al año<sup>53</sup>.

Para valorar este riesgo existen diversos sistemas, y entre ellos se encuentra el sistema de clasificación CHADS<sub>2</sub>, desarrollado a partir de los criterios de los investigadores del Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Study (SPAF)<sup>54</sup>. Este sistema, considera diferentes factores de riesgo tromboembólico, a los que asigna una puntuación, de forma que la suma de las puntuaciones correspondientes a cada factor de riesgo presente, permite obtener una estimación global del riesgo.

<b>Criterios de riesgo</b>	<b>Puntuación</b>
ACV o AIT previo	2
Edad > 75 años	1
Hipertensión	1
Diabetes mellitus	1
Insuficiencia cardiaca	1

ACV: accidente cerebrovascular; AIT: accidente isquémico transitorio;

Tabla 2. Escala CHADS<sub>2</sub>. Adaptada de: <sup>55</sup>January CT, et al. 2014 *AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. J Am Coll Cardiol. 2014;64:2246-2280.*

El esquema CHADS<sub>2</sub> es el que más difusión ha tenido gracias a su sencillez y fácil implementación<sup>56</sup>, sin embargo, tanto las guías europeas<sup>4,57</sup> como la americana<sup>55</sup> proponen abandonarlo, y adoptar un nuevo score desarrollado por Lip G.Y.<sup>58</sup> denominado CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VAS<sub>c</sub>, que ha sido validado en múltiples estudios<sup>59-63</sup> y que incluye los factores de riesgo de ACV más comunes en la práctica clínica. Se trata de una herramienta que ayuda a identificar qué pacientes con un riesgo bajo o intermedio con la escala CHADS<sub>2</sub> son realmente de bajo riesgo, y por tanto, no serían candidatos a tratamiento anticoagulante<sup>64</sup>. Así, una puntuación CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VAS<sub>c</sub>=0

identifica claramente a los pacientes de bajo riesgo que no se beneficiarán del tratamiento preventivo. Este nuevo índice, se diferencia de CHADS<sub>2</sub> en que concede un peso relevante a la edad ≥ 75 años, e incorpora nuevos factores de riesgo como la enfermedad vascular (incluye la vasculopatía periférica, la historia de infarto de miocardio y la existencia de placas aórticas) y el sexo femenino:

<b>Criterios de riesgo CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-Vas<sub>c</sub></b>	<b>Puntuación</b>
Insuficiencia cardiaca congestiva/disfunción ventricular izquierda	1
Hipertensión	1
Edad ≥ 75 años	2
Diabetes mellitus	1
Accidente cerebrovascular/AIT/tromboembolia	2
Enfermedad vascular	1
Edad 65-74 años	1
Sexo femenino	1
Puntuación máxima	9

Tabla 3. Escala CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VAS<sub>C</sub>. Adaptada de: <sup>4</sup>Camm AJ, et al. Guías de práctica clínica para el manejo de la fibrilación auricular. Rev Esp Cardiol. 2010;63(12):1483.e1-e83.

A continuación se muestra la estimación del riesgo clínico de ACV (%/año), en función del valor de CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VAS<sub>C</sub>:

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

Tabla 4. Riesgo de ACV en pacientes con FA. Adaptada de: <sup>65</sup>Lip GYH, et al. Identifying patients at high risk for stroke despite anticoagulation. A comparison of contemporary stroke risk stratification schemes in an anticoagulated atrial fibrillation cohort. Stroke.2010;41(12):2731-2738.

En los pacientes con FA también se debe valorar el riesgo de sangrado, y para ello se puede utilizar la escala HAS-BLED. Este score, ha sido igualmente validado en varias cohortes independientes<sup>66-70</sup> y se correlaciona bien con el riesgo de hemorragia intracraneal, complicación más temida del tratamiento anticoagulante, que confiere un alto riesgo de muerte y discapacidad.

Al igual que CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VAS<sub>c</sub>, consta de diferentes variables a las que se les asigna un punto, de forma que el riesgo de sangrado es elevado si la puntuación total es  $\geq 3$ . En estos casos, no contraindica la terapia anticoagulante, sino que recomienda hacer un seguimiento aún más estrecho en estos pacientes, tanto si toman anticoagulantes como si toman antiagregantes<sup>51</sup>, así como esfuerzos para corregir los factores de riesgo hemorrágico modificables o evitables (por ejemplo, presión arterial incontrolada, uso concomitante de ácido acetilsalicílico (AAS) y antiinflamatorios no esteroideos (AINE)..., etc).

Entre esas variables que conforman HAS-BLED se valoran la función renal anómala (presencia de diálisis crónica o trasplante renal o creatinina sérica  $\geq 200 \mu\text{mol/l}$  (2,26 mg/dl); la función hepática anómala (enfermedad hepática crónica (ej. cirrosis) o evidencia bioquímica de trastorno hepático significativo (bilirrubina mayor de 2 veces el límite superior normal); el sangrado (historia previa de sangrado y/o predisposición al sangrado (diátesis, anemia...); INR lábil (tiempo en rango terapéutico (TRT) <60%); consumo concomitante de antiplaquetarios y AINE; y abuso de alcohol.

A continuación se muestran las variables incluidas en HAS-BLED:

Letra	Característica clínica	Puntos
H	Hipertensión	1
A	Función renal y hepática alteradas	1 o 2
S	Accidente cerebrovascular	1
B	Sangrado	1
L	INR lábil	1
E	Edad avanzada (>65 años)	1
D	Fármacos o alcohol	1 o 2
		Máximo 9 puntos

Tabla 5. Escala HAS-BLED. Adaptada de: <sup>4</sup>Camm AJ, et al. Guías de práctica clínica para el manejo de la fibrilación auricular. Rev Esp Cardiol. 2010;63(12):1483.e1-e83.

A continuación se muestra el riesgo anual de sangrado:

HAS-BLED	Sangrado grave (%/año)
0	1,13
1	1,02
2	1,88
3	3,74
4	8,70
5	12,5

Tabla 6. Riesgo de sangrado. Adaptada de: <sup>67</sup> Pisters 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(5):1093–1100.

En cuanto a la farmacoterapia, la Sociedad Europea de Cardiología (ESC)<sup>51</sup> recomendaba para los pacientes con  $CHA_2DS_2-VAS_c \geq 2$ , tratamiento anticoagulante con antagonistas de la vitamina K (AVK) e INR 2-3, o con los anticoagulantes de acción directa (ACOD): dabigatrán, rivaroxabán y apixabán, a menos que existiera contraindicación (Recomendación IA).

Para los pacientes con  $CHA_2DS_2-VAS_c = 1$ , basándose en la evaluación del riesgo de complicaciones hemorrágicas y las preferencias del paciente, recomendaban considerar el tratamiento anticoagulante con AVK (INR 2-3) o con dabigatrán, rivaroxabán y apixabán (Recomendación IIaA). Las mujeres de edad < 65 años y con FA sola (pero con  $CHA_2DS_2-VAS_c = 1$  en virtud de su sexo) tienen bajo riesgo y no se debe considerar el tratamiento antitrombótico (Recomendación IIaB).

Si el paciente se negara a tomar cualquier tipo de anticoagulante, recomendaban considerar tratamiento antiplaquetario mediante terapia combinada con 75-100 mg de AAS más 75 mg/día de clopidogrel, o menos eficazmente, AAS 75-325 mg/día (Recomendación IIaB).

Seguidamente se muestra el algoritmo de elección del tratamiento anticoagulante propuesto por la Sociedad Europea de Cardiología (ESC)<sup>51</sup>:

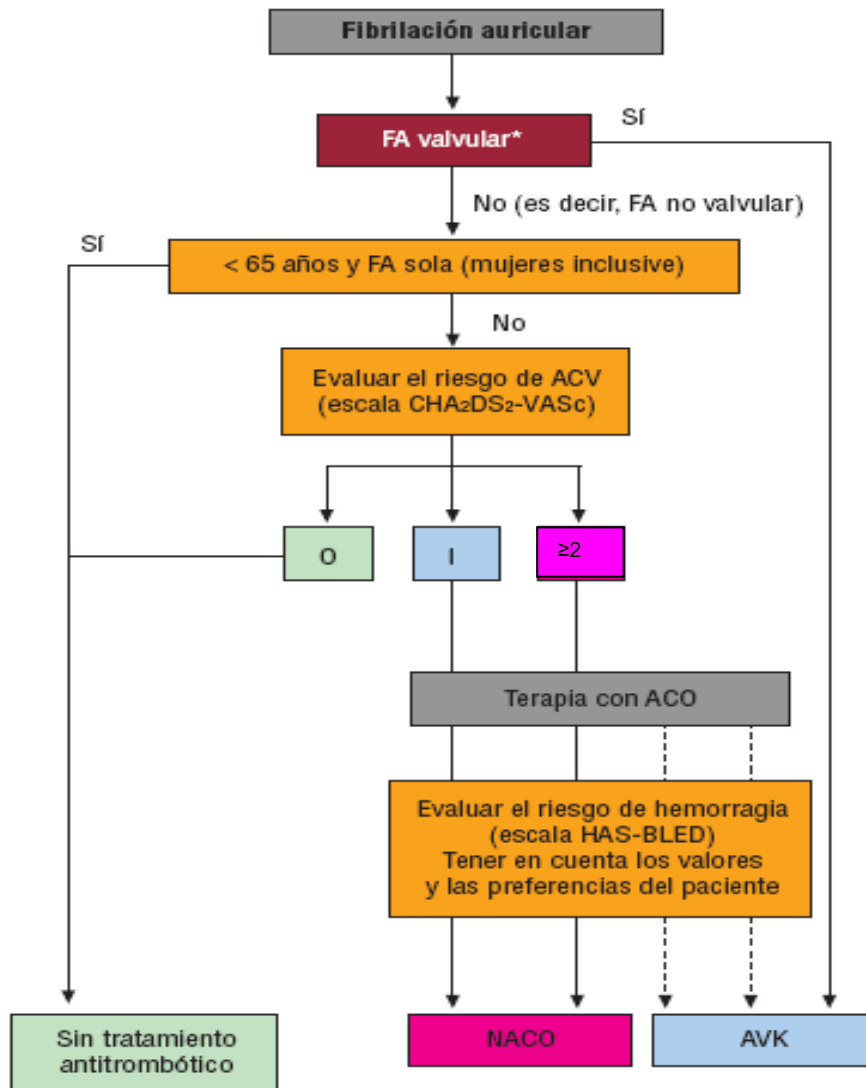


Figura 7. Algoritmo de elección del tratamiento anticoagulante. Adaptado de: <sup>51</sup>Camm AJ, et al. Actualización detallada de las guías de la ESC para el manejo de la fibrilación auricular de 2012. Rev Esp Cardiol. 2013;66(1):54.e1-e24.

Sin embargo, las últimas recomendaciones de esta Sociedad<sup>57</sup> publicadas hace escasos meses aconsejan:

- Tratamiento anticoagulante en el caso de los hombres cuando  $CHA_2DS_2-VAS_c \geq 2$ , y en el caso de las mujeres cuando  $CHA_2DS_2-VAS_c \geq 3$  (Recomendaciones IA).
- Ante un paciente elegible para un anticoagulante oral no AVK, recomiendan los anticoagulantes de acción directa (dabigatrán, rivaroxabán, apixabán y edoxabán) en lugar de los AVK (Recomendación IA).
- Los pacientes ya en tratamiento con AVK, pueden ser considerados para tratamiento con uno de los anticoagulantes de acción directa si su tiempo en rango terapéutico (TRT) no está bien controlado, a pesar de una buena adherencia (Recomendación IIbA).
- Los pacientes varones con  $CHA_2DS_2-VAS_c \geq 1$  y las mujeres con  $CHA_2DS_2-VAS_c \geq 2$  probablemente se beneficiarán del tratamiento anticoagulante (Recomendación IIaB).

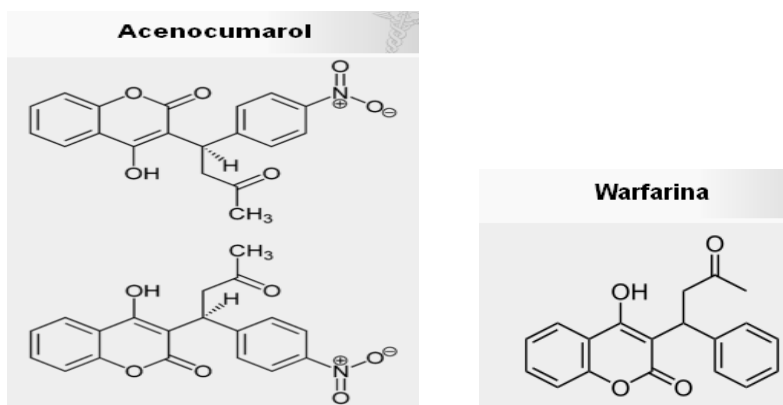
## 1.2. PROFILAXIS TROMBOEMBÓLICA EN LA FIBRILACIÓN AURICULAR.

La fibrilación auricular es la principal indicación de anticoagulación en Atención Primaria<sup>71</sup>.

### 1.2.1. Antagonistas de la vitamina K (AVK): anticoagulantes clásicos.

#### 1.2.1.1. Características generales.

Los AVK (warfarina y acenocumarol) han sido durante décadas la piedra angular en la prevención de las complicaciones tromboembólicas en esta patología. En España los utilizan 13,19/1.000 habitantes, siendo la fibrilación auricular la principal indicación<sup>72</sup> y el AVK más utilizado el acenocumarol.



Figuras 8 y 9. Estructura molecular de acenocumarol y warfarina.

Ambas moléculas son derivados sintéticos de la 4-hidroxicumarina, y actúan inhibiendo el sistema enzimático encargado de la conversión de la vitamina K a su forma activa, necesaria como cofactor en la gammacarboxilación de los residuos terminales de ácido glutámico de los factores de la coagulación II, VII, IX y X, y de las proteínas C y S. Sin esta gammacarboxilación la coagulación sanguínea no puede iniciarse<sup>73,74</sup>.

En la tabla 7 se describen las características diferenciales entre ambos fármacos.



<b>Características</b>	<b>Acenocumarol</b>	<b>Warfarina</b>
Inicio de efecto	1-2 días	1,5-3 días
Acción terapéutica	2-4 días	4-6 días
C <sub>max</sub>	1-3 horas	1-9 horas
Vida media	8-11	31-48
Metabolización	Hepática	Hepática
Eliminación	Renal	Renal
Dosis mantenimiento	1-8 mg	2-10 mg
Nombre comercial	Sintrom <sup>®</sup>	Aldocumar <sup>®</sup>
Presentación	1 y 4 mg	1, 3, 5 y 10 mg
Vía de administración	Oral	Oral
Nº tomas/día	1	1

Tabla 7. Principales características de los AVK. Extraído de:  
<sup>73,74</sup> *Fichas técnicas de Sintrom<sup>®</sup> y Aldocumar<sup>®</sup>. AEMPS.*

La intensidad de anticoagulación con los AVK se expresa como Internacional normalized ratio (INR), y se calcula a partir del cociente entre el tiempo de protrombina (TP) del paciente, y el obtenido a partir de un suero control estandarizado.

$$\text{INR} = (\text{TP paciente} / \text{TP control})^{\text{ISI}}$$

siendo: TP=Tiempo de protrombina, definido por Armand Quick como el tiempo que tarda en formarse un coágulo de fibrina.

ISI = Índice de Sensibilidad Internacional (indica la sensibilidad del reactivo a la reducción de factores vitamina K dependientes; debe ser lo más próximo posible a 1).

Para los pacientes con FA, el INR debe situarse entre 2 y 3, y el tiempo en el que el INR se mantiene entre esos valores es lo que se conoce como Tiempo en Rango Terapéutico (TRT)<sup>75-78</sup>.

La terapia anticoagulante óptima debe encontrar el equilibrio entre la prevención de ACV isquémicos y la aparición de complicaciones hemorrágicas. Así, el tratamiento con AVK estandarizado mediante el INR entre 2 y 3 ha demostrado efectividad tanto en prevención primaria, donde reduce el riesgo anual de presentar un ACV en un 68%<sup>79</sup> como en prevención secundaria, con una reducción del 47%<sup>1</sup> en el riesgo de todos los tipos de enfermedad tromboembólica.

Sin embargo, los AVK tienen limitaciones bien conocidas que incluyen: un rango terapéutico estrecho<sup>80</sup>, un inicio y desaparición de la acción lento, gran cantidad de interacciones tanto farmacológicas como alimentarias, una farmacocinética impredecible (enorme variabilidad interindividual e intraindividual en la respuesta a una dosis concreta)<sup>81</sup>, y no menos importante, una necesaria monitorización analítica periódica, con frecuentes ajustes de dosis, que dificulta su manejo, interfiere en la calidad de vida de los pacientes e incrementa el coste sanitario.

### Intervalo terapéutico estrecho con AVK

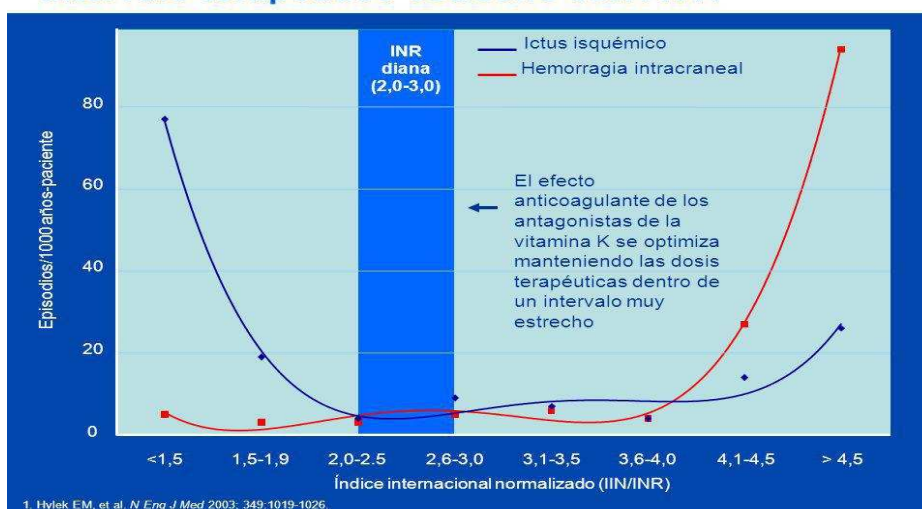


Figura 10. Tasa de incidencia de ictus isquémico y hemorragia intracraneal según valor de INR. Adaptado de: <sup>80</sup>Hylek EM, et al. *Effect of intensity of oral anticoagulation on stroke severity and mortality in atrial fibrillation. N Eng J Med* 2003;349(11):1019-1026.

Por otro lado, el principal riesgo de su utilización es el sangrado, y de entre todos los sangrados el más temido es el intracraneal. Hay varios estudios que demuestran que la anticoagulación a intensidades de INR entre 2,5-4,5 incrementa el riesgo de hemorragia intracraneal entre 7 y 10 veces<sup>82,83</sup>.

### 1.2.1.2. Evidencia científica.

A finales de los años 80 e inicios de los 90 se llevaron a cabo 5 grandes estudios<sup>54,84-87</sup> aleatorizados, que evaluaron el papel de la anticoagulación oral con AVK en la prevención primaria de los eventos tromboembólicos en pacientes con FANV.

Entre 1985 y 1988 se realizó el primer estudio que demostró la superioridad de la anticoagulación con AVK en la profilaxis tromboembólica en pacientes con FA; se trata del Copenhagen AFASAK study<sup>84</sup>. En él, 1.007 pacientes fueron divididos en 3 grupos; a 335 pacientes se les asignó warfarina con un INR (2,8-4,2), 75 mg/día de ácido acetilsalicílico (AAS) a 336 y placebo a 336. A todos ellos se les siguió durante un periodo de 2 años durante el cual se registraron embolismos cerebrales (ACV), sistémicos (viscerales o en miembros), sangrados y mortalidad vascular global. Se observó que la warfarina era más eficaz que AAS o placebo en la profilaxis tromboembólica, con una incidencia anual de ictus de 2.0% (IC95%; 0,6-4,8) en el grupo de la warfarina y 5.5% (IC95%; 2,9-9,4) en los grupos de AAS y placebo (Reducción del Riesgo Relativo (RRR) del 64%). También disminuyó la mortalidad vascular global; 3 muertes en el grupo de la warfarina (0,9%) contra 12 (3,6%) en el grupo de la AAS y 15 en el placebo (4,5%), con significación estadística  $p < 0,02$  al comparar warfarina frente a AAS. Sin embargo, la warfarina presentó mayor número de efectos adversos (7%) con respecto a los grupos de AAS y placebo (2%), probablemente por haber seleccionado un INR tan amplio (2,8-4,2). La mayor parte de los efectos adversos fueron fundamentalmente sangrados (6% en el grupo de la warfarina y 0,6% en el de AAS); no se registraron sangrados en el grupo placebo.

Poco tiempo después, en 1990 se publicaron los resultados del estudio BAATAF (Boston Area Anticoagulation Trial Atrial Fibrillation)<sup>85</sup>, que comparaba la eficacia de dosis bajas de warfarina (INR 1,5-2,7) con placebo en una población de 420 pacientes de la zona metropolitana de Boston (212 tratados con warfarina y 208 con placebo). El seguimiento fue de 2,2 años y durante este tiempo se registraron ACV, sangrados y muertes vasculares. El grupo placebo tenía la posibilidad de poder tomar antiagregación con AAS si lo deseaban. Los resultados también fueron favorables a warfarina: tan solo hubo dos ACV en el grupo tratado con warfarina (incidencia 0,41% anual) frente a 13 ACV en el grupo placebo (incidencia 2,98% anual). El resultado fue una RRR de ictus del 86% (IC95%; 51-96), con un RR=0.14 (IC95%; 0,04-0,49),  $p=0,0022$ . Respecto a la mortalidad, ocurrieron menos muertes en el grupo de la

warfarina (11 muertes; 2,25% anual) que en el grupo control (26 muertes; 5,97% anual); RR=0,38 (IC95%; 0,17-0,82), p=0,005.

Un año más tarde se conocieron los resultados del SPAF<sup>54</sup>, estudio con un mayor tamaño muestral (1.330 pacientes) y un seguimiento de 1,3 años. En él, los pacientes se subdividieron en 2 grupos en función de que pudieran o no tomar warfarina. Así, el grupo que podía tomar warfarina (627 pacientes (47%) se randomizó a su vez en 3 subgrupos: 210 recibieron warfarina (INR 2,0-4,5), 206 AAS (325 mg/día) y 211 placebo, mientras que el grupo que no podía tomar warfarina: 703 pacientes (53%) se randomizó en 2 subgrupos: 346 recibieron AAS (325 mg/día) y 357 placebo. En este estudio se registraron los episodios tromboembólicos, los sangrados y las muertes, y se obtuvo una incidencia anual de episodios tromboembólicos de 2,3% en el grupo tratado con warfarina frente a 7,4% anual en el grupo placebo (RR=0,67 a favor de warfarina (IC95%; 0,27-0,85), p=0,01). El riesgo de sangrado fue de 1,2% anual en pacientes con warfarina, mucho menor al del estudio AFASAK<sup>84</sup>, probablemente debido a una menor intensidad de la anticoagulación (INR 2,0-4,5), y la mortalidad global fue de 2,2% anual en el grupo anticoagulado, 5,3% anual en el grupo antiagregado y 6,5% en el grupo placebo.

También en 1991 se comunicaron los resultados del CAFA (Canadian Atrial Fibrillation Anticoagulation)<sup>86</sup>. En él se comparó warfarina (INR 2-3) en 187 pacientes frente a placebo en 191 pacientes, y tuvo un seguimiento de 1,3 años. Los objetivos fueron los episodios tromboembólicos y los sangrados, y los resultados también se decantaron a favor de la warfarina, tanto en el número de episodios tromboembólicos como de sangrados. Respecto a los primeros, el porcentaje anual fue del 3,5% en el grupo tratado con warfarina y del 5,2% en el grupo control, con una RRR a favor de la warfarina del 37% (IC95%; -63,5-75,5); p=0,17. Con respecto a los sangrados, el porcentaje anual fue de 2,5% en el grupo de la warfarina frente al 0,5% en el placebo. La ausencia de significación estadística podría justificarse por la escasez de la muestra al ser suspendido el estudio precozmente (el diseño inicial incluía 630 pacientes y un periodo de reclutamiento de 4 años), ya que a la luz de los resultados de los estudios previos (AFASAK<sup>84</sup>, SPAF<sup>54</sup>, BAATAF<sup>85</sup>) no parecía ético seguir privando a los placebos de tratamiento anticoagulante, dada su reducción del riesgo embólico.

Finalmente en 1992 se concluyó el estudio SPINAF<sup>87</sup> (Stroke Prevention in Nonrheumatic Atrial Fibrillation) en el que nuevamente se volvía a comparar warfarina a dosis bajas (INR 1,4-2,8) frente a placebo. Se reclutaron un total de 571 hombres (525 en prevención primaria y 46 con ACV previo) y se distribuyeron 281 con warfarina y 290 con placebo. El seguimiento fue de 1,8 años, y los objetivos fueron episodios tromboembólicos, sangrados y muertes. Entre los pacientes sin ACV previo hubo 19 episodios tromboembólicos (4,3% anual) en el grupo placebo contra 4 (0,9% anual) en el grupo tratado con warfarina, con una RR=0,79 a favor de la warfarina (IC95%; 0,52-0,90); p=0,001, que hizo que el estudio se interrumpiera de forma prematura.

Se detectaron 6 hemorragias mayores en el grupo de la warfarina (1,3% anual) mientras que solo 4 en el grupo control (0,9% anual), con una RR=-0,53 (-4,22-0,55), p=0,54. Respecto a la mortalidad, se registraron un total de 15 muertes (3,3% anual) en el grupo anticoagulado contra 22 (5,0% anual) en el grupo control, lo que implica una RR= 0,31(IC95%, -0,29-0,63); p=0,19. Además, se pudo constatar una mayor frecuencia de ACV en los pacientes en prevención secundaria: 9,3% anual en el grupo placebo y 6,1% anual en el grupo de la warfarina (RR=0,40; IC95, -1,66-0,87; p=0,63), al comparar con los que no tenían antecedentes de ACV.

A continuación, se muestran de manera resumida los principales resultados y las características de estos estudios en prevención primaria:

Estudio	Warfarina	Placebo	Seguimiento	INR	Tromboembolismo	
	n	n			% RRR	p
AFASAK	335	336	2 años	2,8-4,2	64	0,027
BAATAF	212	208	2,2 años	1,5-2,7	86	< 0,05
SPAF	210	211	1,3 años	2,0-4,5	67	0,01
CAFA	187	191	1,3 años	2,0-3,0	37	0,17
SPINAF	260	265	1,8 años	1,4-2,8	79	0,001

Tabla 8. Resumen de los primeros ensayos clínicos con AVK en prevención primaria en población con FA.

El tratamiento con warfarina se asoció con una reducción de ACV isquémicos en los 5 ensayos, y este efecto fue estadísticamente significativo en cuatro.

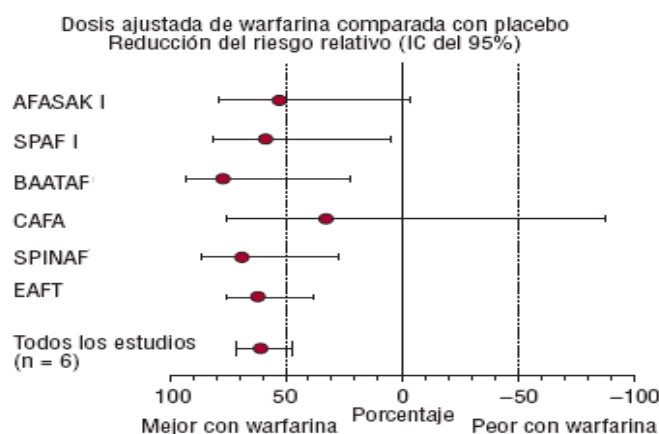


Figura 11. Tratamiento antitrombótico para la prevención de ACV isquémicos y hemorrágicos en pacientes con FANV. Dosis ajustada de warfarina comparada con placebo (6 estudios aleatorizados). Extraído de: <sup>1</sup>Fuster V, et al. ACC/AHAA/ESC: Guía de práctica clínica 2006 para el manejo de pacientes con fibrilación auricular. Versión resumida. Rev Esp Cardiol. 2006;59(12):1329.e1-64.

En prevención secundaria, el EAFT<sup>88</sup> (European Atrial Fibrillation Trial) demostró la clara superioridad del tratamiento anticoagulante frente al AAS, en la prevención de nuevos ictus isquémicos en pacientes con antecedentes de FANV e historia reciente de ictus isquémico o AIT. El estudio, que tuvo una duración de 2,3 años, se realizó en 1.007 pacientes. Los que podían tomar anticoagulantes (669 pacientes-grupo 1) fueron subdivididos de la siguiente forma: un primer grupo de 225 pacientes tomó warfarina (INR 2.5-4), otro de 230 pacientes AAS (300 mg/día) y un tercero de 214 placebo, mientras que los pacientes con contraindicación para la anticoagulación (n=338-grupo 2), fueron asignados 174 a AAS (300 mg/día) y 164 a placebo. La variable principal del estudio fue una combinada de muerte vascular, ACV no fatal, infarto de miocardio y embolismo sistémico. El riesgo anual de esta variable en el grupo 1 fue del 8% en el grupo de la warfarina, comparado con el 17% anual en el grupo placebo; HR=0,53 (IC95%; 0,36-0,79), p=0,001. Con respecto a la reducción del riesgo de ACV solo, el efecto anticoagulante fue más llamativo, siendo del 4% anual en el grupo de la warfarina, frente al 12% anual en el placebo; HR=0,34; (IC95%; 0,20-0,57); p<0,001. En el grupo 1, la anticoagulación fue significativamente más efectiva que la antiagregación: HR=0,60 (IC95%; 0,41-0,87); p=0,008.

La incidencia de sangrado mayor fue baja, pero los pacientes anticoagulados sufrieron más eventos hemorrágicos que los pacientes que llevaban AAS (HR=2,8;

IC95%; 1,7-4,8;  $p < 0,001$ ) o placebo (HR=3,4; IC95%; 1,9-6,0;  $p < 0,001$ ). No se identificaron sangrados intracraneales en los pacientes anticoagulados.

Un metanálisis<sup>89</sup> que analiza 29 ensayos clínicos con un total de 28.044 pacientes con FANV y una edad media de 71 años, confirma la mayor eficacia del tratamiento anticoagulante con respecto al tratamiento antiagregante plaquetario en la reducción de ACV (isquémicos y hemorrágicos). La RRR de ACV frente a placebo, con warfarina fue del 64% (IC95%; 49-74) y con el conjunto de antiagregantes del 22% (IC95%; 6-35). La dosis ajustada de warfarina fue sustancialmente más eficaz que la terapia antiagregante; RRR=39%, (IC95%; 22-52).



Figura 12. Tratamiento antitrombótico para la prevención de ACV isquémicos y hemorrágicos en pacientes con FANV: warfarina comparada con aspirina. Extraído de: <sup>1</sup>Fuster V, et al. ACC/AHAA/ESC: Guía de práctica clínica 2006 para el manejo de pacientes con fibrilación auricular. Versión resumida. Rev Esp Cardiol. 2006;59(12):1329.e1-64.

## 1.2.2. Anticoagulantes orales de acción directa (ACOD): dabigatrán, rivaroxabán, apixabán y edoxabán.

### 1.2.2.1. Características generales.

En los últimos años han aparecido nuevos anticoagulantes orales con diferentes mecanismos de acción, que no requieren monitorización del tiempo de protrombina, y que comparten con los AVK la indicación de prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes adultos con FANV<sup>3</sup>. Se trata del inhibidor directo de la trombina, dabigatrán etexilato (Pradaxa<sup>®</sup>) y de los inhibidores directos del factor X activado (Xa), rivaroxabán (Xarelto<sup>®</sup>), apixabán (Eliquis<sup>®</sup>) y edoxabán (Lixiana<sup>®</sup>).

El dabigatrán etexilato es un profármaco que tras su administración oral, se transforma en dabigatrán mediante hidrólisis catalizada por esterasas en el plasma y en el hígado. Es un potente inhibidor directo de la trombina e impide la conversión del fibrinógeno en fibrina, evitando la formación de trombos<sup>90</sup>, mientras que rivaroxabán, apixabán y edoxabán, son inhibidores directos del factor Xa. La inhibición de este factor interrumpe las vías intrínseca y extrínseca de la cascada de la coagulación, inhibiendo tanto la formación de trombina como la formación de trombos<sup>91-93</sup>.

A continuación se describen sus principales características farmacocinéticas<sup>94</sup>:

Características	Dabigatrán	Rivaroxabán	Apixabán	Edoxabán
Diana	Trombina	Factor Xa	Factor Xa	Factor Xa
Profármaco	Si	No	No	No
Peso molecular	628	436	460	548
Unión a proteínas (%)	3	> 90	87	55
Biodisponibilidad (%)	6	80	50	62
Tmáx. (h)	2	3	3	1-2
Semivida (h)	12-17	9-12	8-15	10-14
Eliminación renal	80%	33% inactivo	25%	50%
Dializable	Si	No	No	Si
Metabolismo CYP	No	30% CYP3A4, CYP2J2	15% CYP3A4	<10% CYP3A4/5
Transporte de GP-P	Sí	Sí	Sí	Sí

CYP: citocromo P450; GP-P: glicoproteína P; Tmáx: tiempo hasta la concentración máxima

Tabla 9. Características de los anticoagulantes orales de acción directa. Extraído de: <sup>93</sup>Ficha técnica de Lixiana<sup>®</sup>. AEMPS y de: <sup>94</sup>Mateo J. Nuevos anticoagulantes orales y su papel en la práctica clínica. Rev Esp Cardiol Supl. 2013;13(C):33-41.



Una vez conocida esta información es importante destacar las principales diferencias entre los antagonistas de la vitamina K y los anticoagulantes orales de acción directa:

<b>Características</b>	<b>AVK</b>	<b>ACOD</b>
Inicio de acción	Lento	Rápido
Dosis	Variable	Fija
Monitorización	Sí	No
Vida media	Larga	Corta
Interacciones farmacológicas	Muchas	Pocas
Interacciones alimentarias	Sí	No

Tabla 10. Características diferenciales entre AVK y ACOD.

### 1.2.2.2. Evidencia científica.

El primer estudio realizado fue el RE-LY<sup>95</sup>, diseñado para valorar la eficacia y seguridad de dabigatrán etexilato a dosis fijas (110 mg/12 horas o 150 mg/12 horas) frente a warfarina (INR 2-3), en la prevención de ictus y de embolismo sistémico. Se trata de un ensayo clínico aleatorizado, multicéntrico, cegado para la dosis de dabigatrán pero abierto para el uso de warfarina, de no inferioridad, en el que se incluyeron 18.113 pacientes con FANV (edad media de 71,5 años y puntuación media de CHADS<sub>2</sub> de 2,1).

