

# Anticoagulación oral en la fibrilación auricular no valvular: ¿son efectivas y seguras las recomendaciones científicas en la práctica clínica diaria?

Martín Ruiz-Ortiz, Elías Romo-Peñas, Manuel Franco-Zapata, Dolores Mesa-Rubio, Manuel Anguita-Sánchez, Mónica Delgado-Ortega, Juan C. Castillo-Domínguez, Amador López-Granados y José M. Arizón del Prado

Servicio de Cardiología. Hospital Reina Sofía. Córdoba. España.

**Introducción y objetivos.** Estudiar la efectividad y la seguridad de un protocolo prospectivo de anticoagulación en la fibrilación auricular no valvular, basado en las recomendaciones de las sociedades científicas, en pacientes no seleccionados de la práctica clínica diaria.

**Métodos.** Todos los pacientes consecutivos con fibrilación auricular permanente atendidos del 1 de febrero de 2000 al 1 de febrero de 2002 en 2 consultas ambulatorias de cardiología fueron incluidos en un protocolo de anticoagulación basado en las guías de la Sociedad Española de Cardiología y del American College of Cardiology/American Heart Association/European Society of Cardiology, y seguidos prospectivamente para eventos mayores (muerte, ictus, accidente isquémico transitorio, embolias periféricas o hemorragia severa) por grupo de tratamiento.

**Resultados.** Se incluyó en el estudio a un total de 624 pacientes. Los pacientes anticoagulados ( $n = 425$ ; 68%) presentaron una mayor frecuencia de hipertensión, diabetes y embolia previa, así como un mayor número de factores de riesgo cardioembólicos ( $p < 0,001$ ). El 93% de los pacientes no anticoagulados recibió antiagregantes (el 92%, aspirina). Tras un seguimiento (mediana) de 21 meses, las probabilidades de eventos embólicos (el 0,81 frente al 14,04%;  $p < 0,001$ ) y de mortalidad (el 3,27 frente al 6,42%;  $p = 0,003$ ) fueron menores en los pacientes anticoagulados, sin una diferencia significativa en la probabilidad de sangrado severo (el 2,75 frente al 2,93%;  $p = 0,96$ ). Los resultados fueron consistentes tras ajustar por edad, sexo y embolias previas.

**Conclusiones.** La anticoagulación oral en la fibrilación auricular no valvular siguiendo las recomendaciones de las sociedades científicas es efectiva y segura en la práctica clínica diaria.

**Palabras clave:** Fibrilación auricular. Anticoagulantes. Prevención. Accidente cerebrovascular.

Este trabajo ha recibido una Beca de Investigación de la Fundación Mapfre Medicina.

Correspondencia: Dr. M. Ruiz Ortiz.  
Huerta del Recuero, 1, portal 7, 3.º, 2. 14011 Córdoba. España.  
Correo electrónico: mruor@supercable.es

Recibido el 15 de noviembre de 2005.  
Aceptado para su publicación el 15 de marzo de 2006.

## Oral Anticoagulation for Nonvalvular Atrial Fibrillation: Are Scientific Recommendations Effective and Safe in Daily Clinical Practice?

**Introduction and objectives.** To study the efficacy and safety of an oral anticoagulation protocol for the treatment of nonvalvular atrial fibrillation, based on scientific associations' recommendations, in unselected patients seen in daily clinical practice.

**Methods.** The study included all consecutive patients with permanent nonvalvular atrial fibrillation who attended two outpatient cardiology clinics between February 1, 2000 and February 1, 2002. They were treated according to an anticoagulation protocol based on Spanish Society of Cardiology and American College of Cardiology/American Heart Association/European Society of Cardiology guidelines. Patients were followed up prospectively for major events, such as death, stroke, transient ischemic attack, peripheral embolism and severe hemorrhage, which were recorded by treatment group.

**Results.** A total of 624 patients were included in the study. Those receiving anticoagulation therapy ( $n=425$ ; 68%) more frequently had hypertension, diabetes and previous embolism as well as a greater number of cardioembolic risk factors ( $P<.001$ ). Overall, 93% of non-anticoagulated patients received platelet aggregation inhibitors (92% received aspirin). After a median follow-up of 21 months, the probability of an embolic event was lower in anticoagulated patients (0.81% vs 14.04%;  $P<.001$ ), as was all-cause mortality (3.27% vs 6.42%;  $P=.003$ ). However, there was no significant difference in the probability of severe bleeding (2.75% vs 2.93%;  $P=.96$ ). Results were unchanged after adjustment for age, sex, and previous embolic events.

**Conclusions.** Oral anticoagulation therapy for nonvalvular atrial fibrillation implemented according to scientific associations' recommendations is effective and safe in daily clinical practice.