El seguimiento medio fue de 2 años y los resultados globales mostraron la no inferioridad del dabigatrán 110 mg/12h frente a warfarina para los parámetros principales (ictus o embolia) y una ligera ventaja de la dosis de 150 mg de frente a warfarina; el riesgo de ictus o embolismo sistémico fue de 1,69% anual en el grupo de la warfarina, comparado con el 1,53% anual en el que recibió dabigatrán 110 mg/12h con un RR=0,91 con dabigatrán (IC95%;0,74-1,11; p<0,001 para no inferioridad), y del 1,11% anual en el grupo que recibió 150 mg/12h de dabigatrán, con un RR= 0,66 (IC95%;0,53-0,82; p<0,001 para superioridad);RRR del 34% respecto a la warfarina<sup>96</sup>. Comparado con warfarina (3,36%/año), los sangrados mayores disminuyeron con dabigatrán 110 mg/12h (2,71%/año; p=0,003), pero fueron similares con dabigatrán 150 mg/12h (3,11%/año; p=0,31).

Ambas dosis de dabigatrán redujeron significativamente el ictus hemorrágico, siendo 0,38% anual en el grupo de la warfarina, 0,12% anual en el de dabigatrán 110 mg (p<0,001) y 0,10% en el de dabigatrán 150 mg (p<0,001). Así, las RRR de ictus

hemorrágico para dabigatrán 110 mg/12h y 150 mg/12h frente a warfarina fueron del 69% y el 74%, respectivamente.

La frecuencia de sangrado extracraneal fue similar en los tres grupos (el 2,67% con warfarina, el 2,51% con dabigatrán 110 mg/12 h y el 2,84% con dabigatrán 150 mg/12 h), y el riesgo de mortalidad por cualquier causa fue 4,13% anual en el grupo de la warfarina, 3,75% anual en el de dabigatrán 110 mg ( $p=0,13$ ) y 3,64% anual con dabigatrán 150 mg ( $p=0,051$ ). En un reanálisis del RE-LY<sup>97</sup>, los autores evaluaron el riesgo de sangrado con las dos dosis de dabigatrán y concluyeron que en pacientes menores de 75 años, el riesgo de sangrado intra y extracraneal de cualquiera de las dosis de dabigatrán fue inferior a la warfarina. En mayores de 75 años, la incidencia de hemorragia intracraneal fue menor con dabigatrán pero los sangrados extracraneales fueron iguales o significativamente más frecuentes.

En cuanto al análisis de los pacientes en prevención secundaria, el estudio demuestra un mayor porcentaje anual de ictus en los pacientes con FA si previamente han sufrido un ictus o un AIT respecto a la población que no los ha sufrido (2,38%/anual frente a 1,22%/anual;  $p<0,0001$ ). El objetivo primario de ictus o embolia sistémica ocurrió en el 2,74% de los pacientes/año tratados con warfarina, comparado con el 2,32%/anual tratados con dabigatrán 110 mg/12h (RR=0,84; IC95%;0,58-1,20) y en el 2,07%/anual de los tratados con dabigatrán 150 mg/12h (RR=0,75; IC95%;0,52-1,08). Una cuestión que llama la atención en el ensayo RE-LY<sup>95</sup> es que la incidencia global de hemorragias intracraneales fue el triple respecto a otros ensayos clínicos similares, y los autores no ofrecen una posible explicación de este hecho. Además, se observó una mayor tasa de infarto de miocardio en los dos grupos de dabigatrán (0,72% con 110 mg/12h y 0,74% con 150 mg/12h) frente a la warfarina (0,53%), alcanzando la significación estadística en el grupo de 150 mg/12h al compararlo con warfarina (RR=1,38; IC95%;1,00-1,91;  $p=0,048$ ). En cuanto a los efectos adversos, la dispepsia ocurrió en el 5,8% de los pacientes tratados con warfarina, comparado con el 11,8% y el 11,3% de los pacientes tratados con 110 mg/12h o 150 mg/12 de dabigatrán ( $p<0,001$ ) respectivamente. Las tasas de abandono fueron elevadas: 14,5% para dabigatrán 110 mg, 15,5% para dabigatrán 150 mg y 10,2% con warfarina, al año de iniciarse el estudio, y del 20,7%, 21,2% y 16,6% respectivamente, a los dos años.

A esto se suma que parecen existir ciertos interrogantes sobre la necesidad de monitorizar la anticoagulación a los pacientes con este nuevo anticoagulante<sup>98</sup>. En los últimos meses se ha publicado en la literatura científica información que fue ocultada por la compañía, relativa a un subgrupo de 9.183 pacientes en los que se

determinaron las concentraciones plasmáticas de dabigatrán. Se observó que tras un mes de tratamiento con 150 mg/12h, la variabilidad de las concentraciones plasmáticas del fármaco era muy grande. Así, las concentraciones en los pacientes con niveles más altos en sangre eran 5,5 veces superiores a los niveles de los pacientes con concentraciones más bajas, y por lo tanto, la excesiva variabilidad de los niveles plasmáticos podría reducir la eficacia en la prevención del tromboembolismo cuando el paciente recibiera dosis subterapéuticas, y aumentar el riesgo de hemorragia cuando estas fueran excesivamente altas. De hecho, un grupo de investigadores japoneses<sup>99</sup>, al realizar un reanálisis del ensayo RE-LY<sup>95</sup>, concluye que el uso seguro de este fármaco está seriamente comprometido si no se monitorizan sus niveles plasmáticos.

En la siguiente tabla se muestran sucintamente sus aspectos más relevantes:

<b>Estudio RE-LY</b>	
Tamaño muestral	18.113 pacientes
Pérdidas	20 pacientes
Diseño	ECA fase III, 1:1:1, abierto para warfarina y ciego para la dosis de dabigatrán, multicéntrico (951 centros en 44 países).
Tratamiento	Dabigatrán 110 mg/12 h o 150 mg/12 h vs. warfarina (INR 2-3).
Seguimiento	2 años
Criterios de inclusión	Pacientes mayores de 18 años, con FA no valvular y uno o más de los siguientes factores de riesgo: ictus, embolia sistémica (ES) o AIT previo; fracción de eyección ventricular izquierda <40%; insuficiencia cardiaca sintomática $\geq$ clase II [clasificación funcional de la New York Heart Association (NYHA)]; edad $\geq$ 75 años; edad $\geq$ 65 años asociada a uno de los siguientes: diabetes mellitus, arteriopatía coronaria o hipertensión.
Criterios de exclusión	Alteración valvular cardiaca grave, ictus reciente ( $\leq$ 14 días) o ictus grave en los 6 meses previos, condiciones que puedan incrementar el riesgo de hemorragia, $Cl_{Cr} \leq 30$ ml/min, enfermedad hepática activa y embarazo.
Variables Principales	Eficacia: Ictus o embolia sistémica. Dabigatrán 150 mg/12h: 1,11 frente a 1,69%/año ( $p < 0,001$ para superioridad). Dabigatrán 110 mg/12h: 1,53 frente a 1,69%/año ( $p < 0,001$ para no inferioridad). Seguridad: Hemorragia grave: Dabigatrán 150 mg/12h: 3,11 frente a 3,36%/año ( $p = 0,31$ ). Dabigatrán 110 mg/12h: 2,71 frente a 3,36%/año ( $p = 0,003$ ). Hemorragia intracraneal: Dabigatrán 150 mg/12h: 0,30 frente a 0,74%/año ( $p < 0,001$ ). Dabigatrán 110 mg/12h: 0,23 frente a 0,74%/año ( $p < 0,001$ )
Tipo de análisis	Por intención de tratar (ITT).

Tabla 11. Características del estudio RE-LY. Extraído de: <sup>95</sup>Connolly SJ, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361(12):1139-1151.

El segundo estudio fue el ROCKET-AF<sup>100</sup>, ensayo clínico aleatorizado de no inferioridad, multicéntrico y doble ciego, en el que se incluyeron 14.264 pacientes con FANV de riesgo medio-alto (CHADS<sub>2</sub>=3,5 y una edad media de 73 años). En este estudio 7.131 pacientes fueron aleatorizados a rivaroxabán 20 mg/día (15 mg/día si el aclaramiento de creatinina oscilaba entre 30-49 ml/min) y 7.133 a warfarina a dosis variable para mantener un INR 2-3.

En el análisis primario el ictus o embolismo sistémico (variable principal) ocurrió en el 1,7% de los pacientes/año tratados con rivaroxabán y el 2,2% de los tratados con warfarina (HR=0,79; IC95%;0,66-0,96; p<0,001 para no inferioridad), mientras que en el análisis por intención de tratar, dicha variable se registró en el 2,1% de los pacientes/año tratados con rivaroxabán vs el 2,4% de los tratados con warfarina (HR=0,88; IC95%;0,74-1,03; p<0,001 para no inferioridad; p=0,12 para superioridad).

Aunque no hubo diferencias en el riesgo de hemorragias mayores y no mayores clínicamente relevantes (14,9% de los pacientes/año tratados con rivaroxabán y 14,5%/año en el grupo de warfarina), rivaroxabán produjo una menor tasa de hemorragias intracraneales respecto a warfarina (0,5% frente a 0,7% paciente-año, respectivamente; p=0,02) y de hemorragias fatales (0,2% frente a 0,5% paciente-año, respectivamente; p=0,003).

En el subgrupo de pacientes en prevención secundaria<sup>101</sup>, el número de eventos por 100 personas/año de ictus o embolismo sistémico fue significativamente mayor; 2,87% frente a 1,66% en pacientes sin ictus previo (HR=1,70; IC95%;1,44-2,02; p<0,0001). Este hallazgo remarca la importancia de un ictus previo como factor de riesgo para recurrencia en pacientes con FA.

Los autores concluyeron que el rivaroxabán fue “no inferior” a la warfarina en la prevención de ictus o embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular, y que tampoco había diferencias en la incidencia de hemorragias graves, aunque hubo menos hemorragias intracraneales y mortales en el grupo tratado con rivaroxabán. Sin embargo, los revisores de la Food and Drugs Administration<sup>102</sup> (FDA) refieren que no es posible conocer la eficacia real del rivaroxabán frente a warfarina mientras no se realice un uso adecuado de esta, ya que los valores de INR alcanzados fueron deficientes y peores que en otros estudios similares. Relatan que el mal control del grupo tratado con warfarina, evidenciado por un TRT del 55% sesga el estudio a favor del rivaroxabán, e incluso comentan que los resultados del ensayo no demuestran de forma convincente la “no inferioridad” (y mucho menos, la superioridad) de rivaroxabán frente a warfarina cuando esta se usa adecuadamente<sup>102</sup>. A esto se

suma la incertidumbre sobre los defectos detectados en el software de muchos de los dispositivos (compañía Alere) que se utilizaron en el ensayo para medir el INR en los pacientes en tratamiento con warfarina, que al reflejar una cifra inferior a la real, conllevó a tratar con dosis más altas a estos pacientes, y por tanto, a aumentar innecesariamente el riesgo de sangrado. Una posible lectura es que el rivaroxabán en comparación con warfarina, probablemente presente un riesgo de sangrado mayor que el publicado en el ROCKET-AF<sup>103</sup>. No obstante, la FDA ha realizado un análisis recientemente y ha concluido que los resultados del ROCKET-AF no se vieron afectados por los defectos en los citados dispositivos<sup>104</sup>.

A continuación se muestra un resumen de sus principales características:

<b>Estudio ROCKET-AF</b>	
Tamaño muestral	14.264 pacientes
Pérdidas	32 pacientes se perdieron durante el seguimiento y 93 pacientes (50 de rivaroxabán y 43 de warfarina) fueron excluidos del análisis de eficacia por violaciones de las guías de buena práctica clínica (antes de conocer el grupo de tratamiento asignado a cada paciente).
Diseño	ECA fase III, 1:1, doble ciego, multicéntrico (1.178 centros en 45 países).
Tratamiento	Rivaroxabán 20 mg/24 h o 15 mg/24 h (si $Cl_{Cr}$ = 30-49 ml/min) vs. warfarina (INR 2-3).
Seguimiento	1,9 años
Criterios de inclusión	Pacientes mayores de 18 años, con FA no valvular y riesgo moderado-elevado de ictus (antecedentes de ictus, AIT o ES, o al menos dos de los siguientes factores de riesgo: insuficiencia cardíaca o fracción de eyección ventricular izquierda $\leq$ 35%, hipertensión, edad $\geq$ 75 años, o presencia de diabetes mellitus.
Criterios de exclusión	Estenosis mitral hemodinámicamente significativa, prótesis valvular cardíaca, FA transitoria causada por un trastorno reversible, cardioversión planificada, presencia de mixoma auricular o trombo ventricular izquierdo, endocarditis activa, hemorragia interna activa, historia o situación que incrementa el riesgo hemorrágico, ictus en los 14 días previos a la randomización, AIT en los 3 días previos, indicación de tratamiento anticoagulante por una condición distinta a la FA, anemia, embarazo o lactancia, VIH, $Cl_{Cr}$ < 30 ml/min, enfermedad hepática significativa o ALT > 3 x límite superior de la normalidad.
Variables principales	Eficacia: Ictus o embolia sistémica. Rivaroxabán 20 mg/día: 2,1 frente a 2,4%/año ( $p < 0,001$ para no inferioridad; $p = 0,12$ para superioridad). Seguridad: Sangrado grave y no grave pero clínicamente relevante: Rivaroxabán 20 mg/día: 14,9 frente a 14,5%/año ( $p = 0,44$ ). Hemorragia grave: Rivaroxabán 20 mg/día: 3,6 frente a 3,4%/año ( $p = 0,58$ ). Hemorragia intracraneal: Rivaroxabán 20 mg/día: 0,5 frente a 0,7%/año ( $p = 0,02$ ). Hemorragia fatal: Rivaroxabán 20 mg/día: 0,2 frente a 0,5%/año ( $p = 0,003$ ).
Tipo de análisis	Por protocolo, población de seguridad (pacientes que han tomado al menos una dosis del fármaco de estudio) e ITT modificado (ya que se excluyen 93 pacientes por violaciones de las guías de buena práctica clínica).

Tabla 12. Principales características del estudio ROCKET-AF. Extraído de: <sup>100</sup>Patel MR, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011 Sep 8;365(10):883-891.

El tercer estudio fue el ARISTOTLE<sup>105</sup>. Se trata de un ensayo clínico aleatorizado, multicéntrico y doble ciego, en el que se comparó apixabán 5 mg/12h con warfarina a una dosis ajustada para conseguir un INR 2-3 en 18.201 pacientes con FA y al menos un factor de riesgo adicional para ictus, con una edad media de 70 años y un valor medio de CHADS<sub>2</sub> de 2,1. El diseño fue de no inferioridad para la variable de resultado principal (una combinada de ACV isquémicos o hemorrágicos y episodios embólicos sistémicos) y de superioridad en las variables secundarias de seguridad (tasa de hemorragias graves y muerte por cualquier causa).

Tras un seguimiento de 1,8 años, apixabán fue más eficaz que warfarina en la prevención del ictus o embolia sistémica (1,27%/año vs 1,60%/año; HR=0,79; IC95%; 0,66-0,95; p<0,001 para no inferioridad; p=0,01 para superioridad). Del mismo modo, el riesgo de sangrado grave, variable principal de seguridad, fue menor con apixabán que con warfarina (2,13%/año vs 3,09%/año; HR=0,69; IC95%;0,60-0,80; p<0,001), al igual que la mortalidad por cualquier causa, que ocurrió en el 3,52% y 3,94% respectivamente (HR=0,89; IC95%;0,80-0,99; p=0,047). Asimismo, las tasas de sangrados intracraneales también fueron menores con apixabán; 0,33%/año vs 0,80%/año con warfarina (HR=0,42; IC95%;0,30-0,58; p<0,001).

La conclusión de los autores es que en pacientes con FA, apixabán fue superior a warfarina en la prevención de ACV o embolismos sistémicos, causó menos hemorragias y disminuyó la mortalidad. Sin embargo, datos publicados sobre inspecciones que la FDA realizó a diferentes ensayos clínicos, entre ellos el ARISTOTLE, sugieren la existencia de datos falsos en este ensayo<sup>106</sup>. Los técnicos de la Office of Scientific Investigation de la FDA, recomendaron retirar del ensayo a varios centros de China, sospechosos de manipular las historias clínicas de los pacientes, pero a pesar de su recomendación, en todos los análisis estos datos fraudulentos fueron incluidos<sup>106</sup>.

En la siguiente tabla se muestra un breve resumen del estudio:

<b>Estudio ARISTOTLE</b>	
Tamaño muestral	18.201 pacientes.
Pérdidas	Pérdidas durante el seguimiento: 90 pacientes (51 del grupo apixabán y 39 del grupo warfarina). Desconocimiento del estado vital de 380 pacientes al final del estudio, debido a: retirada del consentimiento (92 pacientes del grupo de apixabán y 107 del grupo warfarina); pérdidas de seguimiento (35 pacientes del grupo de apixabán y 34 del grupo de warfarina); otras causas (53 pacientes del grupo apixabán y 59 del grupo warfarina).
Diseño	ECA fase III, 1:1, doble ciego, multicéntrico (1.034 centros en 39 países).
Tratamiento	Apixabán 5 mg/12 h (2,5 mg/12 h en el caso de pacientes con dos o más de los siguientes criterios: $\geq 80$ años, peso $\leq 60$ kg, creatinina sérica $\geq 1,5$ mg/dl) o warfarina (dosis ajustada para INR: 2-3).
Seguimiento	1,8 años.
Criterios de inclusión	Pacientes mayores de 18 años, con FA no valvular y al menos uno de los siguientes factores de riesgo de ictus: edad $\geq 75$ años; ictus, ES o AIT previo; insuficiencia cardíaca sintomática en los 3 meses anteriores o fracción de eyección ventricular izquierda $\leq 40\%$ ; diabetes mellitus; hipertensión que requiere tratamiento farmacológico
Criterios de exclusión	Pacientes con FA reversible, estenosis mitral moderada-grave, otra condición distinta a la FA que requiera anticoagulación (p.e.: prótesis valvular cardíaca), ictus en los 7 días previos, necesidad de tratamiento con aspirina a dosis $> 165$ mg/día o necesidad de tratamiento con aspirina + clopidogrel, e insuficiencia renal grave (creatinina sérica $>2,5$ mg/dl o $Cl_{Cr} < 25$ ml/min)
VARIABLES PRINCIPALES	Eficacia: Ictus o embolia sistémica. Apixabán 5 mg/12h: 1,27 frente a 1,6%/año ( $p < 0,001$ para no inferioridad y $p = 0,01$ para superioridad). Seguridad: Hemorragia grave: Apixabán 5 mg/12h: 2,13 frente a 3,09%/año ( $p < 0,001$ ). Hemorragia intracraneal: Apixabán 5 mg/12h: 0,33 frente a 0,80%/año ( $p < 0,001$ ). Hemorragia gastrointestinal: Apixabán 5 mg/12h: 0,76 frente a 0,86%/año ( $p = 0,37$ ). Hemorragia grave o no grave pero clínicamente relevante: Apixabán 5 mg/12h: 4,07 frente a 6,01%/año ( $p < 0,001$ )
Tipo de análisis	Variables de eficacia: ITT. Variables de seguridad: población de seguridad en tratamiento ["safety-on-treatment"]: seguimiento desde la primera dosis del fármaco de estudio hasta 2 días después de su retirada.

Tabla 13. Características relevantes del estudio ARISTOTLE. Extraído de: <sup>105</sup>Granger CB, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365(11):981-892.

Recientemente ha sido publicado el último estudio pivotal que concierne al grupo de los anticoagulantes directos. Se trata del ENGAGE AF -TIMI 48<sup>107</sup>, un ensayo clínico de no inferioridad, de fase III, multicéntrico, aleatorizado y doble ciego. En él, 21.105 sujetos, con una puntuación media de CHADS<sub>2</sub>=2,8 fueron aleatorizados al grupo de

tratamiento de 30 mg/día de edoxabán, al grupo de 60 mg/día de edoxabán o al de warfarina (INR 2-3), y seguidos durante 2,8 años.

La variable principal de eficacia fue la incidencia de ictus (isquémico o hemorrágico) o episodio embólico sistémico, y la variable principal de seguridad fue la incidencia de hemorragia grave. La tasa anual de ictus o embolia sistémica fue de 1,50% con warfarina (TRT=68,4%) 1,18% con la dosis de 60 mg de edoxabán (HR=0,79; IC97,5%;0,63-0,99; p<0,001 para no inferioridad) y 1,61% con la de 30 mg (HR=1,07; IC97,5%;0,87-1,31; p=0,005 para no inferioridad). En el análisis por intención de tratar hubo una tendencia favorable en la dosis de 60 mg de edoxabán vs warfarina (HR=0,87; IC97,5%:0,73-1,04; p=0,08) y desfavorable en la de 30 mg (HR=1,13; IC97,5%:0,96-1,34; p=0,10). La tasa anual de hemorragias fue de 3,43% para warfarina frente a 2,75% con la dosis alta de edoxabán y 1,61% con la baja. Las diferencias fueron estadísticamente significativas.

Los autores concluyen que los dos regímenes de administración única diaria de edoxabán ensayados fueron no inferiores a warfarina en relación a la prevención de ACV o embolismo sistémico, y su uso se asoció a tasas significativamente inferiores de hemorragia y muerte cardiovascular (3,17 warfarina frente a 2,74%/año edoxabán 60 md/día; HR=0,86; IC95%:0,77-0,97; p=0,01 y 2,71%/año edoxabán 30 mg/día; HR=0,85; IC95%:0,76-0,96; p=0,008).

Sin embargo, el análisis de la FDA sobre este ensayo sugiere que tanto la warfarina como el edoxabán estaban infradosificados<sup>108</sup>, al ser determinadas sus concentraciones en función de los resultados de un ensayo previo en fase II denominado PRT-018. La mayor preocupación para los técnicos de la FDA es que en el ensayo ENGAGE-AF<sup>107</sup> se observó una menor eficacia del edoxabán en la prevención del ictus isquémico (a ambas dosis) en los pacientes que tenían función renal normal<sup>108</sup>. Los revisores de la FDA propusieron entonces, no aprobar el edoxabán e instar a la compañía farmacéutica a que realizara un ensayo con dosis óptimas de ambos medicamentos, o bien, aprobar su uso restringido para pacientes con insuficiencia renal leve o moderada, prohibiendo su uso en pacientes con función renal normal. Sin embargo, los responsables de la FDA, desoyendo las recomendaciones de sus propios técnicos, finalmente decidieron aprobar el edoxabán sin ningún tipo de restricción.



A continuación se muestran resumidas sus principales características:

<b>Estudio ENGAGE AF -TIMI 48</b>	
Tamaño muestral	21.105 pacientes
Pérdidas	Pérdidas durante el seguimiento, 1 paciente y 244 por retirada del consentimiento.
Diseño	ECA fase III, 1:1:1, doble ciego, doble enmascaramiento, multicéntrico (1.393 centros en 46 países).
Tratamiento	Edoxabán 30 mg/día o edoxabán 60 mg/día o warfarina (INR 2-3). Mitad de dosis de edoxabán si presentaban uno o más de los siguientes factores: insuficiencia renal moderada ( $Cl_{Cr}$ 30-50 ml/min), peso $\leq$ 60 kg o uso simultáneo de verapamilo, quinidina, dronedarona.
Seguimiento	2,8 años
Criterios de inclusión	Pacientes con un riesgo moderado-alto de sufrir un ACV con FA documentada en los últimos 12 meses y $CHADS_2 \geq 2$ .
Criterios de exclusión	Pacientes con FA reversible, $Cl_{Cr} < 30$ ml/min, alto riesgo de sangrado, uso de terapia antiplaquetaria dual, estenosis mitral moderada-grave, otra condición distinta a la FA que requiera anticoagulación, síndrome agudo coronario, revascularización coronaria o ictus en los 30 días previos.
Variables Principales	Eficacia: Ictus o embolia sistémica. Edoxabán 60 mg/día: 1,18 frente a 1,50%/año ( $p < 0,001$ para no inferioridad). Edoxabán 30 mg/día: 1,61 frente a 1,50%/año ( $p = 0,005$ para no inferioridad). Seguridad: Hemorragia grave. Edoxabán 60 mg/día: 2,75 frente a 3,43%/año ( $p < 0,001$ ). Edoxabán 30 mg/día: 1,61 frente a 3,43%/año ( $p < 0,001$ ).
Tipo de análisis	Por intención de tratar modificado.

Tabla 14. Características relevantes del estudio ENGAGE AF -TIMI 48. Extraído de:  
<sup>107</sup>Giugliano RP, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2013;369(22):2093-2104.

### 1.2.2.3. Comparaciones indirectas entre los anticoagulantes orales directos.

No se dispone de ensayos comparativos directos (“head-to-head”) entre los cuatro nuevos anticoagulantes. Por este motivo, debemos recurrir al análisis de las comparaciones indirectas, pero deben tenerse en cuenta una serie de premisas que las limita:

1. La semejanza en la población analizada es una característica fundamental y necesaria en las comparaciones indirectas, sin embargo, se pueden observar importantes diferencias en los criterios de inclusión de los distintos estudios. Así, mientras el estudio RE-LY<sup>95</sup> y el ARISTOTLE<sup>105</sup> incluyeron pacientes con características demográficas y riesgo de embolismo similar, los estudios ROCKET AF<sup>100</sup> y ENGAGE AF -TIMI 48<sup>107</sup> incluyeron pacientes ligeramente mayores, de mayor riesgo embólico y con una mayor proporción de pacientes en prevención secundaria, por lo que las diferencias observadas entre los diferentes tratamientos podrían no ser atribuibles únicamente a los fármacos. En este sentido, los criterios de inclusión menos restrictivos fueron los del estudio ARISTOTLE<sup>105</sup>. Otra posible limitación a la hora de comparar los diferentes tratamientos fueron los diseños de los estudios pivotaes. Mientras que el ROCKET AF<sup>100</sup>, el ARISTOTLE<sup>105</sup> y ENGAGE AF -TIMI 48<sup>107</sup> fueron diseñados como ensayos doble ciego, en el RE-LY<sup>95</sup> se administraron las dos dosis de dabigatrán de forma ciega, mientras el tratamiento con warfarina no fue cegado, lo que podría ser una fuente de potencial sesgo.
2. En cuanto a la seguridad, las definiciones de los eventos hemorrágicos difirieron sustancialmente, en particular para hemorragias menores (RE-LY<sup>95</sup>) o hemorragias no graves clínicamente relevantes (ROCKET AF<sup>100</sup> y ARISTOTLE<sup>105</sup>). RE-LY<sup>95</sup> y ARISTOTLE<sup>105</sup> hicieron diferente definición de hemorragia mayor.
3. Por último y no menos importante, se encontró diferente proporción de pacientes con INR en rango terapéutico. Así, en el RE-LY<sup>95</sup> el TRT fue del 64%, en el ENGAGE AF-TIMI 48<sup>107</sup> del 68%, en el ARISTOTLE<sup>105</sup> del 62% y 55% en el ROCKET-AF<sup>100</sup>, probablemente debido a la mayor comorbilidad de sus pacientes. Es posible que cualquier diferencia de eficacia que estos fármacos presenten en su comparación con warfarina desaparezca en caso de que el porcentaje de TRT sea superior a 65%.

A continuación, en la siguiente tabla se muestran algunas características diferenciales entre los pacientes incluidos en los ensayos pivotaes:

<b>Caract. Basales</b>	<b>Edad</b>	<b>Mujer %</b>	<b>HTA %</b>	<b>DM %</b>	<b>Antec. ACV/AIT %</b>	<b>Antec IM %</b>	<b>TRT (media) %</b>	<b>CHADS<sub>2</sub> (media)</b>
Dabigatrán 110 mg bid	71,5	63,3	78,9	23,2	20	16,5	64	2,1
Dabigatrán 150 mg bid								
Rivaroxabán 20 mg od	73	60	90,5	39,5	55	17,5	55	3,4
Apixabán 5 mg bid	70	65	87,5	25	19,4	14,2	62	2,1
Edoxabán 60 mg od	72	37,9	93,7	36,4	28,1	-	68	2,8
Edoxabán 30 mg od	72	38,8	93,5	36,2	28,5	-		

Tabla 15. Principales características de los pacientes incluidos en los cuatro ensayos pivotaes con anticoagulantes de acción directa. Bid: dos veces/día; Od: una vez/día.

Serán necesarios estudios a largo plazo, y sobre todo, que comparen los diferentes fármacos entre sí, para determinar el lugar en la terapéutica de cada uno de ellos. La existencia de notables diferencias metodológicas entre ellos (grado de enmascaramiento, edad, riesgo basal de la población, calidad del control del INR...) limita las comparaciones<sup>109-111</sup>. Sin embargo, algunos autores concluyen que teniendo en cuenta las limitaciones de un estudio de comparación indirecta, no se encontraron diferencias significativas en la eficacia entre apixabán y dabigatrán etexilato (ambas dosis) o rivaroxabán<sup>111</sup>. Dabigatrán 150 mg fue superior a rivaroxabán para algunas variables de eficacia, mientras que el sangrado grave fue significativamente menor con dabigatrán 110 mg o apixabán. Solo una comparación directa entre los anticoagulantes de acción directa respondería plenamente a la cuestión de las diferencias de eficacia y seguridad entre estos nuevos fármacos para la prevención del ictus en la FA.

Por otro lado, debemos tener presente que los nuevos anticoagulantes no están exentos de limitaciones. La no necesidad de monitorización, considerada como una ventaja, podría afectar a la adherencia del tratamiento y anular su beneficio clínico pudiendo incluso aumentar el riesgo de ictus o de embolia sistémica, y dificultar además la identificación de los pacientes no cumplidores. En caso de olvido, la larga semivida de warfarina o acenocumarol frente a la de los anticoagulantes orales de acción directa mantendría el efecto anticoagulante durante 4-5 días. Ello explicaría la

mayor incidencia de ictus y embolismo sistémico en los pacientes que discontinuaron el tratamiento con rivaroxabán en comparación con los que dejaron de tomar warfarina (estudio ROCKET-AF<sup>100</sup>), ya que durante la transición a tratamiento abierto con warfarina no hubo superposición entre ambas medicaciones como en los otros estudios, pero dada la corta semivida de los cuatro anticoagulantes, puede presentarse con cualquiera de ellos.

Además de no disponer de estudios comparativos entre estos medicamentos, tampoco disponemos de suficientes datos sobre su eficacia y seguridad a largo plazo, al ser medicamentos de reciente comercialización.

Por otra parte, es importante tener en consideración las preferencias de los pacientes. La eficacia de los anticoagulantes, entendida como la posibilidad de un menor número de ictus al año, es el factor que estos consideran más importante, seguido de su administración en una dosis fija y de la seguridad del tratamiento, definida como un menor número de hemorragias intracraneales<sup>112</sup>. La no necesidad de controles analíticos y de vigilar posibles interacciones de los anticoagulantes, tanto alimentarias como farmacológicas, son atributos de menor importancia<sup>112</sup>.

#### 1.2.2.4. Coste-efectividad de los anticoagulantes de acción directa.

La aparición de los anticoagulantes orales de acción directa, con un coste económico muy superior a los clásicos, hace necesario realizar un análisis de coste-efectividad comparando las diferentes alternativas terapéuticas.

<b>Comparación de costes</b>						
	Sintrom <sup>®</sup>	Aldocumar <sup>®</sup>	Pradaxa <sup>®</sup>	Xarelto <sup>®</sup>	Eliquis <sup>®</sup>	Lixiana <sup>®</sup>
Presentación	1 mg 60 comp.	5 mg 40 comp.	150 mg 60 cáps.	20 mg 28 comp.	5 mg 60 comp.	60 mg 28 comp.
Precio (PVP+IVA)	1,89	3,59	90,86	84,80	90,86	81,30
Precio unitario	0,032	0,090	1,5143	3,0286	1,5143	2,9035
Posología (unidad/día)	1	1	2	1	2	1
Coste tto/día	0,032	0,090	3,029	3,029	3,029	2,9035
Coste tto/año	11,68	32,85	1.105,59	1.105,59	1.105,59	1.059,78

Tabla 16. Comparación de costes de los anticoagulantes orales. Extraído de: *GAIA- Repositorio de Medicamentos (Consultado:19-10-2016)*. Sintrom<sup>®</sup> (acenocumarol), Aldocumar<sup>®</sup> (warfarina), Pradaxa<sup>®</sup> (dabigatrán), Xarelto<sup>®</sup> (rivaroxabán), Eliquis<sup>®</sup> (apixabán) y Lixiana<sup>®</sup> (edoxabán).

En los últimos tiempos se han realizado diversos análisis de coste-efectividad de los anticoagulantes orales de acción directa. Estos estudios farmacoeconómicos, utilizan la razón Coste-Efectividad (Utilidad) Incremental, que es el parámetro de referencia a la hora de tomar decisiones, y representa la relación entre el valor terapéutico medido en unidades de efectividad o utilidad (AVAC) y el coste de oportunidad de las dos alternativas evaluadas. Así, cuando se compara dabigatrán frente a warfarina con los datos del estudio RE-LY<sup>95</sup> y con un modelo de Markov propio (datos españoles) y un horizonte temporal de 100 años (esperanza máxima de vida supuesta), resulta eficiente para la prevención de ictus en pacientes con FANV en comparación con warfarina y con el patrón de prescripción habitual<sup>113</sup>. En ambas comparaciones realizadas, los valores de la razón coste-efectividad incremental (RCEI) estuvieron por debajo del umbral de 30.000 euros/año de vida ganado ajustado por calidad (AVAC). Se obtuvo un valor de 17.581 €/AVAC ganado al comparar con warfarina, y de 14.118 €/AVAC ganado frente al patrón de prescripción habitual de nuestro país.

En el caso de rivaroxabán comparado frente a acenocumarol<sup>114</sup> con los datos del estudio ROCKET AF<sup>100</sup> y con otro modelo de Markov, la RCEI es de 11.274€ y de 3.986€ con el patrón de prescripción habitual (no de España).

Respecto al análisis sobre coste-efectividad de apixabán frente a acenocumarol<sup>115</sup>, el estudio concluye que apixabán sería coste efectivo frente a acenocumarol en nuestro entorno, al presentar un ratio coste efectividad de 13.305€ y 9.765€ por año de vida ganado (AVG) y AVAC respectivamente desde la perspectiva de nuestro Sistema Nacional de Salud, y de 12.825€ y 9.412€ por AVG y AVAC, desde una perspectiva social. Estos resultados parecen indicar que los nuevos anticoagulantes podrían ser coste-efectivos en la prevención del ictus en pacientes con FANV frente a acenocumarol.