**Key words:** Atrial fibrillation. Anticoagulants. Prevention. Stroke.

Full English text available from: [www.revespcardiol.org](http://www.revespcardiol.org)

## ABREVIATURAS

AIT: accidente isquémico transitorio.

FANV: fibrilación auricular no valvular.

INR: *international normalised ratio*.

## INTRODUCCIÓN

Las guías del American College of Cardiology/American Heart Association/European Society of Cardiology<sup>1</sup> y de la Sociedad Española de Cardiología<sup>2,3</sup> claramente recomiendan la anticoagulación oral en pacientes con fibrilación auricular no valvular (FANV), alto riesgo de complicaciones embólicas y ausencia de contraindicaciones para esta terapia. Sin embargo, esta terapia es aún frecuentemente infrautilizada<sup>4-12</sup>. Una posible razón es el temor de los médicos a que la anticoagulación pudiera no ser tan efectiva y segura en la práctica clínica diaria como en los ensayos clínicos, donde los pacientes están muy seleccionados y los controles son óptimos. Los estudios observacionales de pacientes no seleccionados con FANV en los que se examina la efectividad de este tratamiento en la práctica clínica diaria son escasos<sup>13-16</sup> y aunque la mayoría de ellos<sup>13-15</sup> sugieren que esta terapia es tan efectiva en el «mundo real» como en los ensayos, otro estudio concluye que la efectividad de la anticoagulación en esta situación podría ser menor que la eficacia descrita en los ensayos clínicos<sup>16</sup>.

Con estos antecedentes, planeamos un estudio prospectivo para evaluar la efectividad y la seguridad del tratamiento anticoagulante, utilizado de acuerdo con las recomendaciones de las sociedades científicas, en la reducción de la tasa de complicaciones tromboembólicas en una población de pacientes no seleccionados con FANV. Nuestro grupo ha descrito previamente la utilidad de un protocolo de tratamiento en la consulta ambulatoria para incrementar la prescripción de anticoagulantes en esta población<sup>17</sup> y ha publicado los resultados de seguimiento en el subgrupo de pacientes  $\geq 75$  años<sup>18</sup>. En el presente artículo se describen los hallazgos finales observados en la serie completa.

## MÉTODOS

### Criterios de inclusión de pacientes

Se incluyó en el estudio a todos los pacientes consecutivos con FANV permanente revisados del 1 de febrero de 2000 al 1 de febrero de 2002 en 2 consultas de cardiología situadas en centros periféricos de especialidades dependientes de un hospital universitario. Los pacientes fueron referidos por la atención primaria, los servicios de urgencias o la hospitalización de cardiología y medicina interna. En cada paciente se valoró la posibilidad de cardioversión farmacológica o

eléctrica y se excluyó a todos aquellos en que finalmente se consiguió la reversión a ritmo sinusal. Los pacientes con aleteo también fueron excluidos.

### Protocolo de estudio

Nuestros protocolos de estudio y de profilaxis tromboembólica<sup>17</sup> fueron establecidos por consenso entre los investigadores tras revisar las guías de la Sociedad Española de Cardiología para el tratamiento antitrombótico<sup>2</sup> publicadas antes del diseño del proyecto y la evidencia científica disponible en el momento. Durante el estudio se publicaron las guías del American College of Cardiology/American Heart Association/European Society of Cardiology sobre fibrilación auricular<sup>1</sup> y las guías de la Sociedad Española de Cardiología para arritmias cardíacas<sup>3</sup>. Tras revisar atentamente ambos documentos, el protocolo no se modificó, pues consideramos que era coherente con los principios básicos de las 3 recomendaciones.

En todos los pacientes se realizó un estudio completo, con historia clínica, exploración física, análisis de sangre (que incluía hematemetría, glucosa, urea, creatinina, sodio, potasio, enzimas hepáticas, hormonas tiroideas y estudio de coagulación), electrocardiograma y radiografía de tórax. Además, se realizó un ecocardiograma en todos los pacientes en los que se sospechó una cardiopatía estructural y siempre que la decisión de anticoagular dependiera del resultado de éste.

Se consideraron los siguientes factores de riesgo cardioembólico: edad avanzada ( $\geq 75$  años), hipertensión arterial, diabetes mellitus, evento cardioembólico previo, historia de cardiopatía isquémica o de insuficiencia cardíaca, dilatación auricular izquierda (diámetro anteroposterior  $\geq 50$  mm) y disfunción ventricular izquierda (fracción de eyección  $\leq 0,45$ ).

Se definieron como contraindicaciones absolutas para la anticoagulación las hemorragias severas recientes, la hipertensión arterial severa mal controlada, la enfermedad digestiva con alto riesgo de sangrado, el probable incumplimiento terapéutico, la anemia severa no filiada, la alta probabilidad de traumatismos frecuentes y la negativa del enfermo. Se consideró probable el incumplimiento terapéutico si en el paciente concurrían algunos de los siguientes factores: incumplimiento terapéutico persistente en el pasado, analfabetismo, déficits visuales o cognitivos serios con carencia de soporte familiar o social adecuado, etc. Se registraron prospectivamente todos los factores de riesgo y las contraindicaciones absolutas para la anticoagulación.

### Protocolo de profilaxis tromboembólica

A los pacientes sin factores de riesgo cardioembólico o con contraindicación absoluta para la anticoagulación se les indicó tratamiento con aspirina u otros an-

tiagregantes, o bien ningún tratamiento antitrombótico, a juicio del médico responsable. A los pacientes sin contraindicación absoluta para la anticoagulación y con 2 o más factores de riesgo se les ofreció tratamiento anticoagulante. Se dedicó tiempo suficiente a explicar las ventajas del tratamiento con vistas a evitar las negativas por información incompleta o inadecuada. En los que, sin tener contraindicación absoluta, sólo presentaron un factor de riesgo, la decisión se dejó a criterio del cardiólogo responsable. Finalmente, se registró el tratamiento empleado en cada paciente y se establecieron 2 claros grupos de estudio: los pacientes anticoagulados, por un lado, frente a todo el resto de la serie, por otro (recibieran o no antiagregación).

### Tratamiento anticoagulante y controles

Los pacientes asignados para recibir anticoagulación fueron derivados al servicio de hematología del hospital. La inmensa mayoría de ellos recibió acenocumarol y sólo una minoría, warfarina. Las extracciones sanguíneas para determinar la INR (*international normalised ratio*) fueron realizadas en el hospital o en los centros de salud de los pacientes y las muestras fueron enviadas al servicio de hematología, donde los resultados fueron evaluados por hematólogos expertos que desconocían la realización del estudio. En general, la INR objetivo fue entre 2 y 3, más cercano a 2 en los pacientes cuyo único factor de riesgo era la edad avanzada, y más próximo a 3 en los que tenían un evento embólico previo o varios factores de riesgo. La INR obtenida, junto con el plan de tratamiento, era recogida por los pacientes en el servicio de hematología o enviada por fax al centro de salud correspondiente en el mismo día.

### Seguimiento

Los pacientes fueron seguidos con revisiones anuales y se registró la aparición de eventos mayores: ictus, accidente isquémico transitorio (AIT), embolia periférica, hemorragia severa o muerte por todas las causas. Para el diagnóstico de ictus o AIT se exigió un déficit neurológico agudo de más o menos de 24 h de duración, respectivamente, que no fuera explicado por otras etiologías (p. ej., hemorragia, traumatismo, infección, etc.) y que fuera confirmado por un neurólogo. El diagnóstico de embolia periférica fue definido como la presencia de una clínica compatible y un émbolo identificado por ecografía vascular, examen intraoperatorio o hallazgos anatomopatológicos, confirmado siempre por un cirujano vascular. Se consideraron hemorragias severas las que requirieron transfusión o ingreso hospitalario. Al final del estudio, los pacientes perdidos durante el seguimiento fueron buscados activamente por correo o entrevista telefónica con ellos o sus médicos de atención primaria.

### Análisis estadístico

Todos los datos basales y de seguimiento se introdujeron en una base de datos creada en el programa SPSS versión 8.0 (SPSS Inc. Chicago, Illinois, Estados Unidos). Los datos cuantitativos se presentan como la media  $\pm$  desviación estándar (DE) o mediana y rango intercuartílico (datos paramétricos y no paramétricos, respectivamente). Los parámetros cualitativos se expresan en porcentajes. La comparación entre subgrupos se realizó con el test de la t de Student para variables cuantitativas paramétricas, con el test de la U de Mann-Whitney para variables cuantitativas no paramétricas, y con el test de la  $\chi^2$  para variables cualitativas; se utilizó el test exacto de Fisher cuando fue preciso. Las probabilidades de eventos embólicos, mortalidad, hemorragias severas y supervivencia libre de eventos para cada grupo de tratamiento fueron estimadas en la mediana de seguimiento con el método actuarial de Kaplan-Meier, y se empleó el test de rangos logarítmicos para las comparaciones entre subgrupos. Se calcularon también las probabilidades de estos eventos ajustadas por edad, sexo y embolias previas mediante un modelo generado con análisis de Cox. Asimismo, presentamos las tasas brutas por 100 pacientes-años de cada uno de los eventos analizados. Los factores independientes predictores de eventos embólicos, supervivencia o sangrado severo se identificaron con el método de los riesgos proporcionales de Cox, en una regresión por pasos hacia atrás, en el que se incluyeron como covariables la edad, el sexo, la hipertensión, la diabetes, un evento embólico previo, la cardiopatía isquémica, la insuficiencia cardíaca, la dilatación auricular izquierda, la disfunción ventricular izquierda, el número de factores de riesgo cardioembólicos y el tratamiento anticoagulante. Se seleccionaron estas variables tras una revisión de la bibliografía y se intentó no excluir ninguna variable conocida que pudiera tener importancia pronóstica. Los resultados son presentados como *hazard ratio* (HR) con los correspondientes intervalos de confianza del 95% (IC del 95%). Los valores de  $p < 0,05$  se consideraron significativos. Para el análisis estadístico de los datos se utilizó el paquete informático SPSS.