Recientemente ha sido publicado un estudio de coste efectividad de edoxabán frente a rivaroxabán<sup>116</sup>, con el objetivo de estimar la eficiencia de edoxabán (60/30 mg/día) versus rivaroxabán (20/15 mg/día) en la profilaxis del ictus en pacientes con FANV. Para ello se diseñó un modelo de Markov que simulaba la evolución hasta la muerte de una cohorte de pacientes con CHADS<sub>2</sub> ≥2 y una media de edad de 72 años. El resultado mostró que los pacientes tratados con edoxabán presentaban un coste inferior a los tratados con rivaroxabán (coste por 100 pacientes: 4.535.821\$ vs 4.947.173\$, respectivamente), y una diferencia en AVAC de 6,1 favorable a edoxabán. Los autores concluyen que edoxabán (60/30 mg/día) es una opción dominante respecto de rivaroxabán (20/15 mg/día).

Relacionado con su coste-efectividad, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), en colaboración con la Dirección General de Cartera Básica del Servicio Nacional de Salud y Farmacia (DGCBSF) y las Comunidades Autónomas (CCAA) de España, publicó el 24 de septiembre de 2012 el primer Informe de Posicionamiento Terapéutico (IPT) sobre los anticoagulantes orales de acción directa en la prevención de eventos tromboembólicos en pacientes con FANV<sup>117</sup>. Este primer documento surgió de la necesidad de establecer unas recomendaciones de uso para estos nuevos fármacos, y así asegurar un uso racional dentro del Sistema Nacional de Salud (SNS). Se trata de un documento que desde un primer momento ha mantenido la misma estructura (evidencia disponible en cuanto a eficacia y seguridad de los nuevos anticoagulantes en la indicación anteriormente citada, evaluación del riesgo tromboembólico y hemorrágico, recomendaciones de elección del anticoagulante en diferentes situaciones...), pero que ha sido actualizado

en numerosas ocasiones<sup>3,118-120</sup>. Así, el primer IPT<sup>117</sup> se centró únicamente en dos fármacos, dabigatrán y rivaroxabán, debido a que el resto de moléculas todavía no estaban autorizadas. Sin embargo, su última actualización<sup>120</sup> publicada el 21 de noviembre de 2016, incluye información tanto de edoxabán, último anticoagulante financiado, como de dabigatrán, rivaroxabán y apixabán, pero mantiene prácticamente las mismas recomendaciones que el primer IPT en cuanto a las situaciones en las que los anticoagulantes orales de acción directa pueden presentar un mayor beneficio que los AVK. Son estas:

1. Pacientes con hipersensibilidad conocida o con contraindicación específica al uso de acenocumarol o de warfarina.
2. Con antecedentes de hemorragia intracraneal (HIC) (excepto durante la fase aguda) en los que se valore que los beneficios de la anticoagulación superan el riesgo hemorrágico.
3. Con ictus isquémico que presenten criterios clínicos y de neuroimagen de alto riesgo de HIC, definido como la combinación de HAS-BLED  $\geq 3$  y al menos uno de los siguientes factores: leucoaraiosis grado III-IV y/o microsangrados corticales múltiples.
4. En tratamiento con AVK que sufran episodios tromboembólicos arteriales graves, a pesar de un buen control de INR.
5. Que han iniciado tratamiento con AVK en los que no es posible mantener un control de INR dentro de rango (2-3), a pesar de un buen cumplimiento terapéutico. Se considerará que el control de INR es inadecuado cuando el porcentaje de valores de INR dentro de rango terapéutico sea inferior al 60%, siendo el periodo de valoración de al menos los últimos 6 meses, excluyendo los INR del primer mes (en caso de ajuste inicial de dosis) o periodos de cambio debidos a intervenciones quirúrgicas o dentales u otros procedimientos invasivos, etc. que conlleven la modificación de la pauta de AVK.
6. Imposibilidad de acceso al control de INR convencional.

## **2- JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO.**

La terapia anticoagulante con los antagonistas de la vitamina K ha demostrado claramente ser eficaz<sup>89</sup> pero a pesar de que diferentes guías de práctica clínica<sup>51,55,57</sup> recomiendan su utilización en pacientes con FA no valvular y alto riesgo de complicaciones embólicas, numerosos estudios constatan una infrautilización o una utilización inadecuada<sup>121-128</sup>. Estos argumentos justificarían la realización de este estudio, con el objeto de conocer cuál es la práctica clínica actual en la profilaxis tromboembólica de los pacientes con FA no valvular de alto riesgo.



### **3- HIPÓTESIS.**

Los pacientes ambulatorios del Departamento de Salud de Castellón con edad igual o superior a 65 años, diagnosticados de FA no valvular y con al menos un factor de riesgo tromboembólico moderado (hipertensión, edad  $\geq 75$  años, diabetes mellitus, insuficiencia cardíaca o fracción de eyección del ventrículo izquierdo  $\leq 35\%$ ), no están adecuadamente anticoagulados según los límites marcados por las sociedades científicas, a pesar de haberse demostrado el indudable beneficio de esta terapia farmacológica.

## **4- OBJETIVOS.**

### **4.1- OBJETIVO GENERAL.**

Valorar la adecuación del tratamiento anticoagulante prescrito, de acuerdo con las últimas recomendaciones aparecidas en la literatura médica<sup>51,55</sup>, en pacientes con 65 o más años diagnosticados de FA no valvular y al menos un factor de riesgo tromboembólico moderado, pertenecientes al Departamento de Salud de Castellón.

### **4.2- OBJETIVOS ESPECÍFICOS.**

1. Evaluar el grado de control de la anticoagulación en los pacientes en tratamiento con AVK.
2. Conocer la prevalencia de FA en el Departamento de Salud de Castellón, así como sus características clínicas y sociodemográficas, incluyendo el análisis de los factores de riesgo tromboembólico más prevalentes, de las comorbilidades y de la terapia farmacológica utilizada.
3. Medir la adherencia al tratamiento antitrombótico pautado.
4. Describir cuáles son los conocimientos, actitudes y posibles barreras que encuentra el facultativo de Atención Primaria para anticoagular a este tipo de pacientes.

## **5- MATERIAL Y MÉTODOS.**

### **5.1. Tipo de estudio.**

Se trata de un estudio descriptivo, multicéntrico, transversal en una primera fase y retrospectivo en una segunda, basado en la revisión de la historia clínica informatizada en Atención Primaria, cuyo soporte es la aplicación SIA-ABUCASIS.

El periodo de captación de pacientes comenzó en enero de 2014 y finalizó en junio de ese mismo año. La revisión de historias se prolongó desde octubre de 2014 hasta junio de 2015.

### **5.2. Criterios de inclusión y de exclusión.**

Los criterios de inclusión fueron: tener 65 años o más, estar diagnosticado de FA y tener al menos un factor de riesgo tromboembólico moderado. Se han considerado como factores de riesgo tromboembólico moderado, de acuerdo con la guía de práctica clínica de la *American College of Cardiology*, de la *American Heart Association* y de la *Sociedad Europea de Cardiología*<sup>1</sup>, los siguientes: hipertensión, edad  $\geq 75$  años, diabetes mellitus, insuficiencia cardiaca o fracción de eyección del ventrículo izquierdo  $\leq 35\%$ .

Los criterios de exclusión fueron: tener menos de 65 años, tener registrado en la historia clínica el diagnóstico de insuficiencia / estenosis mitral, insuficiencia aórtica, valvulopatía mitroaórtica ... etc., ser portador de prótesis mecánicas, marcapasos cardiaco, haber sufrido una hemorragia intracraneal recientemente o no querer participar en el estudio.

### **5.3. Tamaño de la muestra.**

Para el cálculo del tamaño muestral, se utilizó una prevalencia esperada de FA en mayores de 65 años del 6%<sup>129</sup>, un IC del 95% y una precisión del 4%. Así, el total de la muestra requerida ascendió a 135 pacientes, más un 20% de posibles pérdidas, sumó un total de 162 pacientes.

#### 5.4. **Ámbito del estudio.**

El estudio se desarrolló en el Departamento de Salud de Castellón de la Plana. Este departamento está organizado en 17 zonas básicas de salud (ZBS), con 23 centros de salud y sus correspondientes consultorios auxiliares, y según datos del Sistema de Información Poblacional (SIP) de enero de 2014, tenía una población asignada de 289.637 habitantes.

Para la captación de los pacientes del estudio se contó con la colaboración de 49 médicos de Atención Primaria (MAP), que fueron seleccionados de forma no aleatoria entre todos los MAP del departamento. Se les informó sobre los objetivos del trabajo, y se les entregó una *Hoja de información al paciente* y una *Hoja de consentimiento informado*, que debía firmar el paciente.

El estudio se realizó siguiendo los principios de la declaración de Helsinki, tras su aprobación en junio de 2014 por el Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) del Hospital General Universitario de Castellón de la Plana. Posteriormente, en septiembre de ese mismo año, fue clasificado por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) como un “estudio posautorización con otros diseños diferentes al de seguimiento prospectivo” (EPA-OD).

Según los criterios del Instituto Nacional de Estadística (INE)<sup>130</sup> los centros de salud se clasifican como “urbanos”, aquellos que cuentan con una población adscrita de más de 10.000 habitantes, como “semiurbanos o intermedios” los que tienen entre 2.000 y 10.000 habitantes, y como “rurales” los de menos de 2.000 habitantes.

A efectos prácticos, en nuestra muestra se decidió unificar los centros “semiurbanos o intermedios” con los centros “rurales”. De esta forma, el departamento estaba formado por 12 centros urbanos, que atendían a 236.756 habitantes (82% de la población departamental) y 11 centros intermedios-rurales que prestaban sus servicios a 52.881 habitantes (18%).

Para que la selección de los pacientes fuera representativa de todo el departamento, a la hora de reclutar los 162 pacientes se tuvo en cuenta los porcentajes poblacionales anteriormente citados, de forma que de los 162 pacientes de la muestra, 29 pertenecían a centros “intermedios/rurales” y 133 a “urbanos”.

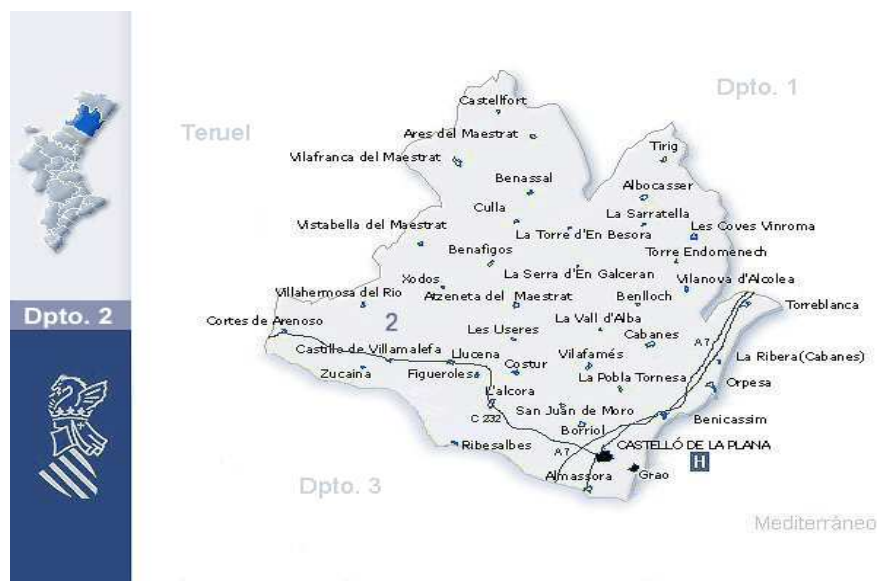


Figura 13. Mapa sanitario del Departamento de Salud de Castellón de la Plana.

### 5.5. Variables del estudio.

Se revisó la historia clínica electrónica de cada uno de los pacientes del estudio, y se registraron las variables recogidas en el Cuaderno de recogida de datos (CRD) elaborado para tal fin (ver anexo). Se emplearon datos demográficos, clínicos, de prescripción y de laboratorio, tal y como se describe a continuación:

- a) datos demográficos o epidemiológicos: edad y sexo
- b) tipo de centro de salud al que pertenece el paciente (urbano, intermedio o semirural y rural).
- c) tipo de control del tratamiento anticoagulante que se realiza en el centro (Control del Sintrom<sup>®</sup>). Se consideró que el control estaba “descentralizado”, cuando la validación de los INR se realizaba en el mismo centro de salud y como control “no descentralizado”, cuando las determinaciones del INR se enviaban telemáticamente al Servicio de Hematología del Hospital General Universitario de Castellón, donde se validaban, y una vez validadas se enviaban de nuevo al centro de salud.
- d) diagnósticos médicos activos registrados en la historia clínica
- e) factores de riesgo tromboembólico que incluye la escala  $CHA_2DS_2-VAS_c$

- f) factores de riesgo hemorrágico que forman parte del score HAS-BLED
- g) parámetros analíticos sobre función renal y hepática (creatinina sérica, bilirrubina, transaminasas y fosfatasa alcalina), necesarios para valorar la escala HAS-BLED
- h) tipo de profilaxis tromboembólica (anticoagulantes y antiagregantes) registrada en la historia clínica
- i) tratamientos farmacológicos vigentes a nivel cardiovascular (antiarrítmicos, antihipertensivos, nitratos e hipolipemiantes) en el momento de revisión de la historia clínica
- j) existencia de algún tipo de contraindicación para la anticoagulación
- k) comorbilidades
- l) control hematológico: determinaciones del INR de los pacientes en tratamiento con AVK
- m) registro de dispensación en oficina de farmacia de los tratamientos antitrombóticos pautados (anticoagulantes o antiagregantes)
- n) plan de medicación del programa SINTROMAC: permite conocer el número de comprimidos al día de AVK pautados por el facultativo

## **5.6. Fuentes de datos.**

Las fuentes de datos utilizadas fueron cuatro:

1. La historia clínica informatizada de Atención Primaria (SIA-ABUCASIS).
2. La aplicación ALUMBRA-SIA, que permite conocer una serie de indicadores de salud.
3. El programa SINTROMAC del laboratorio Grifols, que es el software informático empleado en el Departamento de Salud de Castellón para el registro y dosificación de AVK. Del total de los pacientes con AVK, a siete les realizaban el control del Sintrom<sup>®</sup> en el Hospital Provincial de Castellón. Para conocer los INR de estos pacientes se utilizó el programa FITWYN del laboratorio Izasa.
4. El programa GESTLAB, que permite el acceso a los datos analíticos de los pacientes.

### **5.8. Prevalencia.**

Para conocer la prevalencia de FA en el Departamento de Salud de Castellón, se realizó la consulta “Prevalencia de morbilidad por diagnósticos” utilizando como fuente de información la aplicación ALUMBRA.

Para ello, se seleccionó el código CIE 427.31 (Fibrilación auricular), el ámbito del Departamento de Salud de Castellón, el filtro mayores de 65 años y se tomó como punto de corte la fecha Enero de 2014.

### **5.9. Adecuación del tratamiento anticoagulante.**

La adecuación del tratamiento anticoagulante se evaluó en todos los pacientes (n=162) en el momento de revisión de la historia clínica, siguiendo las recomendaciones de las guías de práctica clínica europea<sup>51</sup> y americana<sup>55</sup>, tal y como muestra el algoritmo que aparece en la página 25, recomienda terapia con ACO cuando  $CHA_2DS_2-VAS_c \geq 1$ .

Se consideró tratamiento adecuado el uso de acenocumarol, warfarina, dabigatrán, rivaroxabán y apixabán, en ausencia de contraindicación para la anticoagulación, independientemente del riesgo hemorrágico que tuvieran. Si el paciente presentaba contraindicación absoluta para la anticoagulación, se consideró como tratamiento adecuado el uso de antiagregantes (ácido acetilsalicílico o clopidogrel).

### **5.10. Criterios de evaluación del riesgo tromboembólico.**

Para valorar el riesgo tromboembólico de los pacientes se ha utilizado la escala  $CHA_2DS_2-VAS_c$ , herramienta que predice satisfactoriamente los eventos cardiovasculares y la mortalidad en los pacientes con FA de alto riesgo<sup>61</sup>.

La valoración del riesgo tromboembólico se realizó en todos los pacientes (n=162) en el momento de la revisión de la historia clínica del paciente.

Se consideró riesgo bajo un valor de  $CHA_2DS_2-VAS_c = 0$ , riesgo bajo-moderado un valor de  $CHA_2DS_2-VAS_c = 1$ , y riesgo moderado-alto un valor de  $CHA_2DS_2-VAS_c \geq 2$ .

<b>Factor de riesgo</b>	<b>Puntuación</b>
Insuficiencia cardiaca congestiva/disfunción ventricular izquierda	1
Hipertensión	1
Edad $\geq$ 75 años	2
Diabetes mellitus	1
Accidente cerebrovascular/AIT/tromboembolia	2
Enfermedad vascular	1
Edad 65-74 años	1
Sexo femenino	1
Puntuación máxima	9

Tabla 17. Escala CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VAS<sub>c</sub>. Adaptada de: <sup>4</sup>Camm AJ, et al. Guías de práctica clínica para el manejo de la fibrilación auricular. *Rev Esp Cardiol.* 2010;63(12):1483.e1-e83.

### 5.11. Contraindicaciones para la anticoagulación.

Las contraindicaciones al tratamiento anticoagulante se clasificaron en dos grupos, absolutas y relativas<sup>131,132</sup>. Se definieron como contraindicaciones absolutas las siguientes: presencia de diátesis hemorrágicas, procesos hemorrágicos activos (ulcus gastroduodenal sangrante, neoplasia ulcerada, etc.), hipertensión arterial grave no controlada, retinopatía hemorrágica, aneurisma o neoplasia intracerebral, hemorragia intracraneal y hepatopatías graves. Se consideraron contraindicaciones relativas: la hepatopatía crónica, ulcus gastroduodenal activo, hernia de hiato, esteatorrea, alcoholismo crónico, escaso nivel mental, pericarditis con derrame y alteraciones mentales.

### 5.12. Criterios de evaluación del riesgo hemorrágico.

Para valorar el riesgo hemorrágico de los pacientes se utilizó la escala HAS-BLED, que por su simplicidad y su valor predictivo, es la que recomiendan las guías europeas<sup>51,57</sup>, americana<sup>55</sup> y canadiense<sup>133</sup> para estratificar el riesgo de sangrado.

Se consideró riesgo bajo un valor de HAS-BLED de 0, riesgo intermedio un valor de HAS-BLED entre 1 y 2, y riesgo alto un valor de HAS-BLED  $\geq$ 3.

<b>Letra</b>	<b>Característica clínica</b>	<b>Puntos</b>
H	Hipertensión	1



A	Función renal y hepática alteradas	1 o 2
S	Accidente cerebrovascular	1
B	Sangrado	1
L	INR lábil	1
E	Edad avanzada (>65 años)	1
D	Fármacos o alcohol	1 o 2
		Máximo 9 puntos

Tabla 18. Escala HAS-BLED. Adaptada de: <sup>4</sup>Camm AJ, et al. *Guías de práctica clínica para el manejo de la fibrilación auricular. Rev Esp Cardiol. 2010;63(12):1483.e1-e83.*

Siendo: Función renal anómala: presencia de diálisis crónica o trasplante renal o creatinina sérica  $\geq 200$   $\mu\text{mol/l}$  (2,26 mg/dl); Función hepática anómala: enfermedad hepática crónica (ej.cirrosis) o evidencia bioquímica de trastorno hepático significativo (bilirrubina mayor de 2 veces el límite superior normal, en asociación con GOT/ALT/fosfatasa alcalina por encima de 3 veces el límite superior normal; Sangrado: historia previa de sangrado y/o predisposición al sangrado (diátesis, anemia...); INR lábil: tiempo en rango terapéutico (TRT)  $<60\%$ ; Fármacos o alcohol: uso concomitante de antiplaquetarios, AINE, abuso de alcohol.

El riesgo hemorrágico se evaluó en el momento de la revisión de la historia clínica del paciente, y se consideró que el paciente tenía un INR lábil cuando el valor del tiempo en rango terapéutico (TRT) durante el periodo de evaluación del control de la anticoagulación fue menor o igual al 60%. Los parámetros analíticos necesarios para el cálculo del riesgo hemorrágico se extrajeron de la última analítica disponible en el momento de revisión de la historia clínica. Si la última analítica no disponía de todos los parámetros, se buscó la información retrospectivamente hasta una fecha máxima de 6 meses atrás de la fecha de revisión de la historia. Se consideró que la información no estaba disponible si no se encontró en ese rango de fechas.

### 5.13. Criterios de evaluación de las comorbilidades.

Para el análisis de las comorbilidades se utilizó el Índice de Charlson<sup>134</sup>, índice ampliamente utilizado como variable de ajuste en modelos multivariados como indicador de comorbilidad, que asigna diferentes pesos para 17 grupos de enfermedades específicas. Se utilizó la adaptación del índice de Charlson para uso en bases de datos clínico-administrativas, que utiliza los códigos de la CIE-9-MC (modificación clínica de la 9ª revisión de la clasificación internacional de enfermedades)<sup>135</sup>.

El valor del índice de Charlson se calcula sumando los pesos de cada condición en el paciente, y considera la ausencia de comorbilidad: 0-1 puntos, comorbilidad baja: 2 puntos y comorbilidad alta > 3 puntos.

<b>Entidades comórbidas</b>	<b>Ponderación asignada</b>
Infarto agudo de miocardio	1
Insuficiencia cardiaca congestiva	1
Enfermedad vascular periférica	1
Enfermedad cerebrovascular	1
Demencia	1
Enfermedad pulmonar crónica	1
Enfermedad reumática	1
Úlcera péptica	1
Enfermedad hepática leve	1
Diabetes leve a moderada	1
Diabetes con complicaciones crónicas	2
Hemiplejía o paraplejía	2
Enfermedad renal	2
Tumores malignos	2
Enfermedad hepática moderada o grave	3
Tumor sólido metastásico	6
Sida	6

*Tabla 19. Índice de comorbilidad de Charlson adaptado. Extraído de: <sup>135</sup>Martín Martínez MA, y cols. Factores asociados a reingresos hospitalarios en pacientes de edad avanzada. Aten Primaria. 2011;43(3):117-124.*

Al tratarse de pacientes pluripatológicos, y con el objetivo de conocer su casuística, se evaluó la coexistencia de los siguientes factores de riesgo tromboembólico: hipertensión arterial, dislipemia, diabetes mellitus, insuficiencia cardiaca, ACV previo e infarto agudo de miocardio.

#### **5.14. Evaluación del control de INR.**

En el Departamento de Salud de Castellón únicamente se realiza el control del Sintrom® en 7 centros de salud (CS): CS Alcora, CS Almazora, CSI Pío XII, CS Barranquet, CS Benicasim, CS Oropesa y CS Villafranca. En el resto, es el Servicio de Hematología del Hospital General Universitario de Castellón quien lo realiza, y envía los resultados al centro de salud.

Para evaluar la calidad del control hematológico (% pacientes óptimamente anticoagulados), se utilizó el criterio de control que aparece en el Informe de Posicionamiento Terapéutico de la AEMPS, *Criterios y recomendaciones generales para el uso de nuevos anticoagulantes orales (NACO) en la prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular*<sup>120</sup>. Este documento recoge las indicaciones en las que se deben utilizar los anticoagulantes orales de acción directa como alternativa a los clásicos, de acuerdo a criterios de evidencia científica, eficiencia y sostenibilidad en el ámbito del SNS, y considera que el control del INR es inadecuado cuando el porcentaje de valores de INR dentro de rango terapéutico es inferior al 60%, medido por el método directo, siendo el periodo de valoración de al menos 6 meses. En el estudio se consideró como INR en rango terapéutico (óptimo) aquel cuyos valores se encontraron entre 2 y 3.

Se realizó una revisión retrospectiva de la historia clínica electrónica de los pacientes que en enero de 2014 estaban anticoagulados con AVK (n=120). Utilizando el programa SINTROMAC se revisaron todas las determinaciones de INR (datos del “Histórico de visitas”) comprendidas entre el 1 de enero y el 31 de diciembre de 2014. Se calculó el TRT de cada paciente por el método directo, mediante el cálculo de la fracción (número de INR en rango terapéutico / número total de INR) durante ese periodo de estudio. Se excluyeron los INR correspondientes a inicios de tratamiento por ajuste inicial de dosis (primer mes) o periodos de cambio debidos a intervenciones quirúrgicas o dentales u otros procedimientos invasivos, incluidas las hospitalizaciones, que conllevaran la modificación de la pauta de AVK.

En caso de llevar menos de 6 meses en tratamiento con AVK durante el periodo de estudio (1 de enero-31 de diciembre de 2014), se amplió el periodo de estudio hasta el 30 de junio de 2015.

### **5.15. Evaluación del cumplimiento terapéutico.**

El cumplimiento terapéutico, también denominado observancia o adherencia terapéutica, se define según Sackett como “el grado hasta el cual la conducta del paciente, en términos de tomar medicamentos, seguir las dietas o ejecutar los cambios en el estilo de vida, coincide con la prescripción clínica”<sup>136</sup>.

Para valorarlo, se utilizó un método indirecto que permite calcular la cantidad de medicamento retirado de la oficina de farmacia por un paciente, en un periodo determinado de tiempo, según la siguiente fórmula<sup>137</sup>:

$$\% \text{ CUMPLIMIENTO} = (\text{FD} / \text{FP}) \times 100$$

Siendo: FD = nº de unidades de fármaco dispensadas en el periodo de análisis

FP = nº de unidades de fármaco prescritas en el mismo periodo

Los datos del denominador se obtuvieron del “*Plan de medicación*” del programa SINTROMAC, que se entrega al paciente para que de forma visual sepa cuántos comprimidos debe tomar cada día.

En cada paciente, la adherencia al tratamiento antitrombótico se evaluó durante los seis primeros meses del periodo de estudio del control de la anticoagulación, es decir, entre el 1 de enero y el 30 de junio de 2014. Se consideró un buen cumplimiento cuando la adherencia fue mayor o igual al 80%<sup>137</sup>.

#### **5.16. Cuestionarios médicos.**

Para describir los conocimientos sobre la FANV, las actitudes ante un paciente con esta arritmia, y las dificultades para iniciar el tratamiento anticoagulante en Atención Primaria elaboramos un cuestionario ad-hoc para que fuera cumplimentado de forma anónima. Se calculó que se necesitaría una muestra de 89 facultativos, suponiendo una frecuencia de conocimiento esperado del 80%, una precisión del 6% y un porcentaje de no respuesta del 5%. Se realizó un pilotaje previo en el mes de abril de 2015 con 5 médicos de Atención Primaria (MAP), con el objetivo de asegurar una buena comprensión del documento y detectar posibles puntos de mejora.

Para la difusión del cuestionario entre los MAP y los médicos de Atención Continuada, se contactó personalmente con todos los jefes de zona básica de salud del departamento. Posteriormente, se les entregó un sobre conteniendo los cuestionarios, y se les indicó que lo difundieran entre los facultativos de sus centros, devolviéndolos vía valija (correo interno), una vez cumplimentados.

El cuestionario estaba estructurado en 4 apartados:

- a) Datos sociodemográficos: edad, sexo, facultativo docente o no, centro de salud urbano o intermedio/rural.
- b) Área de conocimientos, que constaba de cuatro preguntas con respuesta dicotómica (si/no). Se les preguntaba si consideraban que existía relación entre la FANV y los fenómenos tromboembólicos, si creían que los criterios para antiagregar/anticoagular estaban avalados por ensayos clínicos adecuados, si habían revisado recientemente alguna guía de práctica clínica sobre esta patología, y si conocían el documento de la AEMPS sobre criterios y recomendaciones para la utilización de nuevos anticoagulantes en FANV<sup>3</sup>.
- c) Área de práctica clínica/opinión, que constaba de 7 preguntas: dos con lista cerrada de posibles respuestas, dos con respuesta dicotómica (si/no), y tres con triple (si/no/a veces). En este apartado se preguntaba sobre la actitud ante un caso de FANV con una lista cerrada de posibles respuestas, sobre su práctica clínica ante un paciente que debía ser anticoagulado (también con una lista cerrada de respuestas), si utiliza los criterios CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VAS<sub>c</sub> y HAS-BLED, si informa al paciente de los beneficios y de los riesgos de los cumarínicos, si realiza en su centro el control del Sintrom<sup>®</sup>, y si cree que el control del Sintrom<sup>®</sup> desde los centros de Atención Primaria asegura el mismo grado de calidad que los Servicios de Hematología hospitalarios.
- d) Área de barreras para la anticoagulación. Consta de once posibles dificultades para iniciar el tratamiento anticoagulante en Atención Primaria: dudas sobre la adecuación, falta de actualización/formación sobre el tema, riesgos de complicaciones hemorrágicas del tratamiento anticoagulante, dificultad para conseguir un control óptimo del INR, necesidad de control analítico frecuente, dificultad para solicitar pruebas complementarias, problemas con la terapia farmacológica (olvido de dosis, interacciones medicamentosas y no medicamentosas (alcohol, tabaco, dieta...), problemas de acceso/comunicación con el Servicio de Hematología, falta de tiempo para educar al paciente sobre la terapia anticoagulante, y falta de tiempo para realizar auditorías periódicas de la actividad para asegurar un grado óptimo de calidad. El facultativo debe valorar cada respuesta con una puntuación que va de 1 a 5 puntos, puntuando mayor valor a medida que considera que aumenta la importancia de la posible barrera. De

esta forma, el valor 1 se considera como una limitación poco importante y el valor 5 como muy importante.

### **5.17. Análisis estadístico.**

La mayor parte de las variables del estudio se trataron como categóricas, a excepción de la edad, el riesgo tromboembólico (CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VAS<sub>c</sub>), el riesgo hemorrágico (HAS-BLED), los valores analíticos de función renal y hepática, el número de determinaciones de INR, el porcentaje de TRT y el índice de comorbilidad (Charlson), que se trataron como cuantitativas.

Se realizó una estadística descriptiva de las variables del estudio. Para ello las variables cuantitativas se expresaron como media  $\pm$  desviación estándar, y las variables cualitativas como porcentajes. La comparación entre dos medias se realizó con el test de la *t de Student*, y la comparación entre proporciones mediante el *test de la chi cuadrado*. Se utilizó la prueba de *Kolmogorov-Smirnov* para verificar la distribución normal de los datos de variables continuas (edad). Se consideró estadísticamente significativo un valor de  $p < 0,05$ .

Se realizó un análisis multivariante mediante regresión logística, para identificar las variables asociadas a la decisión de anticoagular y las variables de buen control de la anticoagulación.

El análisis de los datos se realizó utilizando el programa estadístico SPSS versión 15.

### **5.18. Confidencialidad de los datos.**

Los datos utilizados en el estudio fueron disociados y anonimizados para garantizar su confidencialidad, tal como ordena la *Ley Orgánica 15/1999 de 13 de diciembre de Protección de Datos de Carácter Personal*<sup>138</sup>.

## 6- RESULTADOS.

### 6.1 CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA MUESTRA.

Se incluyeron un total de 219 pacientes, de los que hubo que descartar 57 (26%) por no cumplir alguno de los criterios de inclusión, resultando la muestra final en 162 pacientes. La edad media fue de 80,3 años (IC95%;79,1-81,5), siendo su rango 65-96. La mayoría eran hombres (56,8%).

La causa de exclusión de la mayor parte de los pacientes fue padecer una patología valvular, tal y como recoge la siguiente tabla:

<b>Motivos de exclusión</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>IC 95%</b>
Marcapasos cardiaco	10	17,5	± 10,8
Insuficiencia mitral	9	15,8	± 10,3
Estenosis mitral	7	12,3	± 9,4
Insuficiencia aórtica y mitral	7	12,3	± 9,4
Prótesis valvular	7	12,3	± 9,4
Edad < 65 años	5	8,8	2,9 a 19,3
Estenosis aórtica	3	5,3	1,1 a 14,6
Insuficiencia tricúspide	2	3,5	0,4 a 12,1
Insuficiencia aórtica	2	3,5	0,4 a 12,1
Valvulopatía mitral reumática	2	3,5	0,4 a 12,1
Estenosis mitral con insuficiencia	2	3,5	0,4 a 12,1
Insuficiencia aórtica y tricúspide	1	1,7	0,0 a 9,4
Total	57	100	

Tabla 20. Motivos de exclusión de los pacientes del estudio.

La distribución por sexo se muestra en la siguiente tabla:

<b>Género</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>IC 95%</b>
Hombres	92	56,8	± 7,9
Mujeres	70	43,2	± 7,9
Total	162	100	

Tabla 21. Distribución de la muestra por género.

A continuación se presenta gráficamente cómo se distribuyen los pacientes en función de los diferentes estratos de edad:

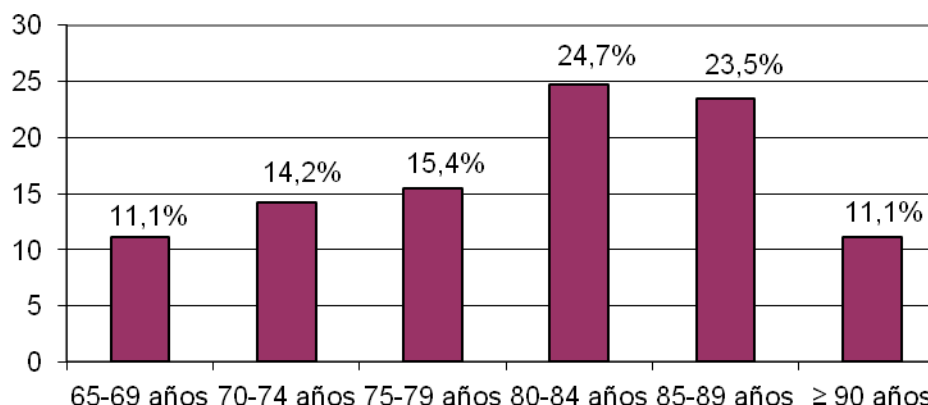


Figura 14. Distribución de la muestra por estratos de edad (n=162).

A continuación se describen las características basales de los pacientes del estudio:

<b>Características muestra (n=162)</b>			
<b>Variable</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>IC 95%</b>
Hipertensión arterial	135	83,3	± 6,0
Dislipemia	68	42,0	± 7,9
Diabetes mellitus	55	34,0	± 7,6
Insuficiencia cardiaca	54	33,3	± 7,6
ACV/AIT/tromboembolia	44	27,2	± 7,2
Infarto de miocardio	31	19,1	± 6,4

Tabla 22. Características basales de los pacientes.

La hipertensión es con diferencia, la enfermedad cardiovascular más prevalente de los pacientes del estudio. Así, más del 80% de los pacientes eran hipertensos. Por otra parte, un porcentaje elevado padecían dislipemia, diabetes mellitus, insuficiencia cardiaca e infarto de miocardio, y es destacable que uno de cada cuatro tenía antecedentes de ACV, y por lo tanto, se encontraba en prevención secundaria.



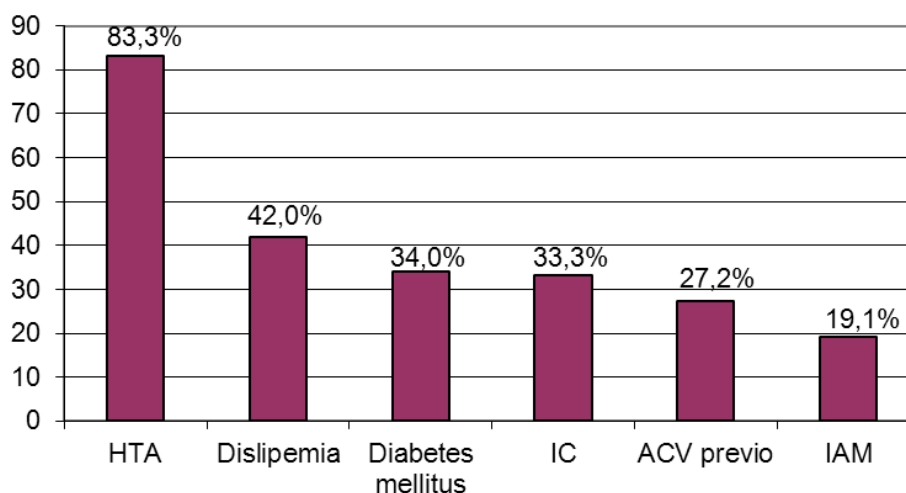


Figura 15. Características basales de la muestra.

Al tratarse de pacientes pluripatológicos, nos pareció interesante evaluar la coexistencia de los siguientes factores de riesgo tromboembólico: hipertensión arterial, dislipemia, diabetes mellitus, insuficiencia cardiaca, ACV previo e infarto agudo de miocardio. A continuación se muestran los resultados del análisis de los factores de riesgo combinados:

<b>Factores de riesgo combinados (n=162)</b>			
FR	n	%	IC 95%
6	2	1,2	0,2 a 4,4
5	9	5,6	± 3,8
4	18	11,1	± 5,2
3	38	23,5	± 6,8
2	52	32,1	± 7,5
1	40	24,7	± 6,9
0	3	1,8	0,4 a 5,3
Total	162	100	

Tabla 23. Combinación de factores de riesgo tromboembólico.

Los pacientes con uno, dos y tres factores de riesgo fueron los más numerosos. La siguiente tabla describe el grupo de pacientes con dos factores de riesgo, por ser el

que engloba mayor número de pacientes, y en ella destacan: hipertensión-dislipemia e hipertensión-insuficiencia cardiaca.

<b>Pacientes con dos factores de riesgo (n=52)</b>			
<b>Factores de riesgo</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>IC 95%</b>
Hipertensión + dislipemia	14	26,9	± 13,0
Hipertensión + insuficiencia cardiaca	9	17,3	± 11,2
Hipertensión + ACV	7	13,6	± 10,2
Hipertensión + diabetes mellitus	7	13,6	± 10,2
Hipertensión + infarto agudo de miocardio	4	7,7	2,1 a 18,5
Dislipemia + infarto agudo de miocárdio	2	3,8	0,5 a 13,2
Insuficiencia cardiaca + ACV	2	3,8	0,5 a 13,2
Diabetes mellitus + ACV	2	3,8	0,5 a 13,2
Diabetes mellitus + insuficiencia cardiaca	2	3,8	0,5 a 13,2
ACV + infarto de miocardio	1	1,9	0,0 a 10,3
ACV + dislipemia	1	1,9	0,0 a 10,3
Diabetes mellitus + dislipemia	1	1,9	0,0 a 10,3
Total	52	100	

Tabla 24. Distribución de pacientes con dos factores de riesgo tromboembólico.

## 6.2. ADECUACIÓN DEL TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE.

El 80,9% de los pacientes (n=131) tenían pautado en su historia clínica un tratamiento acorde a lo que recomiendan los consensos internacionales. Así, 130 llevaban pautado tratamiento anticoagulante, y un paciente con una contraindicación absoluta para la anticoagulación por estar diagnosticado de un aneurisma cerebral, llevaba pautado tratamiento antiagregante. Un 19,1% de los pacientes presentaba inadecuación en el tratamiento por 2 motivos: llevar pautado tratamiento antiagregante o no llevar ningún tratamiento antitrombótico.

Adecuación tratamiento	n	%	IC 95%
Tratamiento adecuado	131	80,9	± 6,4
Tratamiento inadecuado	31	19,1	± 6,4
Total	162	100	

Tabla 25. Adecuación del tratamiento anticoagulante.

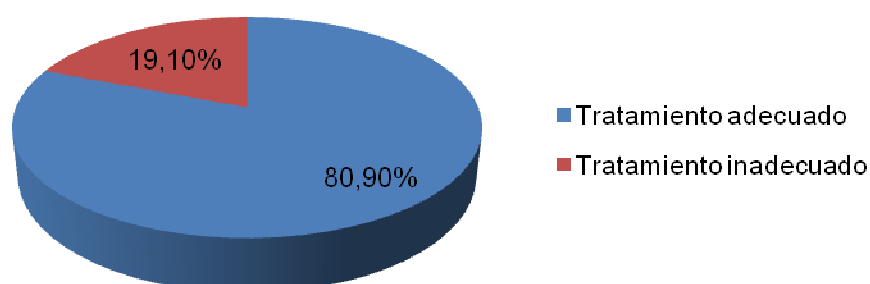


Figura 16. Representación gráfica. Adecuación del tratamiento anticoagulante.

A continuación se describe el tratamiento antitrombótico prescrito a nivel de principio activo. Tal y como se refleja en la tabla 26, la gran mayoría de los pacientes se encuentran en tratamiento con AVK (71,6%) y tan solo el 8,7% está tratado con uno de los anticoagulantes orales de acción directa (dabigatrán o rivaroxabán). En nuestro estudio no hay ningún paciente con apixabán o edoxabán.

El 3,1% tomaban doble terapia antitrombótica (anticoagulación/antiagregación), por ser pacientes diagnosticados de síndrome coronario agudo o ser portadores de un stent. Al realizar el análisis este grupo ha sido incluido dentro del grupo de pacientes con AVK.

Un porcentaje elevado de pacientes (17,2%) tenía pautado tratamiento antiagregante.

Principio activo	n	%	IC 95%
Acenocumarol	110	67,9	± 7,5
AAS	25	15,4	± 5,9
Rivaroxabán	9	5,6	± 3,8
Dabigatrán	5	3,1	1,0 a 7,1
Acenocumarol / AAS	5	3,1	1,0 a 7,1
Sin tratamiento	4	2,5	0,7 a 6,2
Clopidogrel	2	1,2	0,2 a 4,4
Warfarina	1	0,6	0,0 a 3,4
Triflusal	1	0,6	0,0 a 3,4
Total	162	100	

Tabla 26. Tratamiento antitrombótico por principio activo.

AAS: Ácido acetilsalicílico

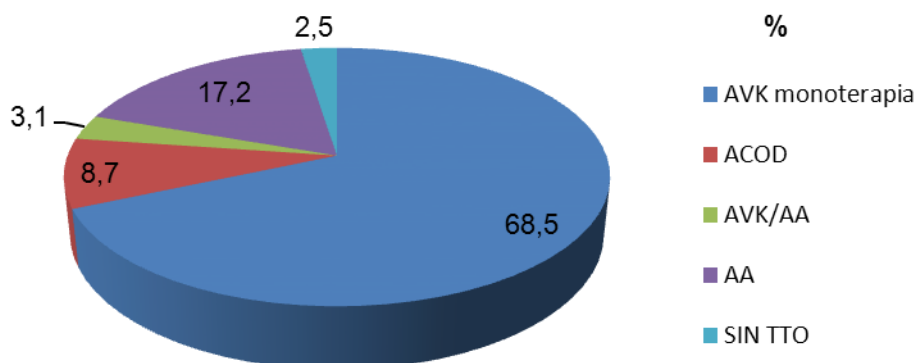


Figura 17. Distribución de pacientes según su tratamiento antitrombótico.

Siendo: AAS: Ácido acetilsalicílico; AVK: Antagonistas de la vitamina K; ACOD: Anticoagulantes orales directos; AA: Antiagregación; SIN TTO: Sin tratamiento antitrombótico.

Respecto a las contraindicaciones para iniciar tratamiento anticoagulante, el 28,4% de los pacientes tenía algún tipo de contraindicación, siendo la gran mayoría relativas:

<b>Pacientes con contraindicación ACO (n=162)</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>IC 95%</b>
Contraindicaciones relativas	45	27,8	± 7,2
Contraindicaciones absolutas	1	0,6	0,0 a 3,4
Total	46	28,4	

Tabla 27. Pacientes con contraindicaciones al tratamiento anticoagulante.

A continuación se describen los motivos de las contraindicaciones a la terapia anticoagulante:

<b>Causas contraindicación ACO (n=162)</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>IC 95%</b>
Alzheimer	14	28,6	± 13,7
Hernia de hiato	12	24,5	± 13,1
Úlcera gástrica	10	20,4	± 12,3
Demencia	6	12,2	± 10,2
Esquizofrenia/psicosis	3	6,1	1,3 a 16,9
Alcoholismo crónico	1	2,0	0,1 a 10,9
Pericarditis con derrame	1	2,0	0,1 a 10,9
Cirrosis hepática no alcohólica	1	2,0	0,1 a 10,9
Aneurisma cerebral (contraindicación absoluta)	1	2,0	0,1 a 10,9
Total	49	100	

Tabla 28. Motivos de las contraindicaciones al tratamiento anticoagulante.

Nota: Se encontraron varios pacientes con más de una contraindicación relativa.

Dentro de las contraindicaciones relativas destacaron las demencias y las enfermedades gástricas.

## VARIABLES ESTUDIADAS EN LA ADECUACIÓN DEL TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE.

### Análisis bivariante.

Con el objetivo de conocer la posible influencia entre la adecuación del tratamiento anticoagulante y las variables principales del estudio analizadas individualmente, se realizó un análisis bivariante.

Las variables cualitativas que deseamos comparar son: de un lado, la adecuación del tratamiento anticoagulante y de otro: el grupo de edad, el sexo, el tipo de centro de salud, la presencia de hipertensión arterial (HTA), diabetes mellitus (DM), de ACV previo, enfermedad vascular e insuficiencia cardiaca (IC). Para ello utilizaremos la prueba estadística *Chi cuadrado*.

Variable de estudio: Adecuación del tratamiento anticoagulante (n=162)								
Variables de comparación		Adecuación (n=131)			Inadecuación (n=31)			p
		n	%	IC 95%	n	%	IC 95%	
Edad	Mayor o igual a 75	96	79,3	± 7,6	25	20,7	± 7,6	0,494
	Entre 65 y 74 años	35	85,4	± 12	6	14,6	± 12,0	
Sexo	Hombre	76	82,6	± 8,3	16	17,4	± 8,3	0,550
	Mujer	55	78,6	± 10,3	15	21,4	± 10,3	
Tipo centro	Urbano	108	81,2	± 7,0	25	18,8	± 7,0	0,496
	Intermedio-rural	23	79,3	60,3 a 92,0	6	20,7	8,0 a 39,7	
HTA	Hipertensos	107	79,3	± 7,2	28	20,7	± 7,2	0,296
	No hipertensos	24	88,9	70,8 a 97,6	3	11,1	2,4 a 29,2	
DM	Diabéticos	43	78,2	± 11,8	12	21,8	± 11,8	0,534
	No diabéticos	88	82,2	± 7,7	19	17,8	± 7,7	
ACV previo	Con ACV previo	39	88,6	75,4 a 96,2	5	11,4	3,8 a 24,6	0,177
	Sin ACV previo	92	78,0	± 7,9	26	22,0	± 7,9	
Enf. Vascular	Con enf. vascular	64	79,0	± 9,5	17	21,0	± 9,5	0,690
	Sin enf. vascular	67	82,7	± 8,9	14	17,3	± 8,9	
IC	Con IC	46	85,2	± 10,4	8	14,8	± 10,4	0,399
	Sin IC	85	78,7	± 8,2	23	21,3	± 8,2	

Tabla 29. Adecuación del tratamiento anticoagulante. Análisis bivariante 1.

No hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas en ninguna de las variables analizadas.

Hemos estudiado la posible relación de la adecuación del tratamiento anticoagulante y las siguientes variables cuantitativas: la edad y los índices CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VAS<sub>c</sub> (riesgo tromboembólico), HAS-BLED (riesgo hemorrágico) y Charlson (comorbilidad), obteniendo los siguientes resultados:

<b>Variable de estudio: Adecuación del tratamiento anticoagulante (n=162)</b>							
<b>Variables de comparación</b>	<b>Adecuación (n=131)</b>			<b>Inadecuación (n=31)</b>			<b>P</b>
	<b>Media</b>	<b>DE</b>	<b>IC95%</b>	<b>Media</b>	<b>DE</b>	<b>IC95%</b>	
<b>Edad</b>	<b>79,7</b>	7,5	± 1,3	<b>82,8</b>	7,1	± 2,6	<b>0,037</b>
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VAS <sub>c</sub>	4,7	1,6	± 0,3	4,7	1,5	± 0,5	0,961
HAS-BLED	2,5	0,9	± 0,1	2,3	0,7	± 0,3	0,104
Charlson	2,9	1,9	± 0,3	2,8	2,1	± 0,8	0,823

Tabla 30. Adecuación del tratamiento anticoagulante. Análisis bivariante 2.

DE: Desviación estándar

Hemos encontrado, tras utilizar la prueba estadística *t de Student*, una diferencia estadísticamente significativa ( $p \leq 0,05$ ) entre las medias de edad de los pacientes con tratamiento adecuado e inadecuado, de manera que son los pacientes de mayor edad los que presentan mayor inadecuación del tratamiento anticoagulante.

### **Análisis multivariante.**

Las variables que deseamos comparar son la adecuación del tratamiento anticoagulante con: la edad, el sexo, el tipo de centro, la presencia de hipertensión arterial, diabetes mellitus, de ACV previo, de insuficiencia cardiaca, de enfermedad vascular, CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VAS<sub>c</sub> (riesgo tromboembólico), HAS-BLED (riesgo hemorrágico), y Charlson (comorbilidad). Para ello realizaremos una regresión logística binaria.

Se debe tener presente que tanto el riesgo tromboembólico como el hemorrágico son variables complejas que engloban una serie de variables (hipertensión arterial, ACV, edad...). Por ello, vamos a realizar el análisis de las variables individuales y posteriormente el análisis de las variables complejas.

A continuación se muestra el análisis de las variables individuales:

Variables de comparación	Variable de estudio: Adecuación del tratamiento anticoagulante (n=162)			
	B	E.T.	Wald	Sig.
Tipo de centro	-0,279	0,544	0,264	0,608
HTA	0,608	0,688	0,781	0,377
DM	0,590	0,501	1,386	0,239
ACV previo	-0,841	0,576	2,129	0,145
IC	-0,854	0,551	2,402	0,121
Enfermedad vascular	0,355	0,465	0,582	0,446
Charlson	-0,034	0,150	0,051	0,821
<b>Edad</b>	-0,072	0,031	5,390	<b>0,02</b>
Sexo	0,164	0,444	0,136	0,712

Tabla 31. Adecuación del tratamiento anticoagulante. Análisis multivariante.

El análisis multivariante mostró diferencias estadísticamente significativas en la variable edad:

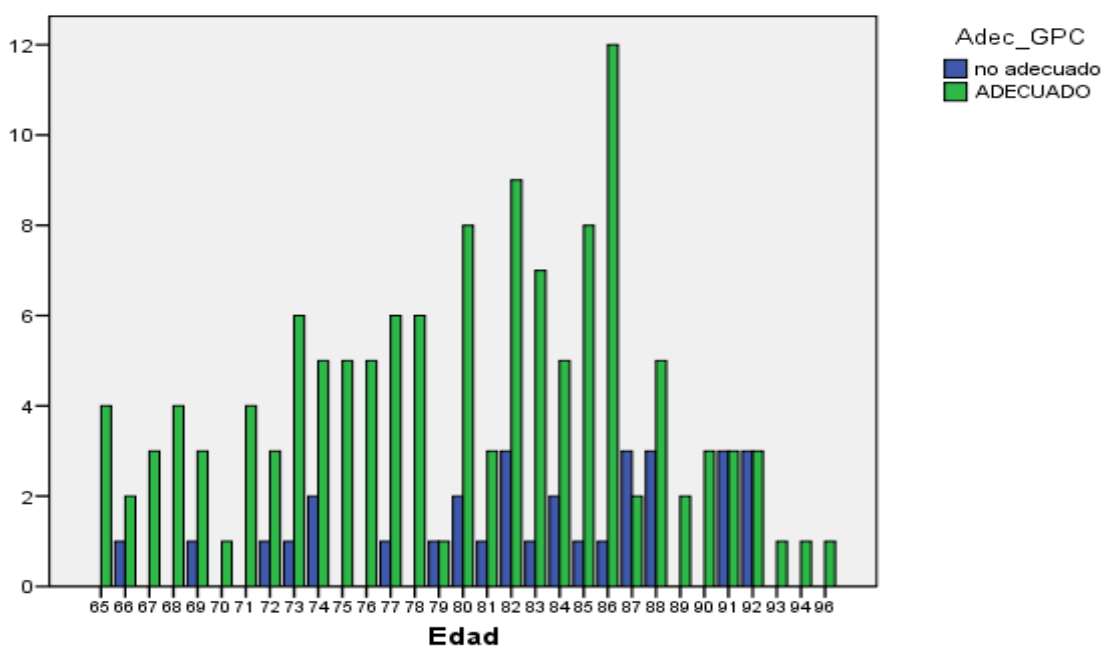


Figura 18. Representación gráfica de la relación entre las variables: Adecuación del tratamiento anticoagulante y edad.

El gráfico muestra como a mayor edad se produce una peor adecuación del tratamiento anticoagulante. Así, la adecuación del tratamiento anticoagulante



aumenta a la par que aumenta la edad hasta llegar a un punto de corte (aproximadamente los 86 años), a partir del cual cambia la tendencia.

Nos pareció interesante realizar también el análisis multivariante con la variable edad  $\geq 75$  años debido a la importancia que esta variable tiene en el riesgo de ACV, sin embargo, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas.

Variables de comparación	Variable de estudio:			
	Adecuación del tratamiento anticoagulante (n=121)			
	B	E.T.	Wald	Sig.
Tipo de centro	-0,063	0,657	0,009	0,924
HTA	0,540	0,826	0,427	0,514
DM	0,888	0,568	2,440	0,118
ACV previo	-0,949	0,639	2,204	0,138
IC	-0,532	0,586	0,824	0,364
Enfermedad vascular	0,605	0,536	1,277	0,258
Charlson	-0,050	0,172	0,084	0,772
Sexo	0,385	0,490	0,618	0,432

Tabla 32. Adecuación del tratamiento anticoagulante. Análisis multivariante de las variables individuales.

En la siguiente tabla se muestran los resultados del análisis multivariante con las variables complejas.

Variables de comparación	Variable de estudio:			
	Adecuación del tratamiento anticoagulante (n=121)			
	B	E.T.	Wald	Sig.
Tipo de centro	-0,300	0,660	0,207	0,649
DM	0,703	0,606	1,347	0,246
IC	-0,627	0,627	1,000	0,317
Enfermedad vascular	0,396	0,657	0,363	0,547
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VAS <sub>c</sub>	-0,184	0,287	0,411	0,522
HAS-BLED	0,851	0,452	3,534	0,060
Charlson	0,013	0,177	0,006	0,940

Tabla 33. Adecuación del tratamiento anticoagulante. Análisis multivariante de las variables agregadas.

Este análisis no incluye las variables hipertensión arterial, ACV previo, edad y sexo, por ser variables que forman parte de CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VAS<sub>c</sub> y/o HAS-BLED.

El análisis multivariante con las variables complejas no mostró diferencias estadísticamente significativas.

### 6.3. CONTROL DE LA ANTICOAGULACIÓN.

Para conocer la calidad del control de la anticoagulación, se analizaron las determinaciones de INR de los pacientes del estudio que en enero de 2014 se encontraban en tratamiento con AVK (n=120). Se revisaron todos los INR registrados durante el periodo comprendido entre el 1 de enero y el 31 de diciembre del año 2014. Durante ese periodo, 9 pacientes (7,5%) llevaban pautado tratamiento con AVK durante un periodo inferior a 6 meses. Para conseguir un periodo de valoración mínimo de 6 meses, en estos casos se seleccionaron las determinaciones de INR registradas entre 1 de enero de 2014 y el 30 de junio de 2015.

Se analizaron un total de 1.684 determinaciones de INR, lo que corresponde a 14,03 determinaciones por paciente, obteniéndose un mal control (TRT <60%) en el 35,8% de los pacientes.

<b>Calidad control Anticoagulación</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>IC 95%</b>
TRT ≥60% (buen control)	77	64,2	± 9,0
TRT < 60% (mal control)	43	35,8	± 9,0
Total	120	100	

Tabla 34. Resultados del control del tratamiento anticoagulante.

Según la proporción de determinaciones de INR en rango, la distribución de pacientes fue la siguiente:

<b>TRT ≥ 50%</b>		<b>TRT ≥ 60%</b>		<b>TRT ≥ 70%</b>		<b>TRT ≥ 80%</b>	
<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
103	85,8	77	64,2	45	37,5	24	20

Tabla 35. Proporción de INR en rango según valor de TRT.

La gran mayoría de los pacientes de nuestro estudio (85,8%) tenía un TRT ≥ 50%. Sin embargo, a medida que aumenta el valor del objetivo de TRT disminuye el número

de pacientes en rango terapéutico óptimo. Así, en nuestro estudio solo el 64,2% de los pacientes tenía un buen control de la anticoagulación (TRT  $\geq$  60%).

Gráficamente se puede apreciar la tendencia descendente en el grado de control, a medida que se es más exigente en el objetivo del control:

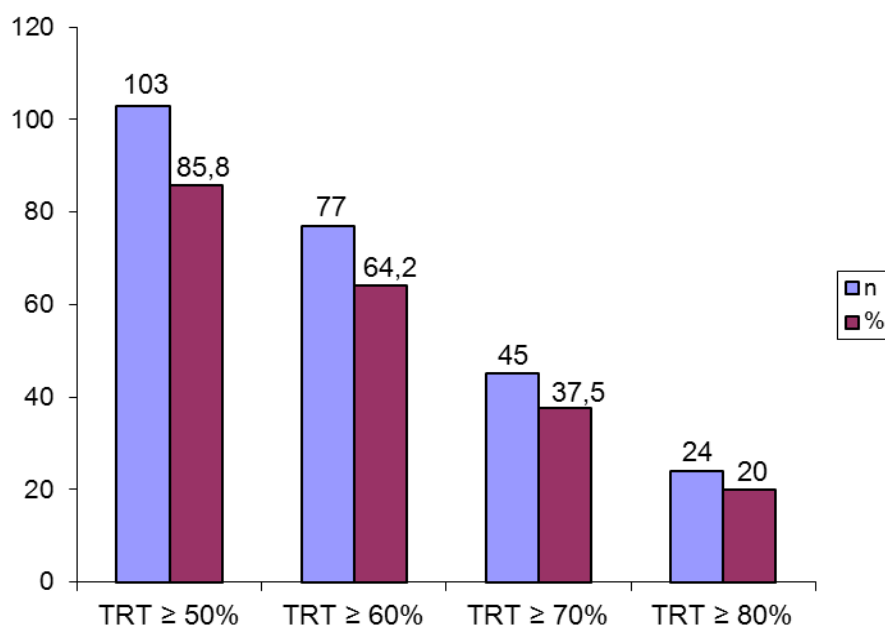


Figura 19. Distribución de los pacientes según objetivo de TRT.

### **Variables estudiadas en el control de la anticoagulación.**

#### **Análisis bivalente.**

Las variables que deseamos comparar son: por una parte, el control de la anticoagulación y por otra: el sexo, la edad  $\geq$  75 años, el lugar donde se realiza el control del tratamiento anticoagulante oral (TAO), el tipo de centro, la presencia de hipertensión arterial (HTA), diabetes mellitus (DM), ACV previo, enfermedad renal, insuficiencia cardíaca (IC), enfermedad vascular, tratamiento concomitante con ARA-II (antagonistas del receptor de angiotensina II) y el cumplimiento terapéutico. Para ello utilizaremos la prueba estadística *Chi cuadrado*.

<b>Variable de estudio: Control de la anticoagulación (n=120)</b>								
<b>Variables de comparación</b>		<b>Buen control (n=77)</b>			<b>Mal control (n=43)</b>			<b>p</b>
		<b>n</b>	<b>%</b>	<b>IC 95%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>IC 95%</b>	
Sexo	Hombres	46	64,8	± 11,8	25	35,2	± 11,8	1,0
	Mujeres	31	63,3	± 14,5	18	36,7	± 14,5	
Edad ≥ 75 años	Mayor o igual 75	56	62,2	± 10,6	34	37,8	± 10,6	0,514
	Entre 65 y 74	21	70,0	± 18,1	9	30,0	± 18,1	
Control TAO	Hospital	58	66,7	± 10,5	29	33,3	± 10,5	0,397
	Centro de salud	19	57,6	± 18,4	14	42,4	± 18,4	
Tipo centro	Urbano	63	64,9	± 10,0	34	35,1	± 10,0	0,810
	Intermedio-rural	14	60,9	± 22,1	9	39,1	± 22,1	
HTA	Hipertensos	64	64,6	± 9,9	35	35,4	± 9,9	0,807
	No hipertensos	13	61,9	38,4 a 81,9	8	38,1	18,1 a 61,6	
DM	Diabéticos	23	57,5	± 16,6	17	42,5	± 16,6	0,316
	No diabéticos	54	67,5	± 10,9	26	32,5	± 10,9	
ACV previo	Con ACV previo	23	60,5	± 16,9	15	39,5	± 16,9	0,683
	Sin ACV previo	54	65,9	± 10,9	28	34,1	± 10,9	
Enfermedad renal	Con enf. renal	19	61,3	± 18,8	12	38,7	± 18,8	0,828
	Sin enf. renal	58	65,2	± 10,5	31	34,8	± 10,5	
IC	Con IC	26	59,1	± 15,7	18	40,9	± 15,7	0,432
	Sin IC	51	67,1	± 11,2	25	32,9	± 11,2	
Enfermedad Vascular	Con enf. vascular	39	66,1	± 12,9	20	33,9	± 12,9	0,706
	Sin enf. vascular	38	62,3	± 13,0	23	37,7	± 13,3	
ARA-II	Con ARA-II	34	64,2	± 13,9	19	35,8	± 13,9	1,0
	Sin ARA-II	43	64,2	± 12,2	24	35,8	± 12,2	
Cumplimiento terapéutico	Cumplidor	73	65,2	± 9,3	39	34,8	± 9,3	0,455
	Incumplidor	4	50	15,7 a 84,3	4	50	15,7 a 84,3	

Tabla 36. Control de la anticoagulación. Análisis bivariante 1.

No hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas entre ninguna de las variables estudiadas.

Sin embargo, al analizar la posible relación entre el control del tratamiento anticoagulante y las siguientes variables: la edad y los índices CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VAS<sub>c</sub> (riesgo

tromboembólico), HAS-BLED (riesgo hemorrágico) y Charlson (comorbilidad), hemos encontrado una diferencia estadísticamente significativa ( $p \leq 0,05$ ) entre las medias de la variable HAS-BLED de los pacientes con buen control respecto a los pacientes con mal control, de modo que a mayor riesgo hemorrágico se obtiene un peor control de la anticoagulación.

La prueba estadística utilizada ha sido la *t de Student*.

Variable de estudio: Control de la anticoagulación (n=120)							
Variables de comparación	Buen control (n=77)			Mal control (n=43)			p
	Media	DE	IC 95%	Media	DE	IC 95%	
Edad	79,8	7,7	± 1,7	80,1	7,0	± 2,2	0,807
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc	4,7	1,7	± 0,4	5,0	1,5	± 0,5	0,312
<b>HAS-BLED</b>	<b>2,2</b>	0,7	± 0,2	<b>3,3</b>	0,6	± 0,2	<b>&lt;0,005</b>
Charlson	2,7	1,7	± 0,4	3,4	2,3	± 0,7	0,064

Tabla 37. Control de la anticoagulación. Análisis bivalente 2.

### Análisis multivariante.

Se realizó el análisis convirtiendo la variable *control de la anticoagulación* en dicotómica, siendo sus valores: 1 buen control y 0 mal control.

Las variables que deseamos comparar son el control de la anticoagulación con: la edad, el sexo, el *tipo de centro*, la presencia de *hipertensión arterial (HTA)*, *diabetes mellitus (DM)*, de *ACV previo*, de insuficiencia cardiaca (IC), de enfermedad vascular, de enfermedad renal, tipo de control del TAO, tratamiento concomitante con ARA-II, cumplimiento terapéutico, *Charlson*, *CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc* y *HAS-BLED*.

Para ello realizamos una regresión logística binaria, primero con las variables individuales, y posteriormente con las complejas.

A continuación se muestra el análisis de las variables individuales:

Variables de comparación	Variable de estudio: Control de la anticoagulación (n=120)			
	B	E.T.	Wald	Sig.
Edad	-0,005	0,029	0,031	0,860
Sexo	0,055	0,419	0,017	0,895
Tipo de centro	-0,200	0,519	0,149	0,700
HTA	-0,012	0,577	0,000	0,984
DM	-0,016	0,511	0,001	0,976
ACV previo	-0,156	0,494	0,100	0,752
IC	-0,170	0,509	0,112	0,738
Enf. vascular	-0,464	0,467	0,988	0,320
Enf. renal	-0,573	0,690	0,690	0,406
Tipo control TAO	0,453	0,459	0,976	0,323
ARA-II	-0,103	0,438	0,055	0,814
Cumplimiento	-0,828	0,781	1,124	0,289
Charlson	-0,336	0,199	2,850	0,091

Tabla 38. Control de la anticoagulación. Análisis multivariante de las variables individuales (edad).

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas.

Posteriormente se realizó el análisis con la variable edad  $\geq 75$  años:

Variables de Comparación	Variable de estudio: Control de la anticoagulación (n=90)			
	B	E.T.	Wald	Sig.
Sexo	-0,252	0,487	0,269	0,604
Tipo de centro	-0,410	0,629	0,425	0,514
HTA	0,320	0,717	0,199	0,656
DM	-0,314	0,566	0,307	0,579
ACV previo	0,048	0,509	0,009	0,925
IC	0,040	0,524	0,006	0,939
Enfermedad vascular	-0,625	0,539	1,340	0,247
Enfermedad renal	-1,123	1,527	0,541	0,462
Tipo control TAO	0,800	0,532	2,264	0,132
ARA-II	-0,159	0,523	0,092	0,762
Cumplimiento	-0,406	0,997	0,166	0,684
Charlson	-0,300	0,173	3,017	0,082

Tabla 39. Control de la anticoagulación. Análisis multivariante de las variables individuales (edad  $\geq 75$  años).

Al realizar el análisis con la variable edad  $\geq 75$  años tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas.

Finalmente se realizó en análisis multivariante con las variables complejas  $CHA_2DS_2-VAS_c$  y  $HAS-BLED$ , obteniéndose los siguientes resultados:

Variables de comparación	Variable estudio: Control de la anticoagulación (n=90)			
	B	E.T.	Wald	Sig.
Descentralización TAO	0,820	0,966	0,721	0,396
Tipo de centro	1,120	0,975	1,321	0,250
ARA II	0,384	0,940	0,167	0,683
Cumplimiento terap.	0,165	1,332	0,015	0,901
<b><math>CHA_2DS_2-VAS_c</math></b>	<b>1,777</b>	<b>0,595</b>	<b>8,929</b>	<b>0,003</b>
<b>HAS-BLED</b>	<b>-6,941</b>	<b>1,738</b>	<b>15,943</b>	<b>&lt;0,005</b>
Charlson	-0,184	0,309	0,354	0,552

Tabla 40. Control de la anticoagulación. Análisis multivariante.

Las variables que mostraron diferencias estadísticamente significativas fueron el riesgo tromboembólico ( $CHA_2DS_2-VAS_c$ ) y el riesgo hemorrágico ( $HAS-BLED$ ).

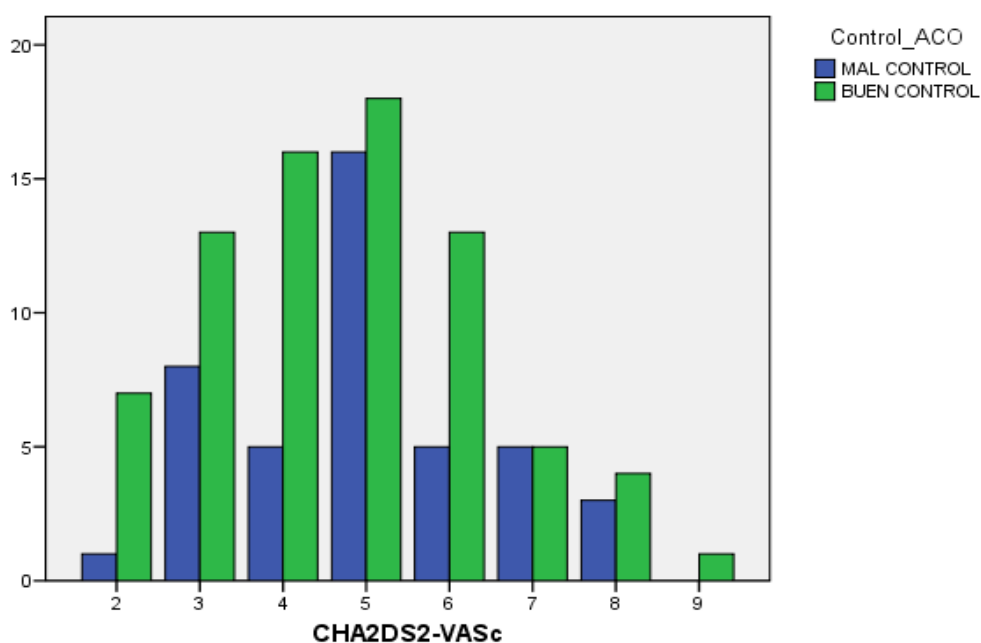


Figura 20. Representación gráfica de la relación entre las variables: Control de la anticoagulación y  $CHA_2DS_2-VAS_c$ .



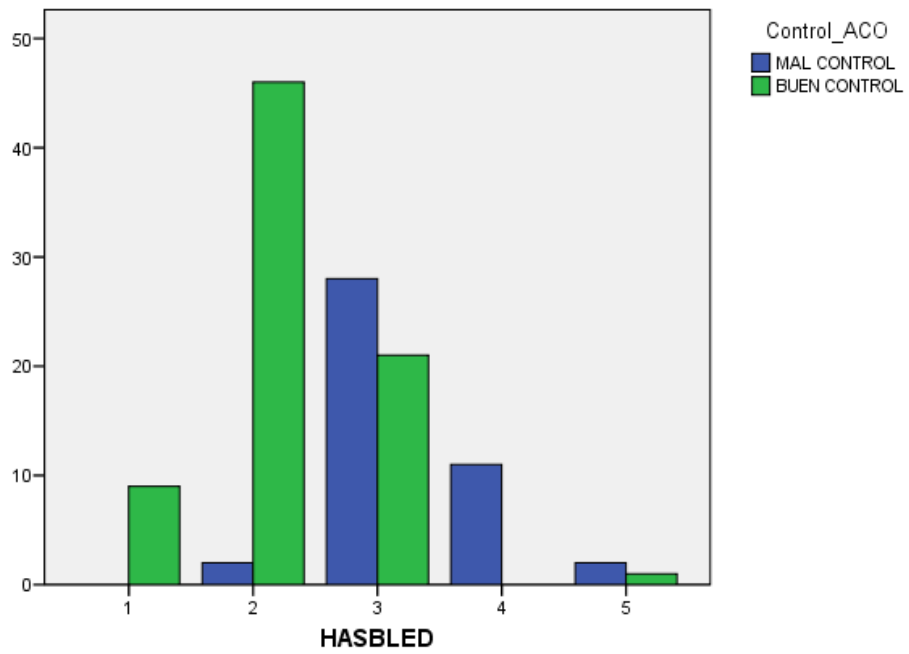


Figura 21. Representación gráfica de la relación entre las variables: Control de la anticoagulación y HAS-BLED.