## RESULTADOS

### Características generales y síntomas

Del 1 de febrero de 2000 al 1 de febrero de 2002 se incluyó a 624 pacientes, con una edad media de  $73 \pm 8$  años y un 43% de varones. El 50% tenía entre 70 y 79 años, el 25% entre 60 y 69 años, el 20%  $\geq 80$  años y el 5%  $< 60$  años. Un 73% de pacientes estaba asintomático, el 23% presentaba disnea; el 2%, palpitaciones y el 2%, angina de pecho.

## Factores de riesgo cardioembólico y contraindicaciones para la anticoagulación

La FANV se asoció con más frecuencia con hipertensión arterial (60%) y, en segundo lugar, con la ausencia de cardiopatía estructural (23%), seguida por la cardiopatía isquémica (8%), la miocardiopatía (7%) y otras cardiopatías (2%). Los factores de riesgo más frecuentes fueron la hipertensión arterial, seguida de la edad avanzada y la diabetes (tabla 1). No presentaron factores de riesgo 48 pacientes (8%), 154 pacientes (25%) tenían un factor de riesgo; 241 pacientes (38%), 2 factores; 118 pacientes (19%), 3 factores, y 63 pacientes (10%), 4 o más factores de riesgo. Por tanto, 576 pacientes (92%) presentaron uno o más factores de riesgo cardioembólico. De éstos, 115 (20%) tenían al menos una contraindicación absoluta para la anticoagulación (tabla 2), la más frecuente, el alto riesgo de incumplimiento terapéutico significativo.

### Porcentaje de anticoagulación

De los 461 pacientes con uno o más factores de riesgo y sin contraindicación para la anticoagulación, han sido anticoagulados finalmente 425 pacientes (el 92% de este grupo, el 68% del total de la serie). No recibieron anticoagulación 199 pacientes: 115 por contraindicaciones, 48 por ausencia de factores de riesgo cardio-

embólico y 36 por decisión del cardiólogo responsable, la mayoría con un solo factor de riesgo cardioembólico (32/36; 89%).

### Características generales por grupo de tratamiento

Los pacientes anticoagulados presentaron mayor frecuencia de hipertensión (el 75 frente al 53%;  $p < 0,001$ ), diabetes (el 28 frente al 15%;  $p = 0,001$ ), embolia previa (el 19 frente al 5%;  $p < 0,001$ ) y cardiopatía isquémica (el 11 frente al 4%;  $p = 0,003$ ), así como un mayor número de factores de riesgo cardioembólico ( $2,2 \pm 1,1$  frente a  $1,6 \pm 1,2$ ;  $p < 0,001$ ) y una menor frecuencia de FANV sin cardiopatía estructural ni hipertensión (el 15 frente al 40%;  $p < 0,001$ ), si bien su edad media fue menor ( $72 \pm 7$  frente a  $75 \pm 9$  años;  $p < 0,001$ ). No hubo diferencias significativas entre ambos grupos en la frecuencia de varones, insuficiencia cardíaca, dilatación auricular izquierda o disfunción ventricular izquierda. Los pacientes no anticoagulados fueron antiagregados en el 93% de los casos, el 92% con aspirina.

### Eventos durante el seguimiento

Tras una mediana de seguimiento de 21 meses (rango intercuartílico, 10-33 meses), se han obtenido datos en 593 pacientes (95%), 407 anticoagulados (729 pacientes-años) y 186 no anticoagulados (293 pacientes-años). A pesar de un perfil cardioembólico más desfavorable, las probabilidades de eventos embólicos (AIT, ictus o embolia periférica) y de muerte, estimadas en la mediana de seguimiento, fueron menores en los pacientes anticoagulados, sin diferencias significativas en la probabilidad de hemorragias severas (tabla 3). Los resultados fueron consistentes tras ajustar por la edad, el sexo y los eventos embólicos previos mediante un modelo de riesgos proporcionales de Cox (tabla 3). La mayoría de los eventos en los pacientes no anticoagulados fueron AIT o ictus no fatal, aunque la tasa de ictus mortal fue también mayor en este grupo (tabla 4). Las INR en el momento del ingreso de los 6 pacientes anticoagulados con eventos embólicos se encontraban entre 1,7 y 2,7. La mayoría de los sangrados severos no mortales fueron de origen gastrointestinal en ambos grupos (9/14; 64%), pero se produjeron 2 hemorragias intracraneales no mortales en pacientes anticoagulados. Ocurrieron 2 sangrados mortales: una hemorragia digestiva en un paciente anticoagulado y una hemorragia cerebral en un paciente no anticoagulado que tampoco recibió antiagregantes y que había tenido un sangrado intracraneal previo. La INR media en el momento de la admisión de los 10 pacientes anticoagulados con hemorragia severa fue de  $4,4 \pm 2,1$  (rango, 2,7-8,8). La mayoría de las muertes debidas a otras causas en am-

**TABLA 1. Frecuencia de factores de riesgo cardioembólico en nuestros pacientes**

Factores de riesgo cardioembólico	Pacientes, n (%)
Hipertensión	424 (68)
Edad $\geq 75$ años	279 (45)
Diabetes mellitus	150 (24)
Dilatación auricular	137 (22)
Insuficiencia cardíaca	87 (14)
Evento cardioembólico previo	85 (14)
Disfunción ventricular izquierda	56 (9)
Cardiopatía isquémica	50 (8)

**TABLA 2. Contraindicaciones para anticoagulación en nuestra serie**

Contraindicación	Pacientes, n (%)
Alta probabilidad de incumplimiento terapéutico	54 (47)
Negativa del paciente	27 (23)
Enfermedad gastrointestinal con alto riesgo de sangrado severo	8 (7)
Hipertensión severa descontrolada	7 (6)
Sangrado severo reciente	7 (6)
Alta probabilidad de traumatismos frecuentes y/o severos	6 (5)
Anemia severa	6 (5)
Total	115

**TABLA 3. Probabilidades de eventos mayores en la mediana de seguimiento, por grupo de tratamiento**

	No ajustadas	p	Ajustadas	p
Eventos embólicos <sup>a</sup>				
Pacientes anticoagulados	0,81%	< 0,0001	0,57%	< 0,0001
Pacientes no anticoagulados	14,04%		16,68%	
Mortalidad por todas las causas				
Pacientes anticoagulados	3,27%	0,0058	2,49%	0,03
Pacientes no anticoagulados	6,42%		4,31%	
Hemorragia severa				
Pacientes anticoagulados	2,75%	0,96	1,68%	0,92
Pacientes no anticoagulados	2,93%		1,66%	

Eventos embólicos: ictus, accidente isquémico transitorio, embolia periférica.

**TABLA 4. Eventos durante el seguimiento, por grupo de tratamiento**

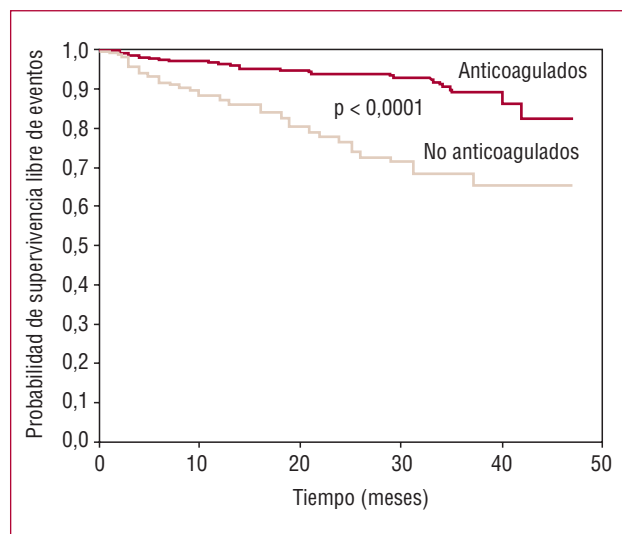
	Pacientes anticoagulados (729 pacientes-años) n (%)*	Pacientes no anticoagulados (293 pacientes-años) n (%)
Accidente isquémico transitorio	2 (0,27)	9 (3,07)
Ictus no mortal	3 (0,41)	8 (2,73)
Ictus mortal	1 (0,14)	3 (1,02)
Embolia periférica	0 (0)	1 (0,34)
Total eventos embólicos	6 (0,82)	21 (7,16)
Hemorragia severa no mortal	9 (1,23)	3 (1,02)
Hemorragia severa mortal	1 (0,14)	1 (0,34)
Muerte por otras causas	13 (1,78)	13 (4,44)

\*Los porcentajes están expresados como tasas brutas por 100 pacientes-años.

Los grupos fueron por enfermedad cardiovascular (8/26; 31%) o neoplasias (6/26; 23%). La supervivencia libre de embolia o hemorragia severa fue significativamente mejor en los pacientes anticoagulados (fig. 1).