## 6.4. PREVALENCIA, FACTORES DE RIESGO TROMBOEMBÓLICO Y HEMORRÁGICO, COMORBILIDADES Y TRATAMIENTOS FARMACOLÓGICOS.

### 6.4.1. Prevalencia.

Para conocer la prevalencia de FA en el Departamento de Salud de Castellón se realizó una *Consulta de morbilidad por diagnóstico* en ALUMBRA, seleccionando los siguientes criterios: CIE 427.31-Fibrilación auricular, fecha de corte: Enero de 2014 y edad de la población: 65 años o más. De esta forma, se obtuvo una prevalencia de FA de 5,95% (sobre una población de 50.460 habitantes, 3.000 tenían ese diagnóstico activo en su historia clínica electrónica (ABUCASIS).

### 6.4.2. Riesgo tromboembólico.

Todos los pacientes tenían un riesgo tromboembólico alto ( $CHA_2DS_2-VAS_c \geq 2$ ), simplemente por cumplir los criterios de inclusión del estudio.

Riesgo tromboembólico (n=162)			
Escala $CHA_2DS_2-VAS_c$	n	%	IC 95%
2	11	6,8	± 4,2
3	31	19,1	± 6,4
4	29	17,9	± 6,2
5	43	26,5	± 7,1
6	26	16,0	± 6,0
7	14	8,6	± 4,6
8	7	4,3	± 3,4
9	1	0,6	0,0 a 3,4
Total	162	100	

Tabla 41. Riesgo tromboembólico de los pacientes.

La media de  $CHA_2DS_2-VAS_c$  fue de 4,7 (IC95%;4,5-5,0). Este valor indica claramente que los pacientes de nuestro estudio tienen un riesgo tromboembólico muy alto.

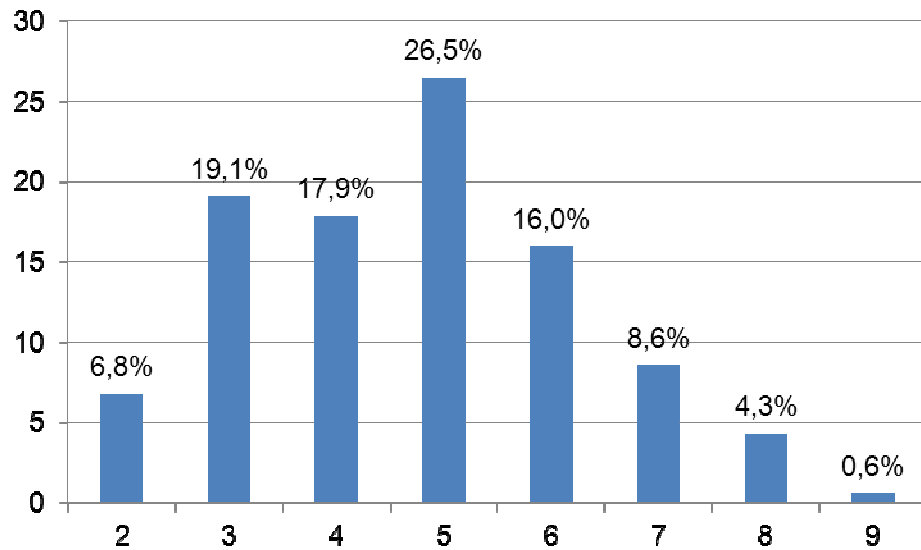


Figura 22. Porcentaje de pacientes según el valor de CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VAS<sub>c</sub>.

Las variables más prevalentes que conforman este índice de riesgo tromboembólico fueron: la hipertensión, la edad mayor o igual de 75 años y la enfermedad vascular, que engloba infarto agudo de miocardio, placa aórtica compleja y enfermedad vascular periférica.

<b>CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VAS<sub>c</sub> (n=162)</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>IC 95%</b>
Insuficiencia cardiaca congestiva/disfunción ventricular	54	33,3	± 7,6
Hipertensión	135	83,3	± 6,0
Edad ≥ 75 años	121	74,7	± 7,0
Diabetes mellitus	55	34,0	± 7,6
Accidente cerebrovascular/AIT/tromboembolia	44	27,2	± 7,2
Enfermedad vascular	81	50,0	± 8,0
Edad 65-74 años	41	25,3	± 7,0
Sexo femenino	70	43,2	

Tabla 42. Factores de riesgo incluidos en CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VAS<sub>c</sub>.

### 6.4.3. Riesgo hemorrágico.

Con el objetivo de conocer el riesgo hemorrágico de los pacientes se utilizó el score HAS-BLED, obteniéndose un valor medio de 2,5 (IC95%;2,3-2,6), muy cercano al valor 3 considerado como riesgo alto.

Riesgo hemorrágico (n=162)			
Escala HAS-BLED	n	%	IC 95%
1	13	8,0	± 4,5
2	79	48,8	± 8,0
3	57	35,2	± 7,7
4	10	6,2	± 4,0
5	3	1,9	0,4 a 5,3
Total	162	100	

Tabla 43. Riesgo hemorrágico de los pacientes.

Al clasificar a los pacientes según su riesgo hemorrágico, encontramos que casi la mitad de ellos tienen un riesgo hemorrágico alto.

HAS-BLED	n	%	IC 95%
Riesgo hemorrágico bajo	13	8,0	± 4,5
Riesgo hemorrágico moderado	79	48,8	± 8,0
Riesgo hemorrágico alto ( $\geq 3$ )	70	43,2	± 7,9

Tabla 44. Distribución según el tipo de riesgo hemorrágico.

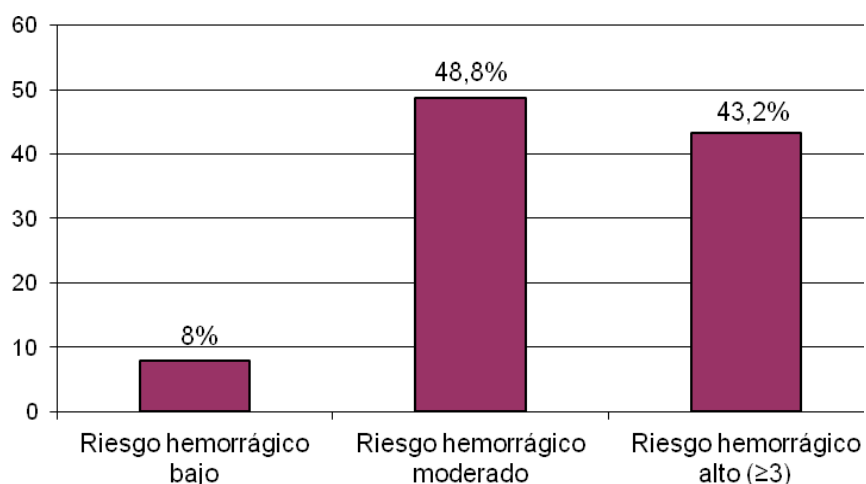


Figura 23. Porcentaje de pacientes según el tipo de riesgo hemorrágico.

Al analizar cada uno de los factores que forman parte de esta escala, obtenemos los siguientes resultados:

HAS-BLED	n	%	IC 95%
Hipertensión	135	83,3	± 6,0
Función hepática alterada	7	4,3	± 3,4
Función renal alterada	5	3,1	1,0 a 7,1
ACV	44	27,2	± 7,2
Sangrado	4	2,5	0,7 a 6,2
INR < 60%	43	26,5	± 7,1
Mayor 65 años	162	100,0	97,7 a 100,0
Antiplaquetarios + AINE	1	0,6	0,02 a 3,4
Alcohol	1	0,6	0,02 a 3,4

Tabla 45. Factores de riesgo incluidos en HAS-BLED.

#### 6.4.4. Análisis de las comorbilidades.

Con el objetivo de conocer la pluripatología de los pacientes se utilizó el índice de Charlson. Se encontró un valor medio de 2,9 (IC95%;2,5-3,2), resultado que muestra la alta comorbilidad de los pacientes del estudio.

Charlson	n	%	IC 95%
0	12	7,4	± 4,3
1	36	22,2	± 6,7
2	29	17,9	± 6,2
3	33	20,4	± 6,5
4	22	13,6	± 5,6
5	14	8,7	± 4,6
6	8	4,9	± 3,6
7	5	3,1	1,0 a 7,1
8	2	1,2	0,2 a 4,4
11	1	0,6	0,0 a 3,4
	162	100	

Tabla 46. Distribución de pacientes según Charlson.

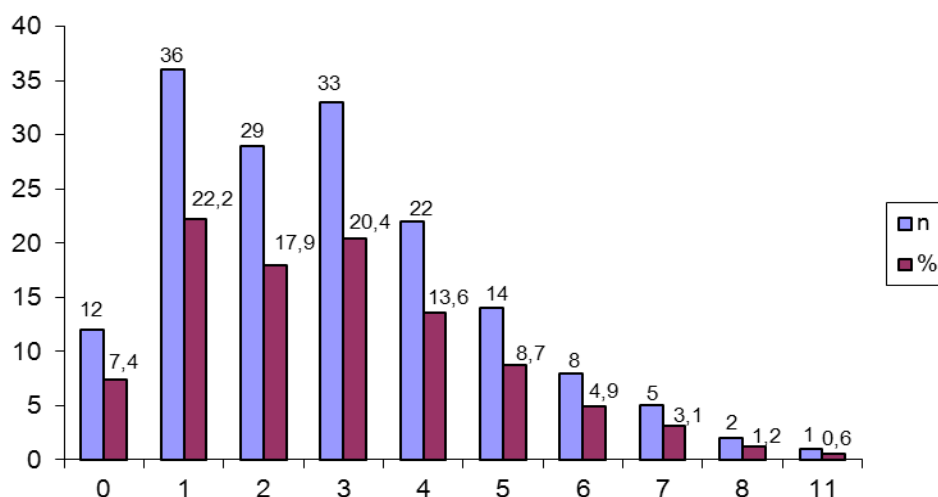


Figura 24. Porcentaje de pacientes según Charlson.

Al realizar el análisis por entidad comórbida se encontró que la enfermedad vascular, la diabetes mellitus y la insuficiencia cardiaca fueron las patologías más prevalentes.

Charlson	n	%	IC 95%
Infarto agudo de miocardio	31	19,1	± 6,4
Insuficiencia cardiaca	54	33,3	± 7,6
Enfermedad vascular	65	40,1	± 7,9
Enfermedad cerebrovascular	44	27,2	± 7,2
Demencia	20	12,3	± 5,4
Enfermedad pulmonar crónica	35	21,6	± 6,6
Enfermedad reumática	3	1,9	0,4 a 5,3
Úlcera péptica	10	6,2	± 4,0
Enfermedad hepática leve	6	3,7	± 3,2
Diabetes leve moderada	43	26,5	± 7,1
Diabetes con complicaciones	12	7,4	± 4,3
Hemiplejía	6	3,7	± 3,2
Enfermedad renal	41	25,3	± 7,0
Tumores malignos	16	9,9	± 4,9
Enfermedad hepática	0	0	0
Tumor sólido metastásico	0	0	0
SIDA	0	0	0

Tabla 47. Factores de riesgo incluidos en Charlson.

Resulta interesante destacar que uno de cada cuatro pacientes de nuestra muestra tenía diagnosticada una enfermedad renal, y que un 12% tenía algún tipo de demencia.

#### 6.4.5. Tratamientos concomitantes. Terapia cardiovascular.

Con el fin de conocer cuáles eran los tratamientos prescritos a nivel de la terapia cardiovascular se analizaron los siguientes grupos terapéuticos: antiarrítmicos, antihipertensivos, nitratos e hipolipemiantes, y se obtuvieron los siguientes resultados:

Tratamiento ANTIARRÍTMICO	n	%	IC 95%
Digoxina	30	18,5	12,2-24,8
Amiodarona	11	6,8	2,6-11,0
Flecainida	7	4,3	0,9-7,8
Total	48	29,6	22,3-37,0

Tabla 48. Terapia antiarrítmica.

Casi el 30% de los pacientes llevaba pautado un tratamiento antiarrítmico, siendo la digoxina el fármaco más utilizado.

Tratamiento ANTIHIPERTENSIVO	n	%	IC 95%
$\beta$ -bloqueantes	81	50	42,0-58,0
Diuréticos	98	60,5	52,7-68,3
Antagonistas del calcio	60	37,0	29,3-44,8
$\alpha$ -bloqueantes	5	3,1	1,0-7,1
IECA	28	17,3	11,2-23,4
ARAI	63	38,9	31,1-46,7
Aliskiren	1	0,6	0,02-3,4

Tabla 49. Terapia antihipertensiva.

Dentro de los fármacos antihipertensivos destacan como subgrupos terapéuticos más prescritos los diuréticos junto con los betabloqueantes. Así, 6 de cada 10 pacientes tomaba un diurético, y 5 de cada 10 un  $\beta$ -bloqueante.

<b>Tratamiento ANTIANGINOSO</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>IC 95%</b>
Nitratos	12	7,4	3,1-11,8

Tabla 50. Terapia antianginosa.

A pesar de que 31 pacientes tenían activado el diagnóstico de infarto agudo de miocardio, solo 12 llevaban pautado un nitrato en el momento de la revisión de la historia clínica.

<b>Tratamiento DISLIPÉMICO</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>IC 95%</b>
Estatinas	63	38,9	31,1-46,7
Fibratos	5	3,1	1,0-7,1
Ezetimiba	4	2,5	0,7-6,2

Tabla 51. Terapia dislipémica.

El tratamiento hipolipemiente fue pautado casi en el 45% de los pacientes. El subgrupo terapéutico más prescrito fue el de los “Inhibidores de la hidroximetilglutaril-CoA reductasa” (estatinas), destacando entre ellas la atorvastatina.



## 6.5 CUMPLIMIENTO TERAPÉUTICO DE LA TERAPIA ANTITROMBÓTICA.

Se evaluó el cumplimiento terapéutico en una muestra de 157 pacientes (97%). En 5 casos no pudo valorarse por los siguientes motivos: cuatro pacientes no llevaban pautado ningún tratamiento antitrombótico en su historia clínica, y un paciente era desplazado de Cartagena, por lo que fue imposible realizar su valoración.

Los resultados obtenidos se muestran a continuación:

<b>Cumplimiento terapéutico (n=158)</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>IC 95%</b>
Cumplidores	143	90,5	± 4,9
Incumplidores	14	8,9	± 4,7
No valorables	1	0,6	0,0 a 3,5
Total	158	100	

Tabla 52. Cumplimiento terapéutico de los pacientes.

Se obtuvo un buen cumplimiento en el 90,5% de los pacientes, y solo el 8,9% fueron clasificados como incumplidores.

A continuación se muestran los resultados por fármaco evaluado:

<b>Pacientes cumplidores (n=143)</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>IC 95%</b>
Acenocumarol	102	71,3	± 7,8
AAS 100 mg	17	11,9	± 5,7
AAS 300 mg	4	2,8	0,8 a 7,0
AAS 150 mg	1	0,7	0,0 a 3,8
Acenocumarol / AAS	5	3,5	1,1 a 8,0
Rivaroxabán	5	3,5	1,1 a 8,0
Dabigatrán	4	2,8	0,8 a 7,0
Clopidogrel	1	0,7	0,0 a 3,8
AAS / Rivaroxabán*	1	0,7	0,0 a 3,8
Dipiridamol	1	0,7	0,0 a 3,8
Triflusal	1	0,7	0,0 a 3,8
Bemiparina**	1	0,7	0,0 a 3,8
Total	143	100	

Tabla 53. Tratamientos de los pacientes cumplidores.

\* Se evaluó 3 meses AAS y 3 meses Rivaroxabán (no coincidieron en el tiempo).

\*\* Paciente con mieloma múltiple en recidiva que durante el periodo de valoración del cumplimiento llevaba tratamiento con bemiparina. A finales del año 2014 comenzó tratamiento con AAS 100 mg.

<b>Pacientes incumplidores</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>IC 95%</b>
AAS 100 mg	4	28,6	8,4 a 58,1
Acenocumarol	6	43	17,7 a 71,1
Acenocumarol / AAS 100 mg	1	7,1	0,2 a 33,9
AAS 300 mg	1	7,1	0,2 a 33,9
AAS 150 mg	1	7,1	0,2 a 33,9
Clopidogrel	1	7,1	0,2 a 33,9
Total	14	100	

Tabla 54. Tratamientos de los pacientes incumplidores.

## 6.6. CUESTIONARIOS MÉDICOS.

Para conocer la opinión que los médicos de Atención Primaria tenían sobre distintos aspectos de esta arritmia (conocimientos, actitudes, barreras para la anticoagulación...) se elaboró un cuestionario add-hoc que de forma anónima fue cumplimentado por 91 médicos de Atención Primaria. Su edad media fue de 50,5 años (IC95%;48,7-52,3) y su rango 28-63 años, siendo el 51,6% mujeres.

<b>Variables epidemiológicas</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>IC95%</b>
<b>Procedencia</b>			
Centros urbanos	60	65,9	± 10,3
Centros intermedios/rurales	31	34,1	± 10,3
<b>Sexo</b>			
Hombres	41	45,1	± 10,8
Mujeres	47	51,6	± 10,8
No contestan	3	3,3	0,7 a 9,3
<b>Docencia</b>			
Docentes	29	31,9	± 10,1
No docentes	57	62,6	± 10,5
No contestan	5	5,5	1,8 a 12,4

Tabla 55. Características de los facultativos.

La mayoría de los facultativos que respondieron al cuestionario trabajaba en centros urbanos (65,9%) y tenía un perfil “no docente” (62,6%).

A continuación se muestran los resultados en los diferentes apartados:

a) Área de conocimientos.

Este apartado constaba de las siguientes preguntas:

Casi la totalidad de los facultativos (97,8%) considera que existe una relación real entre la FANV y los fenómenos tromboembólicos, y una gran mayoría (88,2%) considera que los criterios de antiagregación/anticoagulación en pacientes con FANV están avalados por ensayos clínicos adecuados.

Más de la mitad (54,4%) no ha revisado recientemente alguna Guía de Práctica Clínica nacional o internacional sobre FANV, y solo seis de cada diez facultativos conoce el documento de la AEMPS publicado en diciembre de 2013: “*Criterios y recomendaciones generales para el uso de nuevos anticoagulantes orales en la prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular*”<sup>8</sup>.

Se valoraron conjuntamente las cuatro preguntas que formaban parte de este bloque:

1. ¿Considera que existe una relación real entre la FANV y los fenómenos tromboembólicos?
2. ¿Considera que los criterios de antiagregación/anticoagulación en pacientes con FANV están avalados por ensayos clínicos adecuados?
3. ¿Ha revisado recientemente alguna Guía de Práctica Clínica nacional o internacional sobre FANV?; ¿De qué año?; ¿De qué sociedad?
4. ¿Conoce el documento *Criterios y recomendaciones generales para el uso de nuevos anticoagulantes orales en la prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con FANV* de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, publicado en diciembre de 2013?

Y considerando como respuesta óptima la contestación afirmativa en todos los casos, se obtuvieron los siguientes resultados:

<b>Valoración global (preguntas 1-4)</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>IC95%</b>
Contestan 4 preguntas afirmativamente	25	27,5	± 9,7
Contestan 3 preguntas afirmativamente	39	42,9	± 10,7
Contestan 2 preguntas afirmativamente	20	22,0	± 9,1
Contestan 1 pregunta afirmativamente	6	6,5	± 5,6
Contestan 0 preguntas afirmativamente	1	1,1	0,0 a 6,0
Total	91	100	

Tabla 56. Análisis global del área de conocimientos.

De esta información se desprende que tan solo uno de cada cuatro facultativos contestó todas las opciones correctas.

b) Área de práctica clínica / opinión.

Ante un caso de FANV hay una minoría que deriva a cardiología siempre (11%), y se da prácticamente un empate entre remitir al cardiólogo de zona para que valore la indicación de ecocardiografía y antiagregación/anticoagulación (33%), derivar a urgencias para que instauren el tratamiento anticoagulante (29,7%) o iniciar antiagregación y derivar al cardiólogo de zona para la realización de ecocardiografía y/o anticoagulación (28,6%). Solo el 16,5% inicia el tratamiento anticoagulante si lo cree indicado.

En cuanto a la práctica clínica ante un paciente que debe ser anticoagulado, la mitad (51,7%) deriva a hematología siempre que un paciente debe ser anticoagulado, y tan solo el 5,6% contesta que nunca deriva a hematología.

Respecto a la utilización de las escalas de riesgo tromboembólico y hemorrágico, el 55% utiliza los criterios CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc frente al 47,2% que refiere utilizar los criterios HAS-BLED.

La mayoría de los facultativos informa al paciente de los beneficios/riesgos de los cumarínicos (76,4%), no realiza en su centro el control del Sintrom<sup>®</sup> (67,8%) y solo la mitad (52,3%) cree que la descentralización del Sintrom<sup>®</sup> en los centros de Atención Primaria asegura el mismo grado de calidad que un Servicio de Hematología hospitalario.

c) Área de barreras para la anticoagulación.

El análisis de los resultados de este apartado indicó que las mayores dificultades que encuentra el facultativo de Atención Primaria, por orden de importancia son: la falta de actualización/formación sobre el tema, los riesgos de complicaciones hemorrágicas y la falta de tiempo para realizar auditorías periódicas para asegurar un grado óptimo en el control.

La barrera menos importante fue la dificultad para solicitar pruebas complementarias.

En la tabla 57 se muestran los resultados obtenidos.

<b>Puntuación</b>	<b>Media</b>	<b>DE</b>
Dudas sobre la adecuación (edad, comorbilidad, ...etc).	3,02	1,36
Falta de actualización/formación sobre el tema.	3,36	1,33
Riesgos de complicaciones hemorrágicas del TAO.	3,31	1,28
Dificultad para conseguir un control óptimo del INR.	2,86	1,24
Necesidad de control analítico frecuente.	3,08	1,38
Dificultad para solicitar pruebas complementarias.	2,20	1,17
Problemas con la terapia farmacológica (olvido de dosis, interacciones medicamentosas...).	3,09	1,19
Problemas de interacciones no farmacológicas (alcohol, tabaco, dieta...)	3,11	1,16
Problemas de acceso/comunicación con el S <sup>o</sup> de Hematología.	2,34	1,26
Falta de tiempo para educar al paciente sobre el TAO.	2,87	1,33
Falta de tiempo para realizar auditorías periódicas.	3,28	1,24

DE: Desviación estándar

Tabla 57. Resultados del apartado: Barreras para la anticoagulación.

## 7. DISCUSIÓN.

Los resultados de nuestro estudio indican una amplia adecuación del tratamiento profiláctico (80,9%) a las recomendaciones internacionales<sup>51,55</sup>, pues hasta hace poco más de una década en España la adecuación en la profilaxis tromboembólica en los pacientes con FA se encontraba entre el 45-70%<sup>139,140</sup>. Este dato parece indicar que uno de los pilares básicos del manejo de esta arritmia, el tratamiento para la profilaxis tromboembólica, presenta una tendencia positiva aunque con margen de mejora.

Nuestros pacientes, que se caracterizan por tener un alto riesgo embólico y un moderado riesgo hemorrágico, presentan un porcentaje elevado de anticoagulación (80,3%). Este resultado se encuentra en línea con lo observado en un estudio publicado recientemente a nivel internacional (PREFER in AF)<sup>141</sup>, pero es superior al encontrado en otros estudios, tanto de ámbito nacional<sup>15,17,142-144</sup> como internacional<sup>145</sup>.

Así, el registro europeo de fibrilación auricular PREFER in AF<sup>141</sup>, estudio prospectivo, observacional y multicéntrico desarrollado en 7 países (Austria, Francia, Alemania, Italia, España, Suiza y Reino Unido) entre enero de 2012 y enero de 2013, y con un tamaño muestral de 7.243 pacientes, mostró que el 85,6% de los pacientes con CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VAS<sub>c</sub> ≥2 recibía anticoagulación. Del total de la muestra, el 66,3% recibía AVK en monoterapia, el 9,9% tomaba AVK-antiagregación, el 6,1% recibía anticoagulantes orales de acción directa, el 11,2% antiagregantes y un 6,5% de los pacientes no recibía ningún tipo de tratamiento profiláctico.

Sin embargo, Ogilvie y cols.<sup>145</sup> tras efectuar una reciente revisión sistemática de 98 estudios encontraron que menos del 70% de los pacientes con riesgo alto recibía anticoagulación.

En España, las cifras de pacientes anticoagulados con alto riesgo embólico parecen ser ligeramente inferiores a la encontrada en nuestro trabajo. Así lo muestran varios estudios<sup>15,17,143,144</sup>. En el estudio AFABE<sup>17</sup> se realizaron en consulta programada 1.043 electrocardiogramas en sujetos mayores de 60 años, encontrándose que un 76,5% de los pacientes de alto riesgo tromboembólico recibía tratamiento anticoagulante, y que un 20,1% de la FA detectada era desconocida y por tanto no tratada. El Val-FAAP<sup>15</sup> se llevó a cabo con la colaboración de 836 médicos de Atención Primaria de todo el territorio nacional, y mostró que tan solo el 57% de los pacientes con CHADS<sub>2</sub> ≥2

utilizaba anticoagulación. Rodríguez-Mañero y cols.<sup>144</sup> contaron con la colaboración de 885 médicos (89,1% de Atención Primaria y 10,9% de Cardiología), y encontraron que el 65% de los pacientes de alto riesgo se encontraban anticoagulados. Por último, el estudio FIATE<sup>143</sup>, también desarrollado en las consultas de Atención Primaria, mostró que del total de pacientes anticoagulados el 68,8% tenían un riesgo alto.

Pensamos que los resultados obtenidos en nuestro estudio se pueden deber, por una parte, al elevado riesgo tromboembólico de nuestros pacientes, que como se ha comentado en la página 85 tenían un valor de CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VAS<sub>c</sub> de 4,7. En el estudio AFABE<sup>17</sup> los pacientes tenían un CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VAS<sub>c</sub> de 4, en el Val-FAAP<sup>15</sup> el 67,4% de los pacientes presentaba un CHADS<sub>2</sub> ≥2, y tanto en el estudio FIATE<sup>143</sup> como en el trabajo de Rodríguez Mañero<sup>144</sup> la cifra de pacientes con CHADS<sub>2</sub> ≤1 fue elevada, un 31,2% y un 22,7%, respectivamente. Creemos que la probabilidad de recibir o no anticoagulación se correlaciona con el riesgo embólico del paciente, y en nuestro estudio todos los pacientes tenían un riesgo alto.

Por otra parte, un 27% de nuestros pacientes se encontraban en prevención secundaria por haber sufrido previamente un ictus. Esta cifra es muy superior a la encontrada en los estudios referidos, pues tan solo el 14% de los pacientes en el AFABE<sup>17</sup> tenían antecedentes de ACV, el 9,8% en el estudio FIATE<sup>143</sup> y el 13,9% en el Val-FAAP<sup>15</sup>. Probablemente, ante un paciente que ya ha sufrido un episodio tromboembólico el facultativo tiene menos dudas a la hora de anticoagular.

Y por último, suponemos que el manejo de los pacientes con FA está mejorando con el tiempo debido a diferentes motivos: una mejor adherencia a las guías de práctica clínica, una mejor estratificación del riesgo, ... etc. Parece que en los últimos años ha aumentado el uso en la práctica clínica del tratamiento anticoagulante en la prevención primaria del ACV de los pacientes con FA, en consonancia con las recomendaciones internacionales pero sin embargo todavía estamos lejos de una situación ideal.

En nuestro estudio hemos encontrado un 17,2% de pacientes antiagregados. Esta cifra se aproxima a la del estudio Val-FAAP<sup>15</sup>, donde el 19,3% de los pacientes con alto riesgo tromboembólico tomaba antiagregantes. Pensamos que esta elevada cifra de pacientes antiagregados puede estar relacionada con las preferencias del paciente, pues se ha encontrado que hasta un 40% de estos preferiría no empezar el tratamiento con un AVK debido a la necesidad de realizar controles regulares de la



coagulación, de la dieta y de la medicación concomitante<sup>146</sup>. De hecho, en la revisión de historias hemos encontrado algún caso que así lo certifica. Sabemos que estos pacientes antiagregados se encontrarán con una protección insuficiente de acuerdo a su nivel de riesgo, dado que las evidencias disponibles indican que los antiagregantes tendrían una eficacia inferior en un 40% a los anticoagulantes orales<sup>76,89</sup>.

En cuanto a los pacientes que no recibían ningún tratamiento antitrombótico, nuestro resultado (2,5%) está por debajo de lo reflejado en el estudio REACT-AF<sup>147</sup> donde el 7,7% de los pacientes no recibía ningún tratamiento. Desconocemos las causas de la “no prescripción”, pero sabemos que esos pacientes están totalmente desprotegidos frente a un ictus, pues está sobradamente demostrado el beneficio de la terapia anticoagulante en los pacientes de alto riesgo tromboembólico. La reducción del riesgo relativo respecto a placebo (tratamiento de este grupo de pacientes) es del 64%, con una reducción absoluta del riesgo anual de ictus del 2,7%<sup>89</sup>.

En el análisis bivariante hemos encontrado una diferencia estadísticamente significativa entre las medias de edad de los pacientes con tratamiento antitrombótico adecuado e inadecuado, de forma que **a medida que aumenta la edad de los pacientes la adecuación disminuye, existiendo una menor utilización de la terapia anticoagulante**. Esto quedó confirmado en el análisis multivariante, pues la edad se asoció de forma significativa con la decisión de no anticoagular.

La edad avanzada es el factor más importante que condiciona una menor utilización del tratamiento anticoagulante, hallazgo que también se constata en otras publicaciones<sup>124,148-153</sup>. Sin embargo, es precisamente el grupo de pacientes con FA y edad superior a 75 años el que más se beneficia del tratamiento al disminuir en una mayor proporción el riesgo de fenómenos embólicos<sup>154</sup>, a pesar de la mayor incidencia de fenómenos hemorrágicos. En nuestro estudio, el 74,7% de los pacientes tenía 75 años o más. Pensamos que uno de los motivos que podrían explicar la disminución del tratamiento anticoagulante a medida que aumenta la edad, podría ser el mayor riesgo de hemorragia intracraneal<sup>155</sup>.

Por otra parte, el grado de control de la anticoagulación es un aspecto crucial en la calidad de la atención clínica de estos pacientes<sup>1,24,126</sup>, ya que el hecho de permanecer fuera del rango óptimo se asocia tanto con presentar mayor riesgo de episodios embólicos como hemorrágicos<sup>126</sup>. Hemos encontrado una diferencia estadísticamente significativa entre las medias de la variable HAS-BLED de los

pacientes con buen control respecto a los pacientes con mal control, de modo que **los pacientes con mayor riesgo hemorrágico obtienen un peor control de la anticoagulación**. Este resultado está en concordancia con los resultados del estudio ANFAGAL<sup>156</sup>, donde también se observó que era más frecuente el mal control del INR en sujetos con valores de HAS-BLED elevados.

En nuestro trabajo, hemos encontrado un alto porcentaje de pacientes con mal control de la anticoagulación. Así, el 35,8% tuvieron un TRT<60%, porcentaje que según la AEMPS<sup>120</sup> indica una mala calidad en su control. Este resultado es ligeramente superior al encontrado en el estudio AFABE<sup>17</sup>, donde al valorar los valores de INR tomados en los últimos 3 meses en población mayor de 60 años encontraron que el 32,3% de los casos tuvieron el INR en franja terapéutica menos del 60% del tiempo. Sin embargo, también hemos encontrado otros trabajos con cifras de mal control superiores al nuestro. Así, Barrios y col. en el estudio PAULA<sup>157</sup>, valoraron los INR de los últimos 12 meses por el método directo, y encontraron un mal control en el 43,1% de los pacientes. En el análisis multivariante fueron predictores del mal control de INR: el sexo femenino, los hábitos dietéticos que pudieran afectar a la anticoagulación y los antecedentes de INR lábil. En el estudio CHRONOS-TAO<sup>158</sup> las cifras de mal control (TRT≤60%) medidas por el porcentaje de INR en rango alcanzaron al 41,2% de los pacientes, y en el ANFAGAL<sup>156</sup> el 41,5% de los pacientes presentó menos del 60% de los controles en rango terapéutico, y se encontró que el alto riesgo de hemorragia cerebral era una variable que influía en el peor control, junto con la diabetes mellitus, la enfermedad renal y la hipertensión. De la misma forma, en el estudio CALIFA<sup>159</sup> se analizaron las determinaciones de INR de los últimos 6 meses utilizando el método de Rosendaal (mal control:TRT<65%), obteniéndose un mal control en el 47,3% de los pacientes. Los factores asociados al mal control fueron la insuficiencia renal, la ingesta habitual de AINEs, el uso de antiagregantes y no recibir ARA-II.

Pensamos que el método utilizado para medir el control de la anticoagulación (método de Rosendaal, porcentaje de INR en rango, ....etc) y el INR seleccionado (análisis transversal (último INR); últimas 3 determinaciones disponibles, INR de los últimos 3 meses, del último año, ...etc) son variables que pueden influir en los resultados. Parece que el método de Rosendaal es el procedimiento de elección y que el porcentaje de INR infravalora el grado de control<sup>158</sup>.

De todas formas, estos datos indican que la mejora en el control de la anticoagulación es urgente, y que parece existir una posible inercia terapéutica (resistencia de los médicos a cambiar un tratamiento o ser más agresivo en el mismo para alcanzar unos objetivos terapéuticos) ante los pacientes anticoagulados mal controlados, pues es conocido que los pacientes con TRT fuera de rango presentan una tendencia a mantenerse en el mal control<sup>160</sup>. Precisamente en nuestro país, el último IPT de la AEMPS sobre nuevos anticoagulantes<sup>120</sup> refiere que tanto dabigatrán como rivaroxabán, apixabán y edoxabán tendrían indicación en pacientes que han iniciado tratamiento con AVK y no es posible mantener un control de INR dentro del rango óptimo (INR 2-3), a pesar de un buen cumplimiento terapéutico. En nuestro estudio, al analizar el grado de cumplimiento terapéutico en el grupo de pacientes mal controlados (n=43), encontramos que solo el 9,3% son catalogados como incumplidores, y por tanto, el 90,7% de los pacientes mal controlados podrían ser candidatos a recibir uno de los nuevos anticoagulantes orales y no lo reciben. Este dato refleja que no se están cumpliendo las recomendaciones de la AEMPS<sup>120</sup>.