### Factores independientes predictores de eventos

En el análisis multivariable, el tratamiento anticoagulante (HR = 0,07; IC del 95%, 0,03-0,19;  $p < 0,0001$ ) y la embolia previa (HR = 5,63; IC del 95%, 2,19-14,50;  $p = 0,0003$ ) fueron factores independientes predictores de eventos embólicos. Estos 2 factores y la edad predijeron de forma independiente la mortalidad (HR = 0,42; IC del 95%, 0,20-0,92;  $p = 0,03$  para la anticoagulación; HR = 2,59; IC del 95%, 1,10-6,10;  $p = 0,03$  para la embolia previa, y HR = 1,10; IC del 95%, 1,04-1,15;  $p = 0,0006$  para la edad). El sexo varón (HR = 6,26; IC del 95%, 1,70-23,05;  $p = 0,006$ ) y la edad (*odds ratio* [OR] = 1,09; IC del 95%, 1,01-1,18;  $p = 0,04$ ) fueron factores independientes predictores de hemorragias severas.



**Fig. 1.** Probabilidad de supervivencia libre de embolia o hemorragia severa por grupo de tratamiento.

### DISCUSIÓN

La efectividad de la anticoagulación oral en la FANV en la práctica clínica diaria ha sido objeto de algunos estudios previos. Abdelhafiz et al<sup>15</sup> siguieron a 402 pacientes durante 19 meses en una clínica de anticoagulación con similares tasas de ictus, hemorragia severa y control de anticoagulación que los ensayos clínicos. Su estudio no incluyó a pacientes no anticoagulados. Aronow et al<sup>13</sup> comunicaron el seguimiento a 3 años de 350 pacientes con una edad media de 83 años, anticoagulados en un 40% y con una significativa reducción en la incidencia de ictus cardioembólicos (el 34 frente al 64%;  $p < 0,0001$ ), sin un incremento en la tasa de hemorragias severas. Go et al<sup>14</sup> describieron una reducción del 43% (el 51% tras ajustar por factores de confusión) en el riesgo de ictus y embolia periférica (1,16 frente a 2,03 por 100 pacientes-años) en una amplia serie (> 11.000 pacientes) seleccionada y seguida por medio de varias bases de datos en un sistema integrado de salud en California del norte, con un

seguimiento medio de 2,2 años y un 55% de los pacientes anticoagulados. Sin embargo, en un estudio poblacional de diseño similar (> 5.000 pacientes) realizado en Dinamarca, con el 27% de los pacientes anticoagulados, Frost et al<sup>16</sup> observaron que la efectividad de la anticoagulación oral en la práctica clínica diaria podía ser menor que la eficacia descrita en los ensayos clínicos. Nuestro estudio es, frente a los mencionados con anterioridad, la más amplia cohorte observacional de pacientes con FANV seguida en un solo centro para eventos mayores en relación con el uso de anticoagulantes. No hay, hasta donde conocemos, estudios similares en nuestro país y nuestro trabajo apoya la tesis de que la anticoagulación oral es efectiva y segura en pacientes no seleccionados con FANV de la práctica clínica diaria. Aunque los pacientes anticoagulados tenían un perfil cardioembólico peor, las tasas de embolias y mortalidad fueron significativamente menores que las de los pacientes no anticoagulados, sin un incremento significativo en la tasa de hemorragias. Estos resultados permanecieron consistentes tras ajustar por edad, sexo y embolia previa.

En nuestra serie sorprenden los resultados tan extremos obtenidos por la anticoagulación. Sin embargo, en un análisis «por tratamiento efectivamente administrado» en un metaanálisis de 6 ensayos aleatorizados<sup>19</sup>, la reducción del riesgo relativo de eventos embólicos fue de más del 80%, lo cual no es muy diferente de lo obtenido en nuestro estudio.

En nuestro estudio hemos observado una tasa bruta de eventos embólicos de 7,16 por 100 pacientes-año en pacientes no anticoagulados (tabla 4). El grupo placebo del metaanálisis de Atrial Fibrillation Investigators<sup>20</sup> presentó una tasa de eventos embólicos (ictus, AIT o embolia) de 6,3 por 100 pacientes-año. Se trata de una población seleccionada que comprende a pacientes incluidos en 5 ensayos clínicos, con una frecuencia de factores de riesgo cardioembólicos menor que nuestra serie (un 20% de pacientes con edad > 75 años, un 46% con hipertensión, un 15% con diabetes y un 6% con embolia cerebral previa). Esta incidencia fue del 64% a los 3 años en el estudio de Aronow et al<sup>13</sup>, quizá explicada por la mayor edad de estos pacientes, así como la elevada frecuencia de ictus previo (44%). Sorprende la baja incidencia observada por Go et al<sup>14</sup> (sólo 2,03 por 100 pacientes-años en pacientes no anticoagulados), que podría explicarse por una menor frecuencia de factores de riesgo cardioembólico (un 48,6% de pacientes hipertensos, un 15,1% de diabéticos y un 4,2% con embolia cerebral previa) y por motivos metodológicos (no consideran los AIT dentro de los eventos embólicos, la recogida de eventos se realizó mediante el examen de bases de datos, registros de mortalidad, pero no mediante un seguimiento de los pacientes en la consulta, etc.) Nuestra población presenta, pues, un riesgo embólico intermedio con respecto a los estudios mencionados.

En nuestro trabajo, consideramos como factor de riesgo cardioembólico la edad  $\geq 75$  años. La edad es un factor de riesgo continuo, es decir, a mayor edad, mayor riesgo<sup>20</sup>, y hay discrepancias en el punto de corte para considerarla factor de riesgo embólico en las recomendaciones de las sociedades científicas<sup>1-3</sup>. Tras analizar estas recomendaciones, se decidió el límite de 75 años para considerarlo factor de riesgo por consenso del grupo investigador.

Una proporción significativa de nuestros pacientes (n = 199, 32%) no recibió tratamiento anticoagulante, la mayoría (n = 115) por la presencia de contraindicaciones, principalmente una probabilidad alta de incumplimiento terapéutico significativo (47%). Una posible explicación es que nuestra población tenía una proporción elevada de personas ancianas que vivían solas o tenían déficits visuales o cognitivos que hacían difícil el cumplimiento con la terapia anticoagulante. Además, muchos pacientes pertenecían a un área socioeconómicamente deprimida. En estos casos, antes de rechazar el tratamiento anticoagulante se realizó una búsqueda de soporte de parte de familiares o servicios sociales o sanitarios, y en algunos pacientes se decidió finalmente que el tratamiento anticoagulante era imprudente. El incumplimiento terapéutico es un factor predictor de excesiva anticoagulación en pacientes ambulatorios con cardiopatía y aumenta el riesgo de sangrado<sup>21</sup>. Sin embargo, la tasa del 20% de pacientes con contraindicaciones se puede comparar favorablemente con el 34% de pacientes considerados inadecuados para la anticoagulación en el European Atrial Fibrillation Trial<sup>22</sup>. Otros 48 pacientes no presentaron factores de riesgo cardioembólico y, finalmente, 36 pacientes no fueron anticoagulados bajo el criterio del médico responsable, la mayoría de los cuales sólo tenían un factor de riesgo. Aunque las guías de la Sociedad Española de Cardiología<sup>1,3</sup> recomiendan la anticoagulación en este subgrupo de pacientes, otras recomendaciones de sociedades científicas, como las guías del American College of Cardiology/American Heart Association/European Society of Cardiology<sup>2</sup> reconocen discrepancias en la necesidad de este tratamiento en el grupo clasificado como de «riesgo intermedio», que está formado por los pacientes con sólo uno de los factores de riesgo siguientes: edad 65-75 años, diabetes, cardiopatía isquémica e hipertensión. Los pacientes con un solo factor de riesgo son los que presentan menor riesgo embólico de todos los que tienen algún factor de riesgo<sup>2</sup> y, por tanto, los que menos beneficio absoluto y relativo obtienen de la anticoagulación. Así pues, es en ellos en los que el juicio clínico ejerce un papel más importante a la hora de valorar el peso de posibles contraindicaciones menores y de las preferencias del paciente, que no llegarían a contraindicar la anticoagulación en caso de tener un riesgo mayor.

El estudio realizado presenta algunas limitaciones. En primer lugar, es imposible evitar cierta subjetividad

a la hora de evaluar las contraindicaciones, especialmente el mal cumplimiento terapéutico esperado; ésta es una circunstancia bien difícil de valorar y es la primera contraindicación en la población estudiada. Por otro lado, hay un porcentaje pequeño de pacientes, con indicación de anticoagulación y sin contraindicación absoluta, que no se han anticoagulado. Aunque la mayoría sólo tenía un factor de riesgo cardioembólico y su necesidad de anticoagulación podía ser discutible, ciertamente algunos casos pueden representar lo que aún nos queda por mejorar para alcanzar una prescripción óptima de anticoagulación en estos pacientes. En tercer lugar, no disponemos de las cifras de INR de toda la población, dato que hubiera resultado muy interesante a la hora de juzgar las tasas de eventos obtenidas. Finalmente, los resultados del seguimiento deben considerarse como provenientes de un estudio observacional de cohortes, sujeto a varios posibles sesgos, aunque los datos obtenidos son coherentes con la evidencia derivada de los ensayos clínicos y con otros estudios observacionales<sup>13,14</sup>.

Tres nuevas aproximaciones a la profilaxis tromboembólica en la FANV han mostrado resultados prometedores recientemente: el inhibidor de la trombina ximelagrán<sup>23</sup>, la terapia combinada de anticoagulantes y antiagregantes plaquetarios<sup>24</sup>, y la combinación de antiagregantes<sup>25</sup> (aspirina y clopidogrel). Hasta que estas terapias potenciales hayan sido más completamente evaluadas y lleguen a estar firmemente establecidas, el mejor camino para reducir los eventos embólicos en pacientes con FANV continuará siendo el uso juicioso de la anticoagulación oral siguiendo las recomendaciones de las sociedades científicas.