Sin embargo, resultan cuanto menos curiosos los resultados de un reciente estudio<sup>161</sup> sobre la percepción de los médicos sobre los factores que influyen en la elección del tipo de anticoagulante en pacientes con FANV. En él refieren que el fracaso del tratamiento previo con AVK, junto con el riesgo trombótico y hemorrágico elevado son los factores que predisponen a elegir uno de los nuevos anticoagulantes.

Recientemente Apostolakis y cols.<sup>162</sup> han propuesto un nuevo score (SAME-TT<sub>2</sub>R<sub>2</sub>) basado en variables clínicas y demográficas, para estimar el riesgo que tiene un paciente con un deficiente control de la anticoagulación. Esta herramienta ha sido validada en población española<sup>163-165</sup>.

<b>Escala de predicción de la calidad de anticoagulación oral SAME-TT<sub>2</sub>R<sub>2</sub></b>		
S	Sexo femenino	1 punto
A	Edad (< 60 años)	1 punto
Me	Historia médica*	1 punto
T	Tratamiento (control del ritmo)	1 punto
T	Tabaquismo (los 2 años previos)	2 puntos
R	Raza no caucásica	2 puntos

Tabla 58. Score SAME- TT<sub>2</sub>R<sub>2</sub>. Extraído de: <sup>166</sup>Roldán I, y cols. *En el camino de un mejor uso de los anticoagulantes en la fibrilación auricular no valvular. Propuesta de modificación del posicionamiento terapéutico UT/V4/23122013. Rev Esp Cardiol. 2016;69(6):551–553.*

\*Se define como al menos dos de las siguientes condiciones: hipertensión, diabetes mellitus, enfermedad coronaria/infarto de miocardio, vasculopatía periférica, insuficiencia cardíaca, ictus previo, enfermedad pulmonar, hepática o insuficiencia renal.

Una puntuación de SAME-TT<sub>2</sub>R<sub>2</sub> entre 0 y 1 identifica a los pacientes con buen control, mientras que un valor de SAME-TT<sub>2</sub>R<sub>2</sub>  $\geq 2$  reconoce a los que tienen alta probabilidad de tener un control no óptimo.

Parecería por tanto sensato determinar, antes de iniciar la anticoagulación con AVK, cuáles son los pacientes con mayor probabilidad de alcanzar una anticoagulación no óptima, claramente asociada a una mayor tasa tanto de episodios embólicos como hemorrágicos<sup>167</sup>. Esta es una de las propuestas que la Sociedad Española de Cardiología (SEC) ha realizado recientemente<sup>168</sup> con el objetivo de que la AEMPS modifique el Informe de Posicionamiento Terapéutico<sup>3</sup>, y permita que aquellos pacientes con una puntuación de la escala SAME-TT<sub>2</sub>R<sub>2</sub>  $\geq 2$  sean candidatos a recibir uno de los anticoagulantes orales de acción directa como tratamiento de inicio. Sin embargo, el nuevo Informe de Posicionamiento Terapéutico sobre anticoagulantes orales<sup>120</sup> de la AEMPS no lo ha tenido en consideración.

En nuestro estudio, el mal control de la anticoagulación está relacionado con el riesgo hemorrágico de los pacientes; a mayor valor de HAS-BLED, peor control. No hemos encontrado influencia directa de la variable edad en el control de la anticoagulación, pero sabemos que los pacientes con mayor edad (mayor riesgo tromboembólico y hemorrágico) tienen un peor control de la anticoagulación<sup>169</sup>. En el análisis multivariante, las variables analizadas no mostraron diferencias estadísticamente significativas.

En el Departamento de Salud de Castellón únicamente 7 centros de salud (CS Alcora, CS Almazora, CS Pío XII, CS Barranquet, CS Benicasim, CS Oropesa y CS Villafranca) tienen descentralizado el control del Sintrom<sup>®</sup>. En nuestro estudio, no hemos encontrado diferencias en la calidad del control entre los pacientes controlados por el Servicio de Hematología del Hospital General Universitario de Castellón y los que son controlados en los centros de salud, pero nos ha sorprendido la opinión que los médicos encuestados tienen al respecto, pues uno de cada dos considera que el control de la anticoagulación en los centros de salud no proporciona la misma calidad que el medio hospitalario. Tal vez el hecho de que el 67% de los médicos encuestados no realice en su centro el control del Sintrom<sup>®</sup> sea un dato a tener en cuenta. A pesar de no haber encontrado diferencias, existen estudios en nuestro

país<sup>170</sup> que confirman resultados similares en cuanto a control de la anticoagulación en ambos ámbitos, aunque también hay algún estudio<sup>171</sup> que refiere que los pacientes controlados por los médicos de Atención Primaria tienen mejor control que aquellos que son controlados de forma mixta por el centro de salud y el hospital.

Si bien el hecho de un bajo porcentaje de TRT no es el único factor que condiciona una mayor tasa de episodios tromboembólicos, a valores más elevados de TRT el riesgo de estos disminuye significativamente<sup>95,100,172</sup>.

Los estudios que relacionan el TRT con variables finales de eficacia y seguridad sitúan el corte entre el 50 y el 70%<sup>173,174</sup>. Se constata que a medida que se es más exigente en el objetivo de control (al aumentar el TRT), disminuye drásticamente el número de pacientes bien controlados. Así, en nuestro estudio observamos que tres de cada cuatro pacientes tienen un TRT  $\geq 50\%$ , sin embargo solo uno de cada cinco pacientes tiene un TRT  $\geq 80\%$ .

En cuanto a los datos sobre prescripción de anticoagulantes orales de acción directa, nuestros resultados (8,7%) coinciden con los publicados recientemente por la Comunidad Valenciana<sup>175</sup> (en noviembre de 2013 los pacientes tratados con uno de los nuevos anticoagulantes suponían el 9% de los anticoagulados en la Comunidad Valenciana, mientras que la media europea era del 12%). Al analizar estos datos, hemos detectado que el 42,9% (n=6) no habían llevado nunca con anterioridad tratamiento con un AVK. Del resto (57,1%; n=8) disponemos de datos sobre su control, pues estuvieron tratados con AVK previamente. Así, encontramos que 5 pacientes presentaban mal control (TRT $<60\%$ ), y por tanto, el cambio a uno de los nuevos anticoagulantes parece una buena opción terapéutica. Sin embargo, 3 pacientes tenían un buen control de la anticoagulación con AVK, y aparentemente sin causa justificada este tratamiento había sido suspendido y pautado en su lugar uno de los anticoagulantes orales de acción directa.

Parece que tras varios años en el mercado, en España el uso de los nuevos anticoagulantes es inferior a lo observado en otros países<sup>176</sup>. Así, en nuestro país no alcanza al 20% de los pacientes potenciales<sup>176</sup>, cuando las estimaciones indican que más del 30% de los pacientes anticoagulados son potenciales candidatos<sup>177</sup>.

Datos españoles del registro PREFER in AF<sup>141</sup> indican que la utilización de AVK y de anticoagulantes de acción directa es del 80% y 11,2% respectivamente, y estos datos son superiores a los globales de los 7 países (78% y 6,1% respectivamente). Parece

que la introducción de los anticoagulantes de acción directa es más lenta de lo esperado, sin embargo datos del registro europeo PREFER in AF<sup>178</sup> tras un año de seguimiento revelan que el porcentaje de pacientes que recibía anticoagulantes de acción directa se ha incrementado en más del doble, pasando del 6,1% al 12,6%, y que el porcentaje de pacientes con AVK ha disminuido, pasando del 66,3% al 61,8%.

Por otra parte, un reciente estudio realizado a nivel europeo<sup>179</sup> muestra diferencias en la utilización de los anticoagulantes orales. Entre los AVK, la warfarina fue el más frecuentemente utilizado en Dinamarca, Alemania, Noruega, Suiza y Reino Unido, comparado con Francia o España (88% en Noruega frente a 4,7% en nuestro país). Por otro lado, en España el acenocumarol fue el AVK más pautado (91,2%). Entre los anticoagulantes de acción directa también existen diferencias entre países. Así, dabigatrán fue el más prescrito en Dinamarca y Suiza, apixabán el más utilizado en Alemania y rivaroxabán el preferido en España, Francia y Noruega. Estas diferencias son difíciles de interpretar pero podrían estar relacionadas, al menos en parte, con problemas de introducción de un nuevo producto en el mercado por parte de cada gobierno, y también por diferencias en el reembolso entre países.

La Federación Española de Asociaciones de Anticoagulados (FEASAN), avalada por las tres sociedades de Atención Primaria, la Sociedad Española de Cardiología (SEC), la Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia (SETH), la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI), la Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias (SEMES) y la Federación Española de Ictus (FEI), ha elaborado un documento de posicionamiento en relación al acceso a los nuevos anticoagulantes orales y a su equidad territorial<sup>177</sup>. Este documento refleja alguno de los problemas detectados y defiende los siguientes argumentos:

1. Promover la información y educación sanitaria para potenciar el rol activo del paciente y la formación continuada de los profesionales sanitarios implicados en el abordaje del paciente anticoagulado.
2. Garantizar el cumplimiento de los criterios y recomendaciones de uso de los anticoagulantes directos en la FANV propuestas por la AEMPS<sup>3</sup>.
3. Garantizar la equidad territorial en la prescripción de los nuevos anticoagulantes orales, pues en algunas Comunidades Autónomas su prescripción está restringida a determinados niveles asistenciales y especialidades médicas.

4. Garantizar el acceso a los nuevos anticoagulantes orales a aquellos pacientes a los que estos les aportan mayores beneficios clínicos y sociosanitarios: pacientes mal controlados a pesar de un buen cumplimiento, aquellos que han sufrido un ictus a pesar de estar anticoagulados y aquellos con un elevado riesgo de hemorragia intracraneal.

Los anticoagulantes directos han sido incluidos desde su comercialización en la prestación farmacéutica del Sistema Nacional de Salud con cupón precinto diferenciado y visado de inspección sanitaria previo a su dispensación. En noviembre de 2011 se incluyó el dabigatrán para la prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes adultos con FANV, y el último en ser incluido ha sido en septiembre de 2016 el edoxabán. Muchos facultativos ven este visado como una barrera administrativa obsoleta que retrasa y dificulta el acceso a estos nuevos fármacos<sup>180</sup>. En la Comunidad Valenciana la utilización de estos fármacos está regulada por diferentes resoluciones<sup>181-185</sup>. Así, su indicación y primera prescripción en los centros sanitarios de la Agencia Valenciana de Salud debe realizarse por un facultativo especialista, tanto de Atención Primaria como Hospitalaria. Para su autorización mediante visado de inspección sanitaria, los Servicios de Inspección deben verificar la adecuada cumplimentación de todos los apartados que figuran en los modelos específicos (ver anexos).

Por otro lado, resulta necesario reseñar que los anticoagulantes de acción directa además de luces también tienen sombras. En los últimos meses se ha publicado en la literatura científica diferentes informaciones relevantes relacionadas con el proceso de desarrollo e investigación de dabigatrán, rivaroxabán, apixabán y edoxabán que podrían replantear su balance beneficio/riesgo<sup>186</sup>.

En cuanto a los antídotos de los anticoagulantes directos, el idarucizumab ha sido el primero en obtener la autorización de comercialización al ser aprobado mediante procedimiento acelerado, reservado solo para aquellos medicamentos que responden a una necesidad médica no cubierta. La Agencia Europea del Medicamento (EMA) autorizó su comercialización en base a los datos disponibles del estudio REVERSE-AD<sup>187</sup> y recientemente la AEMPS ha publicado su informe de posicionamiento terapéutico<sup>188</sup>. Sin embargo, parece que se debe tener cautela, pues al ser el REVERSE-AD<sup>187</sup> un estudio no controlado parece difícil evaluar el beneficio del idarucizumab. Además, la mortalidad de la población de este estudio (n=90) fue del

20%; la mitad de las muertes ocurrieron después de 96 horas de la administración del antídoto y fueron atribuidas a enfermedades coexistentes.

Respecto a andexanet alfa, antídoto específico de rivaroxabán y apixabán, los resultados de los estudios ANNEXA-A y ANNEXA-R<sup>189</sup>, en los que han participado un total de 101 pacientes sanos que tomaron 5 mg de apixabán/12h o 20 mg de rivaroxabán/día (media de edad de 57,9 años; 39% mujeres) demuestran su eficacia para revertir el efecto anticoagulante, sin embargo, todavía no tienen autorización de comercialización.

Respecto a la prevalencia de FA, sabemos que existe una amplia variabilidad pues depende del método elegido para observarla y de las características de la población estudiada. Que los pacientes incluidos en los estudios sean reclutados en consultas de Cardiología o de Atención Primaria influye en los resultados<sup>12</sup>. Así, la prevalencia del estudio PREV-ICTUS<sup>16</sup> llevado a cabo en población mayor de 60 años indicó una prevalencia del 8,5%. Sin embargo, esta cifra desciende al 4,8% en el CARDIOTENS<sup>13</sup>, desarrollado sobre población hipertensa. Nuestra prevalencia (5,95%), es similar a la descrita en otros trabajos realizados en población mayor de 65 años, como en el de Labrador y col.<sup>129</sup> (5,6%) y el de Feinberg et al.<sup>190</sup> (6%), y muy próxima a la de otros estudios<sup>191</sup>. Pensamos que es muy probable que se encuentre algo subestimada, porque la mayor parte de los diagnósticos de FA se realizan con el ECG y este método subestima la FA paroxística.

Con la prevalencia obtenida en nuestro trabajo y sobre un censo de 920.891 personas con una edad igual o mayor a 65 años<sup>192</sup>, podemos estimar que cerca de 55.000 personas presentan FANV en la Comunidad Valenciana.

Es interesante destacar que los pacientes de nuestro estudio, además de alto riesgo embólico y moderado riesgo hemorrágico eran pluripatológicos y por consiguiente, polimedicados. La principal comorbilidad encontrada fue la presencia de hipertensión arterial (83%). Esta patología es el factor de riesgo cardiovascular más frecuentemente asociado a esta arritmia, y se cree que produce una serie de cambios electrofisiológicos a nivel cardiaco que predisponen al desarrollo de FA<sup>193</sup>. La alta prevalencia de hipertensos encontrada en nuestro estudio es superior a la reflejada en los estudios CARDIOTENS<sup>13</sup> (66%) y AFABE<sup>17</sup> (70,8%), y ligeramente inferior a la del PREV-ICTUS<sup>16</sup> (92,1%) y VAL-FAAP<sup>15</sup> (92,6%). Asimismo, se observó un elevado



porcentaje de pacientes con otros factores de riesgo cardiovascular, principalmente diabetes mellitus (34%) e insuficiencia cardiaca (33%).

En cuanto al cumplimiento terapéutico, sabemos que la falta de adherencia al tratamiento es un problema mundial de gran magnitud que ocasiona, por una parte, una disminución de los resultados en salud y por otra, un aumento de los costes<sup>194</sup>.

Los métodos para valorar la adherencia terapéutica pueden ser directos o indirectos; mientras los primeros son los ideales porque determinan las concentraciones séricas del fármaco o de sus metabolitos, son los métodos indirectos los más utilizados, por su sencillez y menor coste, resultando de gran utilidad en Atención Primaria (Haynes-Sackett, Morisky-Green, Batalla, Herrera Carranza, ...) <sup>195</sup>. En nuestro estudio hemos utilizado el registro de dispensación de medicamentos, método más complejo y laborioso que la entrevista clínica, que permite conociendo las prescripciones realizadas por el facultativo mediante el acceso a su historial farmacoterapéutico, calcular la adherencia en función de la medicación que el paciente retira de la oficina de farmacia. Este método tiene la ventaja de que el paciente desconoce que está siendo evaluado, pero por el contrario, no permite conocer si toma la medicación pues retirar la medicación no es sinónimo de buen cumplimiento.

En nuestro trabajo hemos encontrado cifras muy elevadas de buen cumplimiento (90,5%). La comparación de nuestros resultados con otros que utilicen el mismo método de valoración es difícil. En nuestro país debido a la reciente introducción de la historia clínica electrónica, todavía son pocos los estudios que valoren la adherencia al tratamiento según el registro de medicamentos dispensados. Únicamente los hemos encontrado en pacientes hipertensos<sup>196</sup>, diabéticos<sup>197</sup> o con depresión<sup>198</sup>. Al comparar nuestros resultados con los de Baena-Díez<sup>196</sup>, que aunque estudia población hipertensa utiliza una metodología parecida, hemos detectado algunas diferencias. Mientras que en nuestro estudio hemos obtenido una cifra elevada, en el de Baena-Díez<sup>196</sup> es más baja, y pensamos que el haber medido la adherencia durante un tiempo mucho menor (6 meses en nuestro estudio frente a 12 meses en el de Baena-Díez), nos puede haber llevado a un resultado sobreestimado. Precisamente, para minimizar el sesgo de que el paciente retire más comprimidos de los prescritos por diversas razones como tener medicación en diferentes residencias, Baena y cols. prolongaron el periodo en el que valoraron la adherencia al tratamiento<sup>196</sup>.

En pacientes anticoagulados hemos encontrado varios estudios<sup>147,199,200</sup> que evalúan el cumplimiento terapéutico con diferentes resultados. Mientras que Precioso Costa<sup>199</sup> y Ugalde Fernández<sup>200</sup> obtuvieron buenos resultados de cumplimiento utilizando el test de Morisky-Green (82,2% y 77,5% respectivamente), el análisis de los pacientes españoles del estudio REACT-AF<sup>147</sup> sugiere una adherencia de tan solo el 54% utilizando como medida la tasa de posesión de medicación.

Pensamos que nuestros resultados pueden estar sobrevalorados, pues es conocido que tanto el registro de dispensación de medicamentos como la entrevista estructurada sobrestiman la adherencia al tratamiento<sup>201</sup>.

En cuanto a los cuestionarios médicos, los resultados muestran la necesaria formación continua que todo profesional sanitario debe realizar para estar al día, puesto que la implicación de los profesionales es clave en esta patología, tal y como refiere Bungard<sup>149</sup>.

La actitud inicial de la mayoría de los encuestados ante un paciente con FANV, al igual que reflejan otros estudios<sup>202</sup>, es derivar al cardiólogo de zona para realización de ecocardiograma y valoración de antiagregación/anticoagulación; solo el 16,5% inicia anticoagulación si lo estima oportuno. Estos datos no se encuentran en línea con los publicados recientemente por la *Red Centinela de la Comunidad Valenciana*<sup>203</sup>, estructura sanitaria donde los médicos de Atención Primaria adscritos a ella registraron durante el año 2014 información de 1.044 pacientes que recibían tratamiento anticoagulante oral, relatando que la mayoría fueron indicados desde Atención Especializada (Cardiología mayoritariamente (72,6%) y Hematología (9,5%); Atención Primaria tan solo indicó el 3,7% de los tratamientos.

Por otra parte, los datos muestran que la gran mayoría de los facultativos encuestados creen que existe una relación real entre FANV e ictus, y considera que los criterios de antiagregación/anticoagulación están avalados por ensayos clínicos adecuados. Sin embargo, solo un 45,6% ha revisado recientemente una guía de práctica clínica nacional o internacional sobre FA. Además parece que le dan más importancia al posible riesgo tromboembólico que al hemorrágico, pues utilizan más la escala CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VAS<sub>c</sub> que la HAS-BLED; un 55% de los facultativos frente a 47,2%, respectivamente. Estas cifras revelan que un alto porcentaje de los médicos obvia realizar esta valoración tan importante en este tipo de pacientes.

La mayor parte de los médicos encuestados (67%) no realiza el control del Sintrom® en su centro de salud. Esto se aproxima a los datos del estudio AGORA<sup>204</sup>, que indican que según el modelo de gestión de la anticoagulación en la Comunidad Valenciana, el 50% de las extracciones se realiza en Atención Primaria, con posterior dosificación y comunicación de pauta al centro de salud (modelo no descentralizado), el 40% de los casos son controlados directamente por los médicos de familia (modelo descentralizado), y un 10% se realiza en los servicios de Hematología.

La FA es una patología que requiere un abordaje multidisciplinar. El médico de Atención Primaria es el primer facultativo que atiende al paciente con FA en un alto porcentaje de los casos<sup>142</sup> y es el profesional que realiza el diagnóstico de la arritmia habitualmente<sup>204</sup>, además de proporcionar una atención integral y continua. Creemos que debe asumir un papel más relevante, no solo en el control del tratamiento sino también en otras facetas como la educación sanitaria. En nuestra encuesta tres de cada cuatro facultativos (74,7%) informa a los pacientes de los beneficios y de los riesgos de los cumarínicos. Sin embargo, análisis realizados en nuestro país constatan la necesidad de mayor información de los pacientes anticoagulados. Así, el 35,8% de ellos declara tener poca información o que le gustaría disponer de más sobre la anticoagulación<sup>205</sup>. Pensamos que si mejoraran esta parcela de su práctica clínica diaria haciendo partícipe a los pacientes en la toma de decisiones, conseguirían que el paciente se sintiera más involucrado en su enfermedad, y casi con toda seguridad, mejorarían sus resultados en salud.

En cuanto a las principales barreras que encuentra el facultativo de Atención Primaria a la hora de anticoagular, destaca la falta de actualización/formación en el tema. Esta demanda de formación ha sido constatada en algún otro estudio realizado con metodología similar<sup>206</sup>. Otras posibles barreras que refieren son el riesgo de complicaciones hemorrágicas y la falta de tiempo para realizar auditorías que aseguren un buen control de la anticoagulación.

Parece que la comunicación entre Atención Primaria y Atención Especializada ha mejorado, pues es la barrera menos importante que mencionan los médicos encuestados.

### **Limitaciones y posibles sesgos.**

Las limitaciones que hemos encontrado en nuestro estudio, son por una parte, las inherentes al diseño del mismo, que no permite conocer relaciones causales al no hacer un seguimiento prospectivo de los pacientes. Por este motivo, no se ha podido valorar si una peor adecuación del tratamiento anticoagulante o un peor control de la anticoagulación se ha asociado con un mayor número de episodios tromboembólicos o hemorrágicos.

Los datos fueron recogidos por un único investigador a partir de la historia clínica electrónica de los pacientes, por lo que podría existir algún tipo de sesgo por error o infrarregistro de la información. La adecuación del tratamiento anticoagulante se evaluó en el momento en que se efectuó la revisión de cada historia clínica. Posiblemente, si la adecuación se hubiera evaluado en la misma fecha se evitaría algún sesgo.

Del mismo modo, la selección de los facultativos colaboradores en la captación de pacientes se hizo de forma no aleatoria, sin embargo como los pacientes fueron seleccionados aleatoriamente pensamos que este hecho no tenga demasiada relevancia. Por otra parte, creemos que el método elegido para valorar el cumplimiento terapéutico probablemente sobreestime el resultado obtenido.

Por último, el diseño no es el adecuado para conocer la verdadera prevalencia de la FA por estar basado únicamente en el registro de la arritmia en la historia clínica, pero representa una aproximación probablemente cercana a la realidad.

### **Utilidad y aplicabilidad.**

El presente trabajo aporta información sobre la práctica clínica habitual en la prevención del ictus, en un grupo de pacientes diagnosticados de FANV y alto riesgo tromboembólico que pertenecen al Departamento de Salud de Castellón. También ha permitido detectar una serie de necesidades de los médicos de Atención Primaria en relación a esta patología.

A pesar de que un 80% de los pacientes tiene un tratamiento adecuado a lo que recomiendan las principales guías de práctica clínica, pone en evidencia que más de un tercio de estos no están bien controlados y por lo tanto, no están protegidos frente a un ictus. Por ello, parece necesario implementar estrategias que incrementen la

prescripción de anticoagulantes en los pacientes de alto riesgo, y sobre todo aumenten la efectividad del tratamiento.

Este estudio puede ser punto de partida de otros estudios en ámbitos más amplios de la asistencia sanitaria. La realización de investigaciones similares en otros departamentos de salud de la Comunidad Valenciana podría dar validez externa a nuestros resultados.

### **Líneas de mejora.**

A partir de los hallazgos de este estudio resultaría de interés la propuesta de nuevas líneas de investigación, y la obtención de información sobre la progresiva incorporación de los anticoagulantes orales de acción directa.

Sería interesante conocer las causas que subyacen tras la inadecuación de los tratamientos.

No ha sido objeto de nuestro estudio conocer los medicamentos que interactúan con el tratamiento anticoagulante (interacciones farmacológicas), pero sabemos que puede ser uno de los factores que afecten al mal control de esta terapia.

Pensamos que si la historia clínica facilitara directamente el valor del TRT del paciente anticoagulado con AVK, el facultativo contaría con una herramienta de gran utilidad en la toma de decisiones y seguramente ayudaría a mejorar la inercia terapéutica encontrada, entendida como el fallo del médico en la iniciación o intensificación del tratamiento cuando no se consiguen los objetivos de control recomendados<sup>207</sup>.

A pesar de estar incluida la anticoagulación oral en la Cartera de Servicios de Atención Primaria en la Comunidad Valenciana, no existe ningún indicador de calidad asistencial específico, como por ejemplo podría ser el porcentaje de pacientes bien controlados o el porcentaje de INR en rango terapéutico. La Sociedad Andaluza de Calidad Asistencial ha elaborado recientemente un informe que recoge diferentes indicadores de calidad y seguridad para la atención a pacientes con tratamiento anticoagulante oral<sup>208</sup>. Probablemente la inclusión de indicadores de calidad en el paciente anticoagulado podría convertirse en una herramienta de motivación para el colectivo médico.

## **8- SÍNTESIS Y CONCLUSIONES.**

1. Nuestro estudio demuestra una amplia adecuación del tratamiento profiláctico a las recomendaciones internacionales y la existencia de una elevada utilización de la anticoagulación oral en pacientes con 65 o más años, diagnosticados con FANV y alto riesgo de ictus.
2. El control de calidad de la anticoagulación con AVK en los pacientes del Departamento de Salud de Castellón resulta subóptimo. El 35,8% de los pacientes presentan un mal control, lo que sugiere la posible existencia de cierta inercia terapéutica ante el paciente mal controlado con AVK.
3. Los resultados reflejan una baja prescripción de anticoagulantes orales directos en el Departamento de Salud de Castellón. Sin embargo, un porcentaje elevado de pacientes cumplidores están mal controlados con AVK y está perdiendo la oportunidad de ser tratados con una terapia farmacológica alternativa.
4. La prevalencia de FA encontrada en nuestro estudio (5,95%) es similar a la descrita en otros trabajos realizados en población mayor de 65 años. Las enfermedades cardiovasculares son muy prevalentes en los pacientes con FANV, destacando entre ellas la hipertensión arterial.
5. La adherencia al tratamiento antitrombótico encontrada es elevada y probablemente se encuentre sobreestimada.
6. Los cuestionarios médicos han permitido detectar la necesidad de formación continua de los facultativos de Atención Primaria, y han reflejado que la mayoría informa a los pacientes de los beneficios y de los riesgos de los cumarínicos, la falta de tiempo para realizar auditorías que aseguren un buen control de la anticoagulación, y una gran derivación a Atención Especializada a la hora de anticoagular a este tipo de pacientes.
7. Parece necesario actualizar los protocolos departamentales sobre anticoagulación para mejorar tanto su control como para valorar la indicación de los anticoagulantes orales de acción directa en aquellos que puedan aportar mayores beneficios clínicos.

## 9- ANEXOS.

CRD

### DATOS EPIDEMIOLÓGICOS

SIP: \_\_\_\_\_ Sexo: \_\_\_\_\_ Edad: \_\_\_\_\_  
 Facultativo médico: \_\_\_\_\_ Centro de Salud: \_\_\_\_\_  
 Tipo de centro: \_\_\_\_\_

CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VAS <sub>c</sub> (estratificación riesgo tromboembólico)	PONDERACIÓN
Insuficiencia cardiaca congestiva / disfunción VI	1
Hipertensión	1
Edad ≥ 75 años	2
Diabetes mellitus	1
Accidente cerebrovascular / AIT / tromboembolia	2
Enfermedad vascular (IAM, placa aórtica compleja o enf. vascular periférica)	1
Edad 65-74 años	1
Sexo femenino	1

**Total:** \_\_\_\_\_  
**RIESGO:** \_\_\_\_\_

HAS-BLED (estratificación riesgo hemorrágico)	PONDERACIÓN
Hipertensión	1
Función renal alterada (diálisis crónica/traspl.renal/creatinina sérica ≥ 200 μmol/l)=2,26mg/dl	1
Función hepática alterada (cirrosis o bilirrubina >2 veces límite superior normal ó GOT ó GPT ó FA > 3 veces el límite superior normal)	1
Accidente cerebrovascular	1
Sangrado (historia previa o predisposición al sangrado: diátesis, anemia)	1
INR lábil (TRT < 60%)	1
Edad avanzada (>65 años)	1
Fármacos (uso concomitante antiplaquetarios+AINE)	1
Alcohol	1

**Total:** \_\_\_\_\_  
**RIESGO:** \_\_\_\_\_

### DATOS ANALITICOS (última analítica disponible en el momento de extracción)

**Función renal:** Cr: ..... (0,50-1,20 mg/dl)  
**Función hepática:** Bilirrubina: ..... ( 0,5-1 mg/dl)  
 GOT (AST): ..... (10-38 UI/l)      GPT (ALT): ..... (10-37 UI/l)  
 FA: ..... (40-145 UI/l)

### CONTROL ANTICOAGULACIÓN (INR disponibles entre el 1 enero -31 diciembre 2014)

INR objetivo: .....  
 Nº determinaciones: .....      En rango: .....      TRT: ..... %

### CONTRAINDICACIONES anticoagulación

#### Absolutas:

- Diátesis hemorrágicas
- Procesos hemorrágicos activos
- HTA grave no controlable
- Retinopatía hemorrágica
- Aneurisma o neoplasia intracraneal
- Hemorragia intracraneal
- Hepatopatías y nefropatías graves

#### Relativas:

- Hepatopatía crónica
- Ulcus gastroduodenal activo
- Hernia de hiato
- Esteatorrea
- Alcoholismo crónico
- Gestación
- Escaso nivel mental
- Pericarditis con derrame
- Alteraciones mentales

INDICE DE CHARLSON (análisis de las comorbilidades)	PONDERACIÓN
Infarto agudo de miocardio	1
Insuficiencia cardiaca congestiva	1
Enfermedad vascular periférica	1
Enfermedad cerebrovascular	1
Demencia	1
Enfermedad pulmonar crónica	1
Enfermedad reumática	1
Úlcera péptica	1
Enfermedad hepática leve	1
Diabetes leve a moderada	1
Diabetes con complicaciones crónicas	2
Hemiplejía o paraplejía	2
Enfermedad renal	2
Tumores malignos	2
Enfermedad hepática moderada o grave	3
Tumor sólido metastásico	6
Sida	6

**Total:**

**COMORBILIDAD:**

**TRATAMIENTOS** profilaxis tromboembólica

- |                                       |                                      |   |
|---------------------------------------|--------------------------------------|---|
| <input type="checkbox"/> Acenocumarol | <input type="checkbox"/> Apixabán    | <input type="checkbox"/> AAS (dosis: .....) |
| <input type="checkbox"/> Warfarina    | <input type="checkbox"/> Rivaroxabán | <input type="checkbox"/> Otros: .....       |
|                                       | <input type="checkbox"/> Dabigatrán  |   |

**ADECUACIÓN:**

**OTROS TRATAMIENTOS**

**Antiarrítmicos:**

- |                                     |                                     |                                      |
|-------------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Digoxina   | <input type="checkbox"/> Flecainida | <input type="checkbox"/> Propafenona |
| <input type="checkbox"/> Amiodarona | <input type="checkbox"/> Sotalol    |                                      |

**Antihipertensivos:**

- |  |                                     |   |
|--|-------------------------------------|---|
| <input type="checkbox"/> β-bloqueantes | <input type="checkbox"/> Diuréticos | <input type="checkbox"/> Antag.Ca           |
| <input type="checkbox"/> IECAS         | <input type="checkbox"/> ARA II     | <input type="checkbox"/> Alfa1-antagonistas |

Nitratos: .....

**Hipolipemiantes:**

- |                                    |                                   |
|------------------------------------|-----------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Estatinas | <input type="checkbox"/> Fibratos |
|------------------------------------|-----------------------------------|

Heparinas: .....

**CUMPLIMIENTO TERAPÉUTICO** (Sintromac: 1 enero - 30 junio 2014)

Medicamento: .....

Pauta posológica (Sintromac®): ..... DTS (dosis total semanal): ..... (.... comprimidos)

Nº comprimidos/mes: .....

Nº envases dispensados en oficina de farmacia: ..... ( ..... comprimidos)

**% CUMPLIMIENTO = nº comprimidos dispensados/nº comprimidos prescritos**



## **HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE**

### **“Adecuación del tratamiento anticoagulante en pacientes con fibrilación auricular no valvular en Atención Primaria”**

Se le ha invitado a participar en este estudio de investigación porque usted está diagnosticado de fibrilación auricular, el tipo de arritmia cardiaca más frecuente.

El objetivo del estudio, en el que van a participar unos 162 pacientes, es conocer cuáles son las características y los problemas que surgen más frecuentemente en pacientes con fibrilación auricular no valvular.

Su participación en el estudio no exige la realización de pruebas clínicas, ni análisis..., únicamente autoriza a los investigadores del estudio a acceder a su historia clínica.

### **Participación voluntaria**

Su decisión de participar en el estudio es libre y voluntaria. Si decide aceptar, usted podrá retirar su consentimiento en cualquier momento del estudio. La decisión que tome no afectará a la relación con su médico.

### **Beneficios esperados**

Su participación en el estudio permitirá un mayor conocimiento de la fibrilación auricular, que puede redundar en su propio beneficio o puede ayudar a otras personas con su misma enfermedad.

### **Confidencialidad de los datos**

Los datos recogidos en el estudio se introducirán en una base de datos para realizar un análisis estadístico y se tratarán guardando la más estricta confidencialidad de forma que no se viole la intimidad personal de los participantes. Su nombre no aparecerá en ningún documento del estudio, solo se le asignará un número de paciente al inicio del mismo. En ningún caso se le identificará en las publicaciones que puedan realizarse con los resultados de este estudio. Se preservará la confidencialidad de la información, tal y como ordena la *Ley Orgánica 15/1999 de 13 de diciembre de Protección de Datos de Carácter Personal*.

**CONSENTIMIENTO INFORMADO DEL PACIENTE**

**“Adecuación del tratamiento anticoagulante en pacientes con fibrilación auricular no valvular en Atención Primaria”**

Yo .....

(Nombre y Apellidos del paciente)

- he leído la hoja de información sobre el estudio que se me ha entregado
- he podido hacer preguntas sobre el estudio
- he recibido suficiente información sobre el estudio

Comprendo que mi participación es voluntaria, y presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

Fecha: .....

DNI: .....

Firma del participante: .....

DNI: .....

Firma del investigador: .....

**CONFIDENCIAL**

Estudio de adecuación del tratamiento anticoagulante en pacientes con FANV en Atención Primaria

Zona Básica de Salud: .....
Centro de Salud: .....
Edad: ..... Sexo: ..... Facultativo docente: <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO

**A- ÁREA DE CONOCIMIENTOS.**

1. ¿Considera que existe una relación real entre la fibrilación auricular no valvular (FANV) y los fenómenos tromboembólicos?  
**Respuesta:**  SI  NO
2. ¿Considera que los criterios de antiagregación/anticoagulación en pacientes con FANV están avalados por ensayos clínicos adecuados?  
**Respuesta:**  SI  NO  
En caso afirmativo, cite alguno: .....
3. ¿Ha revisado recientemente alguna Guía de Práctica Clínica nacional o internacional sobre FANV?  
**Respuesta:**  SI  NO  
¿De qué año? .....  
¿De qué sociedad? .....
4. ¿Conoce el documento “Criterios y recomendaciones generales para el uso de nuevos anticoagulantes orales en la prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular” de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios publicado en diciembre de 2013?  
**Respuesta:**  SI  NO

**B- ÁREA DE PRÁCTICA CLÍNICA / OPINIÓN.**

5. Ante un caso de FANV, ¿cuál es su actitud en general?
  - Lo derivo a cardiología siempre.
  - Lo derivo a urgencias para que instauren el tratamiento anticoagulante.
  - Si el paciente está controlado clínicamente con antiarrítmicos, no planteo ningún otro tratamiento.
  - Remito al cardiólogo de zona para que valore la indicación de ecocardiografía y antiagregación o anticoagulación.
  - Inicio antiagregación y derivo al cardiólogo de zona para la realización de ecocardiografía y/o anticoagulación.
  - Si lo creo indicado inicio el tratamiento anticoagulante.

## CONFIDENCIAL

Estudio de adecuación del tratamiento anticoagulante en pacientes con FANV en Atención Primaria

6. Cuando cree que un paciente debe ser anticoagulado:
- Lo derivo a hematología siempre siempre.
  - La mayor parte de los casos los derivo a hematología.
  - Algunas veces derivo a hematología.
  - Nunca derivo a hematología.
7. ¿Utiliza los criterios CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc para valorar el riesgo tromboembólico de los pacientes con FANV?
- Respuesta:  SI  NO  A VECES
8. ¿Utiliza los criterios HAS-BLED para valorar el riesgo hemorrágico de los pacientes con FANV?
- Respuesta:  SI  NO  A VECES
9. ¿Informa al paciente de los beneficios/riesgos de los cumarínicos?
- Respuesta:  SI  NO  A VECES
10. ¿Realiza usted en su centro el control del Sintrom<sup>®</sup>?
- Respuesta:  SI  NO
11. ¿Cree que la descentralización del Sintrom<sup>®</sup> en los centros de atención primaria asegura el mismo grado de calidad que un Servicio de Hematología hospitalario?
- Respuesta:  SI  NO

### C- ÁREA DE BARRERAS PARA LA ANTICOAGULACIÓN.

Valorar de 1 a 5, siendo 1 (barrera poco importante) y 5 (barrera muy importante).

- Dudas sobre la adecuación (edad, comorbilidad, etc). Puntuación: .....
- Falta de actualización/formación sobre el tema. Puntuación: .....
- Riesgos de complicaciones hemorrágicas del tratamiento anticoagulante oral (TAO). Puntuación: .....
- Dificultad para conseguir un control óptimo del INR. Puntuación: .....
- Necesidad de control analítico frecuente. Puntuación: .....
- Dificultad para solicitar pruebas complementarias. Puntuación: .....
- Problemas con la terapia farmacológica (olvido de dosis, posibilidad de interacciones medicamentosas...). Puntuación: .....
- Problemas de interacciones no farmacológicas (alcohol, tabaco, dieta,...). Puntuación: .....
- Problemas de acceso/comunicación con el S<sup>o</sup> de Hematología. Puntuación: .....
- Falta de tiempo para educar al paciente sobre el TAO. Puntuación: .....
- Falta de tiempo para realizar auditorías periódicas de la actividad para asegurar un grado óptimo de calidad. Puntuación: .....

**ANEXO II INFORME FORMULARIO PARA LA PRESCRIPCIÓN Y VISADO DE DABIGATRÁN (PRADAXA®)**  
**ANTICOAGULACIÓN POR FIBRILACIÓN AURICULAR NO VALVULAR**

INICIO DE TRATAMIENTO  RENOVACIÓN®

Etiqueta identificativa del paciente

**I.-IDENTIFICACIÓN DE PACIENTE Y PRESCRIPTOR** (Complimentar sólo lo que omite la etiqueta identificativa).

<b>PACIENTE</b>	APELLIDOS:	
	NOMBRE:	FECHA DE NACIMIENTO (EDAD): ___/___/19__ (___)
	N.º DE IDENTIFICACIÓN (TSI / SS / DNI):	<input type="checkbox"/> ACTIVO <input type="checkbox"/> PENSIONISTA
	DOMICILIO:	TELÉFONO:
<b>FACULTATIVO PRESCRIPTOR</b>	NOMBRE Y APELLIDOS:	
	CENTRO SANITARIO:	SERVICIO - ESPECIALIDAD:

**II.-INFORMACIÓN CLÍNICA**® (Adaptada a las indicaciones autorizadas).

Aclaramiento de Creatinina: \_\_\_ ml/min (no puede ser menor de 30 ml/min).  Peso > 40Kg

**Indicación Clínica**

**Fibrilación auricular no valvular con ≥ 1 factores riesgo** (prevención ictus y embolia sistémica). (Marcar al menos 1 ):

- Ictus o ataque isquémico transitorio (AIT) previos.
- Insuficiencia cardiaca mayor o igual a Clase 2 escala NYHA (New York Heart Association).
- Edad ≥ 75 años.
- Diabetes mellitus
- Hipertensión

**Criterios de inclusión (Marcar al menos 1 ):**

- Contraindicación, alergia o intolerancia a los antagonistas de la Vitamina K.
- Pacientes mal controlados con antagonistas de la Vitamina K (<60% de controles en rango anticoagulación durante 6 meses).
- Imposibilidad de acceso al control convencional del INR (Requiere justificación).
- Antecedente de AVC hemorrágico o riesgo elevado de hemorragia intracranial
- Pacientes que con INR correcto presenten complicaciones tromboembólicas.

**III.-PRESCRIPCIÓN:** Marcar presentación y cumplimentar posología (duración).

Dabigatrán 110 mg 1cáps/12h durante \_\_\_\_\_.

Dabigatrán 150 mg 1cáps/12h durante \_\_\_\_\_, (NO si existe alto riesgo de hemorragia intracranial)

COMENTARIOS - JUSTIFICACIÓN DEL TRATAMIENTO:

FECHA ACTUAL: ___/___/20__	FIRMA - SELLO OFICIAL DEL FACULTATIVO:  	IDENTIFICACIÓN - FIRMA RESPONSABLE VISADO:  
FECHA DE REVISIÓN: ___/___/20__		

**IV.-RESOLUCIÓN DEL VISADO:** \_\_\_/\_\_\_/20\_\_

Autorización definitiva hasta \_\_\_/\_\_\_/20\_\_ .  Autorización provisional [ver notas].  Denegación [ver notas].

➔ **Notas** (en caso de autorización provisional o denegación):

NOTAS: Ⓢ La validez máxima del informe es anual, salvo un plazo menor, por necesidades clínicas, de que debiera renovarse antes. Ⓣ La no cumplimentación de los datos necesarios (procedentes de la historia clínica) para la valoración del visado conllevará su denegación.

**ANEXO V** INFORME FORMULARIO PARA LA PRESCRIPCIÓN Y VISADO DE RIVAROXABÁN (XARELTO®)  
**ANTICOAGULACIÓN POR FIBRILACIÓN AURICULAR NO VALVULAR**

 INICIO DE TRATAMIENTO

 RENOVACIÓN<sup>①</sup>

 Etiqueta Identificativa  
del paciente

**I.-IDENTIFICACIÓN DE PACIENTE Y PRESCRIPTOR** (Cumplimentar sólo lo omitido por *etiqueta* identificativa y *sello* médico).

<b>PACIENTE</b>	APELLIDOS:	NOMBRE:
	Nº DE IDENTIFICACIÓN (TSI / SS / DNI):	FECHA DE NACIMIENTO (EDAD): ___/___/19___ (___)
	DOMICILIO:	TELÉFONO:
<b>FACULTATIVO PRESCRIPTOR</b>	NOMBRE Y APELLIDOS:	CIAS - Nº COLEG.
	CENTRO SANITARIO:	SERVICIO - ESPECIALIDAD:

**II.-INFORMACIÓN CLÍNICA**<sup>②</sup> (Adaptada a las indicaciones autorizadas).

 → **Aclaramiento de Creatinina:** \_\_\_ ml/min (No recomendado: <15 ml/min. Precaución: 16-29 ml/min.).

 **Fibrilación auricular *no* valvular** con ≥ 1 factores riesgo (prevención ictus y embolia sistémica). Marcar <sup>③</sup>:

[Dosis: 15-20 mg/día]

 Insuficiencia cardiaca congestiva.

 Hipertensión.

 Edad ≥ 75 años.

 Diabetes Mellitus.

 Ictus o ataque isquémico transitorio previos.

**CRITERIOS DE INCLUSIÓN (MARCAR AL MENOS 1 ):**

- Contraindicación, alergia o intolerancia a los antagonistas de la Vitamina K.
- Pacientes mal controlados con antagonistas de la Vitamina K (<60% de controles en rango anticoagulación, 6 meses).
- Imposibilidad de acceso al control convencional del INR (Requiere justificación).
- Antecedente de AVC hemorrágico o riesgo elevado de hemorragia intracranial.
- Pacientes que con INR correcto presenten complicaciones tromboembólicas.

**III.-PRESCRIPCIÓN:** Marcar  presentación y cumplimentar posología (comps./horas, comps./día; duración).

<input type="checkbox"/> Rivaroxabán 15 mg: 1 comp./ día durante _____ <input type="checkbox"/> Rivaroxabán 20 mg: 1 comp./día durante _____	COMENTARIOS - JUSTIFICACIÓN DEL TRATAMIENTO <sup>④</sup> :
---	--

FECHA ACTUAL:

\_\_\_/\_\_\_/20\_\_\_

FIRMA Y SELLO OFICIAL DEL FACULTATIVO:



IDENTIFICACIÓN Y FIRMA RESPONSABLE VISADO:



FECHA DE REVISIÓN:

\_\_\_/\_\_\_/20\_\_\_

**IV.-RESOLUCIÓN DEL VISADO:** \_\_\_/\_\_\_/20\_\_\_

 Autorización definitiva hasta \_\_\_/\_\_\_/20\_\_ .  Autorización provisional [ver notas].  Denegación [ver notas].

 → **Notas** (especialmente, en caso de autorización provisional o denegación):

NOTAS: <sup>①</sup> La validez máxima del informe es anual, salvo un plazo menor, por necesidades clínicas, de que debiera renovarse antes. <sup>②</sup> La no cumplimentación de los datos necesarios (procedentes de la historia clínica) para la valoración del visado conllevará su denegación. <sup>③</sup> Algunas CC AA podrían exigir justificación por no utilizar Acenocumarol (Sintrom®) en Fibrilación Auricular No Valvular (FANV).

## ANEXO VII INFORME FORMULARIO PARA LA PRESCRIPCIÓN Y VISADO DE APIXABÁN (ELIQUIS®) ANTICOAGULACIÓN POR FIBRILACIÓN AURICULAR NO VALVULAR

- INICIO DE TRATAMIENTO
- RENOVACIÓN<sup>Ⓞ</sup>

Etiqueta  
Identificativa  
del paciente

**I.-IDENTIFICACIÓN DE PACIENTE Y PRESCRIPTOR** (Cumplimentar sólo lo omitido por *etiqueta* identificativa y *sello* médico).

<b>PACIENTE</b>	APELLIDOS:	NOMBRE:
	Nº DE IDENTIFICACIÓN (TSJ / SS / DNI):	FECHA DE NACIMIENTO (EDAD): ____/____/19____ (____)
	DOMICILIO:	TELÉFONO:
<b>FACULTATIVO PRESCRIPTOR</b>	NOMBRE Y APELLIDOS:	CIAS - Nº COLEG.
	CENTRO SANITARIO:	SERVICIO - ESPECIALIDAD:

**II.-INFORMACIÓN CLÍNICA**<sup>Ⓞ</sup> (Adaptada a las indicaciones autorizadas).

→ **Aclaramiento de Creatinina:** \_\_\_\_\_ ml/min (No recomendado: <15 ml/min. Precaución: 16-29 ml/min.).

No hay insuficiencia hepática grave

**Fibrilación auricular no valvular** con **≥ 1 factores riesgo** (prevención ictus y embolia sistémica). **Marcar** Ⓞ:

[Dosis: 5-10 mg/día]	○ Insuficiencia cardíaca sintomática (≥Clase 2 escala NYHA).	○ Hipertensión.
○ Edad ≥ 75 años.	○ Diabetes Mellitus.	○ Ictus o ataque isquémico transitorio previos.

**CRITERIOS DE INCLUSIÓN (MARCAR AL MENOS 1 ):**

- Contraindicación, alergia o intolerancia a los antagonistas de la Vitamina K.
- Pacientes mal controlados con antagonistas de la Vitamina K (<60% de controles en rango anticoagulación, 6 meses).
- Imposibilidad de acceso al control convencional del INR (Requiere justificación).
- Antecedente de AVC hemorrágico o riesgo elevado de hemorragia intracranial.
- Pacientes que con INR correcto presenten complicaciones tromboembólicas.

**III.-PRESCRIPCIÓN:** Marcar  **presentación** y cumplimentar **posología** (comps./horas, comps./día; duración).

<input type="checkbox"/> Apixabán 2,5 mg: 1 comp./ 12 h. durante _____ <input type="checkbox"/> Apixabán 5 mg: 1 comp./ 12 h durante _____	COMENTARIOS - JUSTIFICACIÓN DEL TRATAMIENTO <sup>Ⓞ</sup> :
---	--

FECHA ACTUAL: ____/____/20____	FIRMA Y SELLO OFICIAL DEL FACULTATIVO: <div style="border: 1px solid black; height: 60px; width: 100%;"></div>	IDENTIFICACIÓN Y FIRMA RESPONSABLE VISADO: <div style="border: 1px solid red; height: 60px; width: 100%;"></div>
FECHA DE REVISIÓN: ____/____/20____		

**IV.-RESOLUCIÓN DEL VISADO:** \_\_\_\_/\_\_\_\_/20\_\_\_\_

**Autorización definitiva** hasta \_\_\_\_/\_\_\_\_/20\_\_\_\_.
  **Autorización provisional** [ver notas].
  **Denegación** [ver notas].

→ **Notas** (especialmente, en caso de autorización provisional o denegación):

**NOTAS:** ⓄLa validez máxima del informe es anual, salvo un plazo menor, por necesidades clínicas, de que debiera renovarse antes. ⓂLa no cumplimentación de los datos necesarios (procedentes de la historia clínica) para la valoración del visado conllevará su denegación. ⓃAlgunas CC AA podrían exigir justificación por no utilizar Acenocumarol (Sintron®) en Fibrilación Auricular No Valvular (FANV).

## 10- BIBLIOGRAFÍA

- <sup>1</sup> Fuster V, Rydén LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA, et al. ACC/AHA/ESC: Guía de práctica clínica 2006 para el manejo de pacientes con fibrilación auricular. Versión resumida. Rev Esp Cardiol. 2006;59(12):1329.e1-64.
- <sup>2</sup> National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Atrial Fibrillation: national clinical guideline for management in primary and secondary care. London: Royal College of Physicians (UK), 2006. Disponible en: <http://www.nice.org.uk>
- <sup>3</sup> Informe de posicionamiento terapéutico UT/V4/23122013. Criterios y recomendaciones generales para el uso de nuevos anticoagulantes orales (NACO) en la prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Diciembre 2013. (Consultado el 25 de agosto de 2016). No disponible en web.
- <sup>4</sup> Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, et al. Guías de práctica clínica para el manejo de la fibrilación auricular. Rev Esp Cardiol. 2010;63(12):1483.e1-e83.
- <sup>5</sup> Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault LE, Selby JV, 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.
- <sup>6</sup> Majeed A, Moser K, Carroll K. Trends in the prevalence and management of atrial fibrillation in general practice in England and Wales, 1994–1998: analysis of data from the general practice research database. Heart. 2001;86(3):284–288.
- <sup>7</sup> Miyasaka Y, Barnes ME, Gersh BJ, Cha SS, Bailey KR, Abhayaratna WP, et al. Secular trends in incidence of atrial fibrillation in Olmsted County, Minnesota, 1980 to 2000, and implications on the projections for future prevalence. Circulation. 2006;114(2):119-125.
- <sup>8</sup> Kirchhof P, Auricchio A, Bax J, Crijns H, Camm J, Diener HC, et al. Outcome parameters for trials in atrial fibrillation: executive summary. Recommendations from a consensus conference organized by the German Atrial Fibrillation Competence



NETwork (AFNET) and the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Eur Heart J*. 2007;28(22):2803–2817.

<sup>9</sup> Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, Singh D, Rienstra M, Benjamin EJ, et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation*. 2014;129(8):837-847.

<sup>10</sup> Stewart S, Hart CL, Hole DJ, McMurray JJ. Population prevalence, incidence, and predictors of atrial fibrillation in the Renfrew/Paisley study. *Heart*. 2001;86(5):516–521.

<sup>11</sup> Charlemagne A, Blacher J, Cohen A, Collet J, Diévert F, De Groote P, et al. Epidemiology of atrial fibrillation in France: Extrapolation of international epidemiological data to France and analysis of French hospitalization data. *Archives of Cardiovascular Disease*. 2011;104(2):115-124.

<sup>12</sup> Pérez-Villacastín J, Pérez Castellano N, Moreno Planas J. Epidemiología de la fibrilación auricular en España en los últimos 20 años. *Rev Esp Cardiol*. 2013;66(7):561-565.

<sup>13</sup> García-Acuña JM, González-Juanatey JR, Alegría Ezquerro E, González Maqueda I, Listerri JL. La fibrilación auricular permanente en las enfermedades cardiovasculares en España. Estudio CARDIOTENS 1999. *Rev Esp Cardiol*. 2002;55(9):943-952.

<sup>14</sup> Gómez-Doblas JJ, Muñoz J, Alonso Martín JJ, Rodríguez-Roca G, Lobos JM, Awamleh P, y cols. Prevalencia de fibrilación auricular en España. Resultados del estudio OFRECE. *Rev Esp Cardiol*. 2014;67(4):259-269.

<sup>15</sup> Barrios V, Calderón A, Escobar C, De la Figuera M. Pacientes con fibrilación auricular asistidos en consultas de atención primaria. Estudio VAL-FAAP. *Rev Esp Cardiol*. 2012;65(1):47-53.

<sup>16</sup> Cea-Calvo L, Redón J, Lozano JV, Fernández-Pérez C, Martí-Canales JC, Listerri JL, y cols. Prevalencia de fibrilación auricular en la población española de 60 o más años de edad. Estudio PREV-ICTUS. *Rev Esp Cardiol*. 2007;60(6):616-624.

<sup>17</sup> Clua-Espuny JL, Lechuga-Durán I, Bosch-Princep R, Roso-Llorach A, Panisello-Tafalla A, Lucas-Noll J, y cols. Prevalencia de la fibrilación auricular desconocida y la no tratada con anticoagulantes. Estudio AFABE. *Rev Esp Cardiol*. 2013;66(7):545-552.

- <sup>18</sup> Khran AD, Manfreda J, Tate RB, Mathewson FA, Cuddy TE. The natural history of atrial fibrillation: incidence, risk factors and prognosis in the Manitoba follow-up study. *Am J Med.* 1995;98(5):476-484.
- <sup>19</sup> Vázquez-Ruiz E, Sánchez-Perales C, Lozano-Cabezas C, García-Cortés MJ, Guzmán-Herrera M, Borrego-Utiel F, y cols. Incidencia de la fibrilación auricular en los pacientes en hemodiálisis. Estudio prospectivo a largo plazo. *Rev Esp Cardiol.* 2006;59(8):779-784.
- <sup>20</sup> Lévy S, Maarek M, Coumel P, Guize L, Lekieffre J, Medvedowsky JL, et al. Characterization of different subsets of atrial fibrillation in general practice in France: the ALFA study. The College of French Cardiologists. *Circulation.* 1999;99(23):3028-3035.
- <sup>21</sup> Nieuwlaat R, Capucci A, Camm AJ, Olsson SB, Andresen D, Davies DW, et al. Atrial fibrillation management: a prospective survey in ESC member countries: the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Eur Heart J.* 2005;26(22):2422–2434.
- <sup>22</sup> Nabauer M, Gerth A, Limbourg T, Schneider S, Oeff M, Kirchhof P, et al. The Registry of the German Competence NETwork on Atrial Fibrillation: patient characteristics and initial management. *Europace.* 2009;11(4):423–434.
- <sup>23</sup> Wang TJ, Larson MG, Levy D, Vasan RS, Leip EP, Wolf PA, et al. Temporal relations of atrial fibrillation and congestive heart failure and their joint influence on mortality: the Framingham Heart Study. *Circulation.* 2003;107(23):2920-2925.
- <sup>24</sup> Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, 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.
- <sup>25</sup> Kannel WB, Abbott RD, Savage DD, McNamara PM. Epidemiologic features of chronic atrial fibrillation: the Framingham study. *N Engl J Med.* 1982;306(17):1018-1022.

- <sup>26</sup> Miller VT, Rothrock JF, Pearce LA, Feinberg WM, Hart RG, Anderson DC. Ischemic stroke in patients with atrial fibrillation: effect of aspirin according to stroke mechanism. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. *Neurology*.1993;43(1):32-36.
- <sup>27</sup> Estrategia en Ictus del Sistema Nacional de Salud. Plan de Calidad Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad y Consumo, 2008. Disponible en: <http://www.msc.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/docs/EstrategialctusSNS.pdf> (Consultado el 27 de febrero de 2016).
- <sup>28</sup> Lopez AD, Mathers CD, Ezzati M, Jamison DT, Murray CJ. Global and regional burden of disease and risks factors, 2001: systematic analysis of population health data. *Lancet*. 2006;367(9524):1747-1757.
- <sup>29</sup> Pendlebury ST, Rothwell PM. Prevalence, incidence, and factors associated with pre-stroke and post-stroke dementia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2009;8(11):1006-1018.
- <sup>30</sup> Prieto-Díaz MA. Evidencias sobre el coste económico de los nuevos anticoagulantes. *Semergen*. 2013;39(Supl.1):30-35.
- <sup>31</sup> Álvarez-Sabín J, Yébenes M, Mar J, Oliva J, Becerra V, Arenillas JF, y cols. Costes hospitalarios del ictus en España. Estudio CONOCES. Presentado en las XXXII Jornadas de Economía de la Salud. Bilbao, mayo 2012.
- <sup>32</sup> Wynn GJ, Todd DM, Webber M, Bonnett L, McShane J, Kirchhof P, et al. The European Heart Rhythm Association symptom classification for atrial fibrillation: validation and improvement through a simple modification. *Europace* 2014;16(7):965-972.
- <sup>33</sup> Jenkins LS, Buben RS. Quality of life in patients with atrial fibrillation. *Cardiol. Clin*.1996;14(4):597-606.
- <sup>34</sup> Dorian P, Jung W, Newman D. The impairment of health-related quality of life in patients with intermittent atrial fibrillation: implications for the assessment of investigational therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36(4):1303-1309.

- <sup>35</sup> Heeringa J, van der Kuip DA, Hofman A, Kors JA, van Herpen G, Stricker BH, et al. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *Eur Heart J*. 2006;27(8):949–953.
- <sup>36</sup> 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.e1–19.
- <sup>37</sup> 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.
- <sup>38</sup> Jung W, Lüderitz B. Quality of life in patients with atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*.1998;9(Suppl.8):S177-S186.
- <sup>39</sup> Hurst JW, Morris DC, Alexander RW. The use of the New York Heart Association's classification of cardiovascular disease as part of the patient's complete Problem List. *Clin Cardiol*.1999; 22(6):385-390.
- <sup>40</sup> Dagues N, Nieuwlaat R, Vardas PE, Andresen D, Lévy S, Cobbe S, et al. Gender-related differences in presentation, treatment, and outcome of patients with atrial fibrillation in Europe: a report from the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49(5):572–577.
- <sup>41</sup> Reynolds MR, Lavelle T, Essebag V, Cohen DJ, Zimetbaum P. Influence of age, sex, and atrial fibrillation recurrence on quality of life outcomes in a population of patients with new-onset atrial fibrillation: the Fibrillation Registry Assessing Costs, Therapies, Adverse events and Lifestyle (FRACTAL) study. *Am Heart J*. 2006;152(6):1097–1103.
- <sup>42</sup> Hohnloser SH, Kuck KH, Lilienthal J. Rhythm or rate control in atrial fibrillation-Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation (PIAF): a randomised trial. *Lancet*. 2000;356(9244):1789-1794.
- <sup>43</sup> Hagens VE, Rancho AV, Van Sonderen E, Bosker HA, Kamp O, Tijssen JG, 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.

- <sup>44</sup> Jenkins LS, Brodsky M, Schron E, Chung M, Rocco T Jr, Lader 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.
- <sup>45</sup> Arribas F, Ormaetxe JM, Peinado R, Perulero N, Ramírez P, Badía X. Validation of the AF-QoL, a disease-specific quality of life questionnaire for patients with atrial fibrillation. *Europace.* 2010;12(3):364–370.
- <sup>46</sup> Peinado R, Arribas F, Ormaetxe JM, Badía X. Diferencias en la calidad de vida según el tipo de fibrilación auricular. *Rev Esp Cardiol.* 2010;63(12):1402-1409.
- <sup>47</sup> Thrall G, Lip GY, Carroll D, Lane D. Depression, anxiety, and quality of life in patients with atrial fibrillation. *Chest.* 2007;132(4):1259-1264.
- <sup>48</sup> Kang Y, Bahler R. Health-related quality of life in patients newly diagnosed with atrial fibrillation. *Eur J Cardiovasc Nurs.* 2004;3(1):71-76.
- <sup>49</sup> Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke.* 1991;22(8):983-988.
- <sup>50</sup> Wolf PA, Dawber TR, Thomas EH, Kannel WB. Epidemiologic assessment of chronic atrial fibrillation and risk of stroke: The Framingham Study. *Neurology.* 1978.28(10);973-977.
- <sup>51</sup> Camm A.J, Lip GY, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, y cols. Actualización detallada de las guías de la ESC para el manejo de la fibrilación auricular de 2012. *Rev Esp Cardiol.* 2013;66(1):54.e1-e24.
- <sup>52</sup> Gil Nuñez A. Avances en la prevención de la isquemia cerebral por fibrilación auricular. *Neurología.* 2010;25(7):401-408.
- <sup>53</sup> Cervera A, Amaro S, Obach V, Chamorro A. Prevention of ischemic stroke: antithrombotic therapy in cardiac embolism. *Curr Drug Targets.* 2007;8(7):824-831.
- <sup>54</sup> Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Study. Final results. *Circulation.* 1991;84(2):527-539.
- <sup>55</sup> January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, Cigarroa JE, Cleveland JC Jr, et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation:

executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(21):2246-2280.

<sup>56</sup> 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.

<sup>57</sup> Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Europace*. 2016;18(11):1609-1678.

<sup>58</sup> 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.

<sup>59</sup> Lip GY. Stroke in atrial fibrillation: epidemiology and thromboprophylaxis. *J Thromb Haemost*. 2011;9(Suppl.1):344-351.

<sup>60</sup> Coppens M, Eikelboom JW, Hart RG, Yusuf S, Lip GYH, Dorian P, et al. The CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score identifies those patients with atrial fibrillation and a CHADS<sub>2</sub> score of 1 who are unlikely to benefit from oral anticoagulant therapy. *Eur Heart J*. 2013;34(3):170-176.

<sup>61</sup> Jover E, Roldan V, Gallego P, Hernández-Romero D, Valdés M, Vicente V, et al. Predictive value of the CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score in atrial fibrillation patients at high risk for stroke despite oral anticoagulation. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2012;65(7):627-633.

<sup>62</sup> Olesen JB, Lip GY, Hansen ML, Hansen PR, Tolstrup JS, Lindhardsen J, et al. Validation of risk stratification schemes for predicting stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation: nationwide cohort study. *BMJ*. 2011;342:d124.

<sup>63</sup> Boriani G, Botto GL, Padeletti L, Santini M, Capucci A, Gulizia M, et al. Improving stroke risk stratification using the CHADS<sub>2</sub> and CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc risk scores in patients with paroxysmal atrial fibrillation by continuous arrhythmia burden monitoring. *Stroke*. 2011;42:1768–1770.

- <sup>64</sup> 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.
- <sup>65</sup> Lip GYH, Frison L, Halperin JL, Lane DA. Identifying patients at high risk for stroke despite anticoagulation. A comparison of contemporary stroke risk stratification schemes in an anticoagulated atrial fibrillation cohort. *Stroke.* 2010;41(12):2731-2738.
- <sup>66</sup> Friberg L, Rosenquist 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.
- <sup>67</sup> 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.
- <sup>68</sup> Lip GY, Frison L, Halperin JL, Lane DA. Comparative validation of a novel risk score for predicting bleeding risk in anticoagulated patients with atrial fibrillation: the HAS-BLED (Hypertension, Abnormal Renal/Liver Function, Stroke, Bleeding History or Predisposition, Labile INR, Elderly, Drugs/Alcohol Concomitantly) score. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57(2):173–180.
- <sup>69</sup> Olesen JB, Lip GY, Hansen PR, Lindhardsen J, Ahlehoff O, Andersson C, et al. Bleeding risk in ‘real world’ patients with atrial fibrillation: comparison of two established bleeding prediction schemes in a nationwide cohort. *J Thromb Haemost.* 2011;9(8):1460–1467.
- <sup>70</sup> Gallego P, Roldan V, Torregrosa JM, Galvez J, Valdes M, Vicente V, et al. Relation of the HAS-BLED bleeding risk score to major bleeding, cardiovascular events and mortality in anticoagulated patients with atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2012;5(2):312–318.
- <sup>71</sup> Hirsch J, Fuster V, Ansell J, Halperin JL. American Heart Association / American College of Cardiology. Foundation guide to warfarin therapy. *Circulation.* 2003;107(12):1692-1711.

<sup>72</sup> Navarro JL, Cesar JM, Fernández MA, Fontcuberta J, Reverter JC, Gol-Freixa J. Morbilidad y mortalidad en pacientes con tratamiento anticoagulante oral. *Rev Esp Cardiol*. 2007;60(12):1226-1232.

<sup>73</sup> Ficha técnica de Sintrom® 1mg, 4 mg. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. (Consultado el 17 de enero de 2016). Disponible en: [http://www.aemps.gob.es/cima/dohtml/ft/58994/FichaTecnica\\_58994.html](http://www.aemps.gob.es/cima/dohtml/ft/58994/FichaTecnica_58994.html)

<sup>74</sup> Ficha técnica Aldocumar® 1mg, 3mg, 5mg, 10mg. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. (Consultado el 17 de enero de 2016). Disponible en: [http://www.aemps.gob.es/cima/dohtml/ft/63062/FichaTecnica\\_63062.html](http://www.aemps.gob.es/cima/dohtml/ft/63062/FichaTecnica_63062.html)

<sup>75</sup> Connolly SJ, Pogue J, Eikelboom J, Flaker G, Commerford P, Franzosi MG, 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(20):2029-2037.

<sup>76</sup> ACTIVE Writing Group of the ACTIVE Investigators, Connolly S, Pogue J, Hart R, Pfeffer M, Hohnloser S, et al. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2006;367(9526):1903-1912.

<sup>77</sup> Rose AJ, Hylek EM, Ozonoff A, Ash AS, Reisman JI, Berlowitz DR. Risk-adjusted percent time in therapeutic range as a quality indicator for outpatient oral anticoagulation: results of the Veterans Affairs Study to Improve Anticoagulation (VARIA). *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2011;4(1):22-29.

<sup>78</sup> Ageno W, Gallus AS, Wittkowsky A, Crowther M, Hylek EM, Palareti G, et al. Oral anticoagulant therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(Suppl.2):e44S-88S.

<sup>79</sup> Connolly SJ. Anticoagulation for patients with atrial fibrillation and risk factors for stroke. Warfarin reduces the risk by two thirds, but doctors still aren't prescribing it enough. *BMJ*. 2000;320(7244):1219-1220.



- <sup>80</sup> Hylek EM, Go AS, Chang Y, Jensvold NG, Henault LE, Selby JV, et al. Effect of intensity of oral anticoagulation on stroke severity and mortality in atrial fibrillation. *N Eng J Med*. 2003;349(11):1019-1026.
- <sup>81</sup> Lippi G, Franchini M, Favaloro EJ. Pharmacogenetics of vitamin K antagonists: useful or hype?. *Clin Chem Lab Med*. 2009;47(5):503-515.
- <sup>82</sup> Effect of long-term anticoagulant treatment on mortality and cardiovascular morbidity after myocardial infarction. Anticoagulants in the Secondary Prevention of Events in Coronary Thrombosis (ASPECT) Research Group. *Lancet*. 1994;343(8896):499-503.
- <sup>83</sup> Franke CL, de Jonge J, van Swieten JC, Op de Coul AA, van Gijn J. Intracerebral hematomas during anticoagulant treatment. *Stroke*. 1990;21(5):726-730.
- <sup>84</sup> Petersen P, Boysen G, Godtfredsen J, Andersen ED, Andersen B. Placebo-controlled, randomised trial of warfarin and aspirin for prevention of thromboembolic complications in chronic atrial fibrillation. The Copenhagen AFASAK study. *Lancet*. 1989;1(8631):175-179.
- <sup>85</sup> The Boston Area Anticoagulation Trial for Atrial Fibrillation Investigators. The effect of low-dose warfarin on the risk of stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 1990;323(22):1505-1511.
- <sup>86</sup> Connolly SJ, Laupacis A, Gent M, Roberts RS, Cairns JA, Joyner C. Canadian Atrial Fibrillation Anticoagulation (CAFA) Study. *J Am Coll Cardiol*. 1991;18(2):349-355.
- <sup>87</sup> Ezekowitz MD, Bridgers SL, James KE, Carliner NH, Colling CL, Gornick CC, et al. Warfarin in the prevention of stroke associated with nonrheumatic atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 1992;327(20):1406-1412.
- <sup>88</sup> Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischaemic attack or minor stroke. EAFT (European Atrial Fibrillation Trial) Study Group. *Lancet*. 1993;342(8882):1255-1262.
- <sup>89</sup> 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.

<sup>90</sup> Ficha técnica de Pradaxa<sup>®</sup> 110 y 150 mg. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. (Consultado el 17 de enero de 2016). Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000829/WC500041059.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000829/WC500041059.pdf)

<sup>91</sup> Fichas técnicas de Xarelto<sup>®</sup> 15 mg. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. (Consultado el 17 de enero de 2016). Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000944/WC500057108.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000944/WC500057108.pdf)

<sup>92</sup> Fichas técnicas de Eliquis<sup>®</sup> 2,5 mg. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. (Consultado el 17 de enero de 2016). Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002148/WC500107728.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002148/WC500107728.pdf)

<sup>93</sup> Ficha técnica de Lixiana 15 mg. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. (Consultado el 17 de enero de 2016). Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002629/WC500189045.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002629/WC500189045.pdf)

<sup>94</sup> Mateo J. Nuevos anticoagulantes orales y su papel en la práctica clínica. Rev Esp Cardiol Supl. 2013;13(C):33-41.

<sup>95</sup> Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2009; 361(12):1139–1151.

<sup>96</sup> Martínez-Rubio A, Guillaumet Gasa E, Casanovas Marbà N, Orús F, Guillamón Rorán L. Evidencias clínicas del estudio RE-LY en la prevención de ictus y tromboembolia por fibrilación auricular. Rev Esp Cardiol Supl. 2012;12(B):25-30.

<sup>97</sup> Eikelboom JW, Wallentin L, Connolly SJ, Ezekowitz M, Healey JS, Oldgren J, et al. Risk of bleeding with 2 doses of dabigatran compared with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation: an analysis of the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy (RE-LY) trial. Circulation. 2011;123(21):2363-2372.

<sup>98</sup> Moore TJ, Cohen MR, Mattison DR. Dabigatran, bleeding, and the regulators. BMJ. 2014;349:g4517.

- <sup>99</sup> Dabigatran: potentially harmful. Med Check – TIP 2015;1(2):17-23.
- <sup>100</sup> Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. N Engl J Med. 2011;365(10):883–891.
- <sup>101</sup> Hankey GJ, Patel MR, Stevens SR, Becker RC, Breithardt G, Carolei A, et al; for the ROCKET AF Steering Committee and Investigators. Rivaroxaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: a subgroup analysis of ROCKET AF. Lancet Neurol. 2012;11(4):315-322.
- <sup>102</sup> FDA Draft Briefing Document for the Cardiovascular and Renal Drugs Advisory Committee (CRDAC). The ROCKET AF Trial. September 8th, 2011 (Consultado el 16 de abril de 2016).
- <sup>103</sup> Cohen D. Data on trial of anticoagulant is to be reanalyzed after discovery that investigators used faulty device. BMJ. 2015;351:h6431.
- <sup>104</sup> FDA ROCKET AF Reanalysis Reviews. Disponible en: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm524678.htm> (Consultado el 16 de abril de 2016).
- <sup>105</sup> Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2011;365(11):981-992.
- <sup>106</sup> Seife Ch. Research misconduct identified by the US Food and Drug Administration. Out of Sight, out of mind, out of the peer-reviewed literatura. JAMA Intern Med. 2015;175(4):567-577.
- <sup>107</sup> Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2013;369(22):2093-2104.
- <sup>108</sup> Lawrence J, Hung J. Edoxaban NDA 206316. Statistical Considerations, ENGAGE AF Trial [Internet]. Maryland: U.S. Food and Administration, Cardiovascular and Renal Drugs Advisory Committee. Disponible en: <http://www.fda.gov/downloads/advisorycommittees/committeesmeetingmaterials/drugs/>

[cardiovascularandrenaldrugsadvisorycommittee/ucm421612.pdf](#) (Consultado el 2 de diciembre de 2016).

<sup>109</sup> Lizán L. Cuidado con las comparaciones indirectas: a propósito de los nuevos anticoagulantes orales. *Aten Primaria*. 2013;45(9):448-450.

<sup>110</sup> Moreno Villar A, Nacle López I, Barbero Hernández MJ, Lizán Tudela L. Sobre la equivalencia terapéutica y los nuevos anticoagulantes orales. *Semergen*. 2015;41(7):382-386.

<sup>111</sup> Lip GY, Larsen TB, Skjøth F, Rasmussen LH. Indirect comparisons of new oral anticoagulant drugs for efficacy and safety when used for stroke prevention in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(8):738-746.

<sup>112</sup> González-Rojas N, Giménez E, Fernández MA, Heineger AI, Martínez JL, Villar J, y cols. Preferencias por los tratamientos anticoagulantes orales para la prevención a medio y largo plazo del ictus en la fibrilación auricular no valvular. *Rev Neurol*. 2012;55(1):11-19.

<sup>113</sup> González-Juanatey JR, Álvarez-Sabin J, Lobos JM, Martínez-Rubio A, Reverter JC, Oyagüez I, y cols. Análisis coste-efectividad de dabigatrán para la prevención de ictus y embolia sistémica en fibrilación auricular no valvular en España. *Rev Esp Cardiol*. 2012;65(10):901-910.

<sup>114</sup> Restovic G, Carcedo D, McLeod EJ, Guillermin ALG, Evers T. Cost-effectiveness of rivaroxaban versus acenocumarol in the stroke prevention in patients with non-valvular atrial fibrillation in the Spanish setting. *Value in Health*. 2012;15:A375.

<sup>115</sup> Barón Esquivias G, Escolar Albaladejo G, Luis Zamorano J, Betegón Nicolás L, Canal Fontcuberta C, De Salas-Cansado M, y cols. Análisis coste-efectividad de apixabán frente a acenocumarol en la prevención del ictus en pacientes con fibrilación auricular no valvular en España. *Rev Esp Cardiol*. 2015;68(8):680-690.

<sup>116</sup> Miller JD, Ye X, Lenhart GM, Farr AM, Tran OV, Kwong WJ, et al. Cost-effectiveness of edoxaban versus rivaroxaban for stroke prevention in patients with nonvalvular atrial fibrillation (NVAf) in the US. *Clinicoecon Outcomes Res*. 2016;8:215-226.

<sup>117</sup> Informe de posicionamiento terapéutico UT/V1/26062012. Criterios y recomendaciones generales para el uso de nuevos anticoagulantes orales en la prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Septiembre 2012. Disponible en: <http://svadcf.es/documentos/noticias/general/pdf/6317.pdf> (Consultado el 21 de octubre de 2013).

<sup>118</sup> Informe de posicionamiento terapéutico UT/V2/18122012. Criterios y recomendaciones generales para el uso de nuevos anticoagulantes orales en la prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Diciembre 2012. Disponible en: [https://www.aemps.gob.es/va/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/criterios-anticoagulantes-orales\\_UT\\_V2\\_18122012.pdf](https://www.aemps.gob.es/va/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/criterios-anticoagulantes-orales_UT_V2_18122012.pdf) (Consultado el 21 de octubre de 2013).

<sup>119</sup> Informe de posicionamiento terapéutico UT/V3/06062013. Criterios y recomendaciones generales para el uso de nuevos anticoagulantes orales (NACO) en la prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Junio 2013. Disponible en: <http://www.anticoagulacion-oral.es/html/downloads/infointeres/IPT.pdf> (Consultado el 21 de octubre de 2013).

<sup>120</sup> Informe de Posicionamiento Terapéutico UT\_ACOD/V5/21112016. Criterios y recomendaciones generales para el uso de los anticoagulantes orales directos (ACOD) en la prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Noviembre 2016. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/criterios-anticoagulantes-orales.pdf> (Consultado el 2 de diciembre de 2016).

<sup>121</sup> Fang MC, Stafford RS, Ruskin JN, Singer DE. National trends in antiarrhythmic and antithrombotic medication use in atrial fibrillation. Arch Intern Med. 2004;164(1):55-60.

- <sup>122</sup> Blanch P, Freixa R, Ibernón M, Delso J, Salas E, Sobrepera JL, y cols. Utilización de anticoagulantes orales en pacientes con fibrilación auricular al alta hospitalaria en el año 2000. *Rev Esp Cardiol*. 2003;56(11):1057-1063.
- <sup>123</sup> Bertomeu Martínez V, Morillas Blasco PJ, González-Juanatey JR, Alegría Ezquerria E, García Acuña JM, González Maqueda I, y cols. Empleo de fármacos antitrombóticos en pacientes hipertensos con fibrilación auricular crónica. Estudio CARDIOTENS 99. *Med Clin (Barc)*. 2002;118(9):327-331.
- <sup>124</sup> Vázquez Ruiz de Castroviejo E, Martín Rubio A, Pousibet Sanfeliu H, Lozano Cabezas C, Guzmán Herrera M, Tarabini Castellani A, y cols. Utilización del tratamiento anticoagulante en los pacientes con fibrilación auricular no reumática. *Rev Esp Cardiol*. 2000;53:200-204.
- <sup>125</sup> Friberg L, Hammar N, Ringh M, Pettersson H, Rosenqvist M. Stroke prophylaxis in atrial fibrillation: who gets it and who does not? Report from the Stockholm Cohort-study on Atrial Fibrillation (SCAF-study). *Eur Heart J*. 2006; 27(16):1954-1964.
- <sup>126</sup> Wan Y, Heneghan C, Perera R, Roberts N, Hollowell J, Glasziou P, et al. Anticoagulation control and prediction of adverse events in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2008;1(2):84-91.
- <sup>127</sup> Van Spall HG, Wallentin L, Yusuf S, Eikelboom JW, Nieuwlaat R, Yang S, et al. Variation in warfarin dose adjustment practice is responsible for differences in the quality of anticoagulation control between centers and countries: an analysis of patients receiving warfarin in the randomized evaluation of long-term anticoagulation therapy (RE-LY) trial. *Circulation*. 2012;126(19):2309-2316.
- <sup>128</sup> Baker WL, Cios DA, Sander SD, Coleman CI. Meta-analysis to assess the quality of warfarin control in atrial fibrillation patients in the United States. *J Manag Care Pharm*. 2009;15(3):244-252.
- <sup>129</sup> Labrador García MS, Merino Segovia R, Jiménez Domínguez C, García Salvador Y, Segura Frago A, Hernández Lanchas C. Prevalencia de fibrilación auricular en mayores de 65 años de una zona de salud. *Aten Primaria*. 2001;28(10):648-651.
- <sup>130</sup> Notas Metodológicas. Censos de población. Glosario. INE [www.ine.es](http://www.ine.es) (Consultado el 13 de febrero de 2015).

- <sup>131</sup> Iriarte JA, De Gandarias JM. Antiagregantes plaquetarios. En: Iriarte JA, Prada O, editores. Tratamiento anticoagulante oral. Madrid: Sociedad Española de Cardiología.1992;423-435 y 439-449.
- <sup>132</sup> Holbrook AM, Wells PS, Crowther NR. Pharmacokinetics and drug interactions with warfarin. En: Poller L, Hirsh J, editors. Oral anticoagulants.Londres: Arnold, 1997;3:30-48.
- <sup>133</sup> Cairns JA, Connolly S, McMurry S, Stephenson M, Talajic M, and the CCS Atrial Fibrillation Guidelines Committee. Canadian Cardiovascular Society atrial fibrillation guidelines 2010: prevention of stroke and systemic thromboembolism in atrial fibrillation and flutter. Can J Cardiol. 2011;27(1):74-90.
- <sup>134</sup> Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. J Chronic Dis.1987;40(5):373-383.
- <sup>135</sup> Martín Martínez MA, Carmona Alférez R, Escortell Mayor E, Rico Blázquez M, Sarría Santamera A. Factores asociados a reingresos hospitalarios en pacientes de edad avanzada. Aten Primaria. 2011;43(3):117-124.
- <sup>136</sup> Haynes RB,Taylor DW, Sackett DL. Compliance in health care. Baltimore:Johns Hopkins University Press;1979.
- <sup>137</sup> Jara Zozaya A, Miralles Xamena J, Carandell Jäger E. Guía de recomendaciones para la atención de los pacientes polimedicados. (GRAPP)[Internet]; Palma: Servei de Salut de les Illes Balears; 2010. Disponible en: [www.elcomprimido.com/.../pdf/GUIA%20POLIMEDICADOS\\_cast.pdf](http://www.elcomprimido.com/.../pdf/GUIA%20POLIMEDICADOS_cast.pdf) (Consultado el 17 de julio de 2015).
- <sup>138</sup> Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal. Disponible en: <https://www.boe.es/buscar/doc.php?id=BOE-A-1999-23750>. (Consultado el 21 de octubre de 2013).
- <sup>139</sup> Romera Fernández I, De Dios del Valle R, García de Francisco A, González Rubio Y, Lenza Alonso C, Salinero Fort MA. Adecuación de la profilaxis tromboembólica en pacientes con fibrilación auricular crónica en 3 centros de atención primaria. Aten Primaria 2004;33(4):188-192.

- <sup>140</sup> Carrillo Ramírez L, Fernández López MI, Sarmiento Gallego M, García Nadal MD, Pérez Fernández JM, Serrano Navarro A. Tratamiento antitrombótico en pacientes con fibrilación auricular: estudio descriptivo en Atención Primaria. *Medifam* 2003;13(4):270-276.
- <sup>141</sup> Kirchhof P, Ammentorp B, Darius H, De Caterina R, Le Heuzey JY, Schilling RJ, et al. Management of atrial fibrillation in seven European countries after the publication of the 2010 ESC Guidelines on atrial fibrillation: primary results of the PREvention of thromboembolic events--European Registry in Atrial Fibrillation (PREFER in AF). *Europace*. 2014;16(1):6-14.
- <sup>142</sup> Giménez-García E, Clua-Espuny JL, Bosch-Príncipe R, López-Pablo C, Lechuga-Durán I, Gallofré-López M, y cols. El circuito asistencial de la fibrilación auricular en pacientes ambulatorios: estudio observacional Audit fibrilación auricular en el Baix Ebre. *Aten Primaria*. 2014;46(2):58-67.
- <sup>143</sup> Lobos-Bejarano JM, del Castillo-Rodríguez JC, Mena-González A, Alemán-Sánchez JJ, Cabrera de León A, Barón-Esquivias G, y cols. Características de los pacientes y abordaje terapéutico de la fibrilación auricular en atención primaria en España: Estudio FIATE. *Med Clin (Barc)*. 2013;141(7):279-286.
- <sup>144</sup> Rodríguez-Mañero M, Cordero A, Bertomeu-González V, Moreno-Arribas J, Bertomeu-Martínez V, Mazón P, y cols. Impacto de los nuevos criterios para el tratamiento anticoagulante de la fibrilación auricular. *Rev Esp Cardiol*. 2011;64(8):649-653.
- <sup>145</sup> Ogilvie IM, Newton N, Welner SA, Cowell W, Lip GY. Underuse of oral anticoagulants in atrial fibrillation: a systematic review. *Am J Med*. 2010;123(7):638-645.
- <sup>146</sup> Protheroe J, Fahey T, Montgomery AA, Peters TJ. The impact of patients' preferences on the treatment of atrial fibrillation: observational study of patient based decision analysis. *BMJ*. 2000;320(7246):1380-1384.
- <sup>147</sup> De Andrés-Nogales F, Oyagüez I, Betegón-Nicolás L, Canal-Fontcuberta C, Soto-Álvarez J. Situación del tratamiento anticoagulante oral en pacientes con fibrilación auricular no valvular en España. Estudio REACT-AF. *Rev Clín Esp*. 2015;215(2):73-82.



- <sup>148</sup> Stafford RS, Singer DE. Recent national patterns of warfarin use in atrial fibrillation. *Circulation*. 1998;97(13):1231-1233.
- <sup>149</sup> Bungard TJ, Ghali WA, Teo KK, McAlister FA, Tsuyuki RT. Why Do patients with atrial fibrillation not receive warfarin? *Arch Intern Med*. 2000;160(1):41-46.
- <sup>150</sup> Callejas JL, Ortego N, Díaz-Chamorro A, Troncoso E. Utilización de anticoagulación en pacientes con fibrilación auricular crónica no valvular. *Med Clin (Barc)*.1999;113(17):679.
- <sup>151</sup> Go AS, Hylek EM, Borowsky LH, Phillips KA, Selby JV, Singer DE. Warfarin use among ambulatory patients with nonvalvular atrial fibrillation: the anticoagulation and risk factors in atrial fibrillation (ATRIA) study. *Ann Intern Med*.1999;131(12):927-934.
- <sup>152</sup> Whittle J, Wickenheiser L, Venditti LN. Is warfarin underused in the treatment of elderly persons with atrial fibrillation? *Arch Intern Med*. 1997;157(4):441–445.
- <sup>153</sup> Carrillo Ramírez L, Fernández López MI, Sarmiento Gallego M, García Nadal MD, Pérez Fernández JM, Serrano Navarro A. Tratamiento antitrombótico en pacientes con fibrilación auricular: estudio descriptivo en Atención Primaria. *Medifam*. 2003;13(4):270-276.
- <sup>154</sup> Atrial Fibrillation Investigators. Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation. Analysis of pooled data from five randomized controlled trials. *Arch Intern Med*. 1994;154(13):1449-1457.
- <sup>155</sup> Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Warfarin versus aspirin for prevention of thromboembolism in atrial fibrillation: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation II Study. *Lancet*.1994;343(8899):687-691.
- <sup>156</sup> Cinza-Sanjurjo S, Rey-Aldana D, Gestal-Pereira E, Calvo-Gómez C. Evaluación del grado de anticoagulación de pacientes con fibrilación auricular en el ámbito de atención primaria de Galicia. Estudio ANFAGAL. *Rev Esp Cardiol*. 2015;68(9):753-760.
- <sup>157</sup> Barrios V, Escobar C, Prieto L, Osorio G, Polo J, Lobos JM, y cols. Control de la anticoagulación en pacientes con fibrilación auricular no valvular asistidos en atención primaria en España. Estudio PAULA. *Rev Esp Cardiol*. 2015;68(9):769-776.

- <sup>158</sup> Alonso Roca R, Figueroa Guerrero CA, Mainar de Paz V, Arribas Garcia MP, Sánchez Perruca L, Rodríguez Barrientos R, y cols. Grado de control del tratamiento anticoagulante oral en los centros de Atención Primaria de la Comunidad de Madrid: estudio CHRONOS-TAO. *Med Clin* 2015;145(5):192-197.
- <sup>159</sup> Anguita-Sánchez M, Bertomeu Martínez V y Cequier Fillat A, en representación de los investigadores del estudio CALIFA. Calidad de la anticoagulación con antagonistas de la vitamina K en España: prevalencia de mal control y factores asociados. *Rev Esp Cardiol*. 2015;68(9):761-768.
- <sup>160</sup> Gestal-Pereira E, Cinza-Sanjurjo S, Rey-Aldana D. Análisis de la tendencia temporal en el mal control de los pacientes anticoagulados en una cohorte de pacientes de atención primaria. *Semergen*. 2016;42(2):81-87.
- <sup>161</sup> Anguita-Sánchez M, Marco-Vera P, Alonso-Moreno FJ, Arribas-Ynsaurriaga F, Gállego-Culleré J, Honorato-Pérez J, y cols. Percepción de los médicos sobre los factores que influyen en la elección de un dicumarínico o de un nuevo anticoagulante oral en pacientes con fibrilación auricular no valvular. *Aten Primaria*. 2016;48(8):527-534.
- <sup>162</sup> Apostolakis S, Sullivan R, Olshansky B, Lip GY. Factors affecting quality of anticoagulation control among patients with atrial fibrillation on warfarin. The SAME-TT<sub>2</sub>R<sub>2</sub> score. *Chest*. 2013;144(5):1555-1563.
- <sup>163</sup> Gallego P, Roldán V, Marín F, Gálvez J, Valdés M, Vicente V, et al. SAME-TT<sub>2</sub>R<sub>2</sub> score, time in therapeutic range, and outcomes in anticoagulated patients with atrial fibrillation. *Am J Med*. 2014;127(11):1083-1088.
- <sup>164</sup> Abumuaileq RR, Abu-Assi E, Raposeiras-Roubin S, López-López A, Redondo-Diéguez A, Álvarez-Iglesias D, et al. Evaluation of SAME-TT<sub>2</sub>R<sub>2</sub> risk score for predicting the quality of anticoagulation control in a real-world cohort of patients with non-valvular atrial fibrillation on vitamin-K antagonists. *Europace*. 2015;17(5):711-717.
- <sup>165</sup> Roldán V, Cancio S, Gálvez J, Valdés M, Vicente V, Marín F, et al. The SAME-TT<sub>2</sub>R<sub>2</sub> score predicts poor anticoagulation control in AF patients: a prospective “real-world” inception cohort study. *Am J Med*. 2015;128(11):1237-1243.

<sup>166</sup> Roldán I, Marín F, en representación del Grupo de Trombosis Cardiovascular de la Sociedad Española de Cardiología y el Comité elaborador de la propuesta. En el camino de un mejor uso de los anticoagulantes en la fibrilación auricular no valvular. Propuesta de modificación del posicionamiento terapéutico UT/V4/23122013. Rev Esp Cardiol. 2016;69(6):551–553.

<sup>167</sup> Gallagher AM, Setakis E, Plumb JM, Clemens A, van Staa TP. Risks of stroke and mortality associated with suboptimal anticoagulation in atrial fibrillation patients. Thromb Haemost. 2011;106(5):968-977.

<sup>168</sup> González-Juanatey JR. Propuesta de modificación de posicionamiento terapéutico para uso de NACO. Comunicado oficial. Sociedad Española de Cardiología. Disponible en: <http://secardiologia.es/institucional/comunicados/comunicados-oficiales/6541-propuesta-de-modificacion-de-posicionamiento-terapeutico-para-uso-de-naco> (Consultado el 21 de julio de 2015).

<sup>169</sup> Alania EM, Vázquez E, García-García F, Fajardo A, Caravaca P, Adamuz C. Tiempo en rango terapéutico de los pacientes que siguen tratamiento con derivados cumarínicos en la práctica clínica diaria. Cardiacore. 2013;48(4):158-161.

<sup>170</sup> Clua Espuny JL, Dalmau Llorca MR, Aguilar Martín C y Grupo de Trabajo. Características del tratamiento anticoagulante oral en la fibrilación auricular crónica de alto riesgo. Aten Primaria. 2004;34(8):414-419.

<sup>171</sup> Armero Simarro JM, Romero Cebrián MA, Ayuso Raya MC, Arias Alaminos M, Pérez López N, Escobar Rabadán F. Variabilidad en los controles de la terapia anticoagulante oral entre atención primaria y hospital en Albacete (2009). Rev Esp Salud Pública. 2011;85(3): 267-273.

<sup>172</sup> Wallentin L; Yusuf S, Ezekowitz MD, Alings M, Flather M, Franzosi MG, et al. RE-LY investigators. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin at different levels of international normalised ratio control for stroke prevention in atrial fibrillation: an analysis of the RE-LY trial. Lancet. 2010;376(9745):975-983.

<sup>173</sup> Amouyel P, Mismetti P, Langkilde LK, Jasso-Mosqueda G, Nelander K, Lamarque H. INR variability in atrial fibrillation: a risk model for cerebrovascular events. Eur J Intern Med. 2009;20(1):63-69.

<sup>174</sup> Morgan CL, McEwan P, Tukiendorf A, Robinson PA, Clemens A, Plumb JM. Warfarin treatment in patients with atrial fibrillation: observing outcomes associated with varying levels of INR control. *Thromb Res.* 2009;124(1):37-41.

<sup>175</sup> II Jornada de Buenas Prácticas Clínicas en la Prescripción y Visado de Nuevos Anticoagulantes Orales 2014. Disponible en: [http://www.imeval.org/pdf/Resumen\\_mesa\\_anticoagulantes.pdf](http://www.imeval.org/pdf/Resumen_mesa_anticoagulantes.pdf) (Consultado el 29 de octubre de 2015).

<sup>176</sup> Segú Tolda JL. Acceso a los anticoagulantes de acción directa en España. *Rev Esp Cardiol. Supl.* 2016;16(A):55-59.

<sup>177</sup> Posicionamiento sectorial en relación al acceso a los nuevos anticoagulantes orales y a su equidad territorial. Federación Española de Asociaciones de Anticoagulados. Enero 2014. Disponible en: <http://www.anticoagulados.es/posicionamiento-sectorial-en-relacion-al-acceso-a-los-nuevos-anticoagulantes-oraless-y-a-su-equidad-territorial/>

<sup>178</sup> Rincon LM, Darius H, De Caterina R, Kirchhof P, Le Heuzey JY, Schilling RJ, et al. Trends in antithrombotic management of atrial fibrillation after the last update of ESC guidelines: follow-up data from the PREFER in AF registry. *European Heart Journal.* 2014;35(suppl 1):1113.

<sup>179</sup> Hernández Madrid A, Potpara TS, Dagres N, Chen J, Larsen TB, Estner H, et al. Differences in attitude, education, and knowledge about oral anticoagulation therapy among patients with atrial fibrillation in Europe: result of a self-assessment patient survey conducted by the European Heart Rhythm Association. *Europace.* 2016;18(3):463-467.

<sup>180</sup> Lobos Bejarano JM, Polo García J, Vargas Ortega D. El médico de familia ante las barreras en la prescripción de los nuevos anticoagulantes orales: heterogeneidad, inequidad y confusión. Posicionamiento de las Sociedades Científicas de Atención Primaria en España. *Semergen.* 2014;40(1):1-3.

<sup>181</sup> Resolución de 21 de diciembre de 2011 de la Secretaria Autonómica de la Agencia Valenciana de Salud sobre prescripción y visado de inspección sanitaria previo a la dispensación en oficina de farmacia de dabigatrán etexilato. Disponible en:

<http://www.san.gva.es/web/dgfps/normativa-e-instrucciones>. (Consultado el 28 de agosto de 2016).

<sup>182</sup> Resolución de 21 de septiembre de 2012 de la Secretaria Autonómica para la Agencia Valenciana de Salud sobre prescripción y visado de inspección sanitaria previo a la dispensación en oficina de farmacia de rivaroxabán, apixabán y dronedarona, y modificaciones de la Resolución del 21 de diciembre de 2011 sobre dabigatrán etexilato. Disponible en: <http://www.san.gva.es/web/dgfps/normativa-e-instrucciones>. (Consultado el 28 de agosto de 2016).

<sup>183</sup> Resolución de 28 de diciembre de 2012 del Secretario Autonómico para la Agencia Valenciana de Salud sobre prescripción y visado de inspección sanitaria previo a la dispensación en oficina de farmacia de rivaroxabán, apixabán y dronedarona, y modificaciones de la Resolución del 21 de diciembre de 2011 sobre dabigatrán etexilato. Disponible en: <http://www.san.gva.es/web/dgfps/normativa-e-instrucciones>. (Consultado el 28 de agosto de 2016).

<sup>184</sup> Resolución de 1 de agosto de 2013 del Secretario Autonómico de la Agencia Valenciana de Salud sobre prescripción y visado de inspección sanitaria previo a la dispensación en oficina de farmacia de dabigatrán, rivaroxabán, apixabán y dronedarona. Disponible en: <http://www.san.gva.es/web/dgfps/normativa-e-instrucciones>. (Consultado el 28 de agosto de 2016).

<sup>185</sup> Resolución de 8 de julio de 2014 del Secretario Autonómico de Sanidad sobre prescripción y visado de inspección sanitaria previo a la dispensación en oficina de farmacia de dabigatrán, rivaroxabán, apixabán y dronedarona. Disponible en: <http://www.san.gva.es/web/dgfps/normativa-e-instrucciones>. (Consultado el 28 de agosto de 2016).

<sup>186</sup> Erviti López J. Incertidumbres sobre los nuevos anticoagulantes orales en fibrilación auricular. Irregularidades y lagunas en su autorización. Boletín de Información Farmacoterapéutica de Navarra. 2016;24(1). Disponible en: [http://www.navarra.es/NR/rdonlyres/D349D6A3-335D-4E2B-B640-F09C3D1D457/350056/Bit\\_v24n1.pdf](http://www.navarra.es/NR/rdonlyres/D349D6A3-335D-4E2B-B640-F09C3D1D457/350056/Bit_v24n1.pdf) (Consultado el 8 de junio de 2016).

<sup>187</sup> Pollack CV, Reilly PA, Eikelboom J, Glund S, Bréame P, Bernstein RA, et al. Idarucizumab for dabigatran reversal. *N Engl J Med*. 2015;373(6):511-520.

<sup>188</sup> Informe de posicionamiento terapéutico de idarucizumab (Praxbind<sup>®</sup>) como antídoto específico para revertir el efecto anicoagulante de dabigatrán en situaciones de urgencia. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/eu/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-idarucizumab-Praxbind-anticoagulantes-orales.pdf> (Consultado el 2 de diciembre de 2016).

<sup>189</sup> Siegal DM, Curnutte JT, Connolly SJ, Lu G, Conley PB, Wiens BL, et al. Andexanet alfa for the reversal of factor Xa inhibitor activity. *N Engl J Med*. 2015;373(25):2413-2424.

<sup>190</sup> Feinberg WM, Blackshear JL, Laupacis A, Kronmal R, Hart RG. Prevalence, age, distribution, and gender of patients with atrial fibrillation. Analysis and implications. *Arch Intern Med*. 1995;155(5):469-473.

<sup>191</sup> Furberg CD, Psaty BM, Manolio TA, Gardin JM, Smith VE, Rautaharju PM, for the CHS Collaborative Research Group. Prevalence of atrial fibrillation in elderly subjects (the Cardiovascular Health Study). *Am J Cardiol*. 1994;74(3):236-241.

<sup>192</sup> Padrón Municipal de Habitantes 2014 Comunidad Valenciana. Disponible en: [http://www.ive.es/ivepegv/portal\\_file\\_c.php?nodourl=padron/UC/2014/ultimascifras.htm](http://www.ive.es/ivepegv/portal_file_c.php?nodourl=padron/UC/2014/ultimascifras.htm) (Consultado el 19 de septiembre de 2015).

<sup>193</sup> Barrios Alonso V, De la Figuera von Wichmann M, Coca Payeras A. Prevención de la fibrilación auricular en el paciente hipertenso. *Med Clin (Barc)*. 2007;128(4):148-154.

<sup>194</sup> Dilla T, Valladares A, Lizán L, Sacristán JA. Adherencia y persistencia terapéutica: causas, consecuencias y estrategias de mejora. *Aten Primaria*. 2009;41(6):342-348.

<sup>195</sup> Rodríguez Chamorro MA, García-Jiménez E, Amariles P, Rodríguez Chamorro A, Faus MJ. Revisión de tests de medición del cumplimiento terapéutico utilizados en la práctica clínica. *Aten Primaria*. 2008;40(8):413-417.

<sup>196</sup> Baena-Díez JM, Gómez Fernández C, Vilató García M, Vázquez Lazo EJ, Olivia Byram A, Vidal Solsona M. Registro del historial farmacoterapéutico de la historia

clínica informatizada en pacientes con hipertensión arterial: un nuevo instrumento para valorar la adherencia terapéutica. *Aten Primaria*. 2011;43(7):336-342.

<sup>197</sup> López Simarro F, Brotons C, Moral I, Cols-Sagarra C, Selva A, Aguado-Jodar A, Miravet-Jiménez S. Inercia y cumplimiento terapéutico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en atención primaria. *Med Clin*. 2012;138(9):377-384.

<sup>198</sup> Oller-Canet S, Lacasta-Tintorer D, Castro Rodríguez JI, García-Lecina R, Flamarich-Zampalo D, Font-Canal T, y cols. ¿Toman los pacientes deprimidos el tratamiento prescrito? Estudio descriptivo sobre el cumplimiento del tratamiento antidepressivo. *Actas Esp Psiquiatr*. 2011;39(5):288-293.

<sup>199</sup> Precioso Costa FJ, Larré Muñoz MJ, Navarro Ros FM, Silvero YA, Garrido Sepúlveda L, Llisterri Caro JL. Grado de control y cumplimiento terapéutico de la anticoagulación con acenocumarol en Atención Primaria. *Semergen*. 2016;42(6):363-369.

<sup>200</sup> Ugalde Fernández N, Lerena Rivas MJ, Sainz Suberviola ML, Redín Areta MD. Estudio de la adherencia al tratamiento anticoagulante oral: comparación entre atención primaria y atención especializada. Universidad Pública de Navarra. Disponible en: [http://www.inicionet.es/posters/ficheros/posters/poster\\_187.pdf](http://www.inicionet.es/posters/ficheros/posters/poster_187.pdf) (Consultado el 11 de agosto de 2016).

<sup>201</sup> Codina C, Martínez M, Tuset M, Del Cacho E, Martín MT, Miró JM, y cols. Comparación de tres métodos de cálculo de adherencia en pacientes con tratamiento antirretroviral. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2002;20(10):484-490.

<sup>202</sup> Arrojo Arias E, Mora Navarro G, Abón Santos A, Araujo Luis MS, Capdevila Gallego C, Gutiérrez Torres MJ. Tratamiento anticoagulante oral en pacientes con fibrilación auricular no valvular. *Aten Primaria*. 2002;30(5):284-289.

<sup>203</sup> Red Centinela de la Comunidad Valenciana. Disponible en: [http://www.sp.san.gva.es/DgspPortal/docs/bolcen14\\_13.pdf](http://www.sp.san.gva.es/DgspPortal/docs/bolcen14_13.pdf) (Consultado el 7 de mayo de 2016).

<sup>204</sup> Análisis de la Gestión y Observatorio Regional de la Anticoagulación: estudio AGORA. *fml*.2014;18 Supl 1:24p. Disponible en:

[http://www.revistafml.es/upload/ficheros/noticias/201404/18supl1\\_jornada\\_anticoagula\\_cin.pdf](http://www.revistafml.es/upload/ficheros/noticias/201404/18supl1_jornada_anticoagula_cin.pdf) (Consultado el 14 de julio de 2016).

<sup>205</sup> FEASAN. Análisis del perfil sociosanitario del paciente anticoagulado en España. Abril 2013. Disponible en: <http://www.anticoagulados.info/upload/20130619111410.pdf>

(Consultado el 10 de marzo de 2015).

<sup>206</sup> Palacio Lapuente F, Hernández Galindo M, Amezcua Goñi C, Lapuente Heppe I, Sola Saravia C. La gestión del proceso de fibrilación auricular: un abordaje integral. Rev Calid Asist. 2013;28(1):19-27.

<sup>207</sup> Phillips LS, Branch WT, Cook CB, Doyle JP, El-Kebbi IM, Gallina DL, et al. Clinical Inertia. Ann Intern Med. 2001;135(9):825-834.

<sup>208</sup> Indicadores de calidad y seguridad para la atención a pacientes con tratamiento anticoagulante oral. Sociedad Andaluza de Calidad Asistencial 2012. Disponible en: [http://www.sadeca.es/opencms75/export/sites/sadeca/galerias/descargas/Indicadores\\_de\\_calidad\\_y\\_seguridad\\_TAO.pdf](http://www.sadeca.es/opencms75/export/sites/sadeca/galerias/descargas/Indicadores_de_calidad_y_seguridad_TAO.pdf) (Consultado el 7 de marzo de 2016).