## CONCLUSIONES

A pesar de las limitaciones, creemos que este trabajo contribuye a confirmar que la anticoagulación oral, intentando seguir las recomendaciones de las sociedades científicas y con los controles reales que un servicio de hematología de nuestro país puede ofrecer, es efectiva y segura para la prevención de complicaciones tromboembólicas en los pacientes con FANV de la práctica clínica habitual.

## AGRADECIMIENTOS

Queremos agradecer el trabajo paciente e imprescindible de las enfermeras Mercedes Ortiz Funes e Inmaculada Muñoz Álamo, sin las cuales este trabajo no hubiera sido posible.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Fuster V, Rydén LE, Asinger RW, Cannom DS, Crijns HJ, Prys-towsky EN, et al. ACC/AHA/ESC Guidelines for the management of patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2001;22:1852-923.

2. Heras M, Fernández A, Gómez JA, Iriarte JA, Lidón RM. Guías de actuación clínica de la Sociedad Española de Cardiología. Recomendaciones para el uso del tratamiento antitrombótico en cardiología. *Rev Esp Cardiol*. 1999;52:801-20.
3. Almendral J, Marín E, Medina O, Peinado R, Pérez L, Ruiz R, et al. Guías de práctica clínica de la Sociedad Española de Cardiología en arritmias cardíacas. *Rev Esp Cardiol*. 2001;54:307-67.
4. Vázquez Ruiz de Castroviejo E, Martín Rubio A, Pousibet Sanfeliu H, Lozano Cabezas C, Guzmán Herrera M, Tarabini Castellani A, et al. Utilización del tratamiento anticoagulante en los pacientes con fibrilación auricular no reumática. *Rev Esp Cardiol*. 2000;53:200-4.
5. Filippi A, Bettoncelli G, Zaninelli. Detected atrial fibrillation in north Italy: rates, calculated stroke risk and proportion of patients receiving thrombo-prophylaxis. *Fam Pract*. 2000;17:337-9.
6. Cohen N, Almozni-Sarafian D, Alon I, Gorelik O, Koopfer M, Chachashvily S, et al. Warfarin for stroke prevention still underused in atrial fibrillation: patterns of omission. *Stroke*. 2000;31:1217-22.
7. Leckey RG, Aguilar E, Phillips SJ. Atrial fibrillation and the use of warfarin in patients admitted to an acute stroke unit. *Can J Cardiol*. 2000;16:481-5.
8. 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;131:927-34.
9. Mead GE, Wardlaw JM, Lewis SC, McDowall M, Dennis MS. The influence of randomized trials on the use of anticoagulants for atrial fibrillation. *Age Ageing*. 1999;28:441-6.
10. Deplanque D, Corea F, Arquizán C, Parnetti L, Mas JL, Gallai V, et al. Stroke and atrial fibrillation: is stroke prevention treatment appropriate beforehand? SAFE I Study Investigators. *Heart*. 1999;82:563-9.
11. Blanch P, Freixa R, Ibernón M, Delso J, Salas E, Sobrepera JL, et al. Utilización de anticoagulantes orales en pacientes con fibrilación auricular al alta hospitalaria en el año 2000. *Rev Esp Cardiol*. 2003;56:1057-63.
12. Fang MC, Stafford RS, Ruskin JN, Singer DE. National trends in antiarrhythmic and antithrombotic medication use in atrial fibrillation. *Arch Intern Med*. 2004;164:55-60.
13. Aronow WS, Ahn C, Kronzon I, Gutstein H. Effect of warfarin versus aspirin on the incidence of new thromboembolic stroke in older persons with chronic atrial fibrillation and abnormal and normal left ventricular ejection fraction. *Am J Cardiol*. 2000;85:1033-5.
14. Go AS, Hylek EM, Chang Y, Phillips KA, Henault LE, Capra AM, et al. Anticoagulation therapy for stroke prevention in atrial fibrillation: how well do randomized trials translate into clinical practice? *JAMA*. 2003;290:2685-92.
15. Abdelhafiz AH, Wheeldon NM. Results of an open-label, prospective study of anticoagulant therapy for atrial fibrillation in an outpatient anticoagulation clinic. *Clin Ther*. 2004;26:1470-8.
16. Frost L, Johnsen SP, Pedersen L, Toft E, Husted S, Sorensen HT. Atrial fibrillation or flutter and stroke: a Danish population-based study of the effectiveness of oral anticoagulation in clinical practice. *J Intern Med*. 2002;252:64-9.
17. Ruiz Ortiz M, Romo Penas E, Franco Zapata MF, Mesa Rubio D, Anguita Sánchez M, López Granados A, et al. Un protocolo prospectivo permite incrementar la utilización de anticoagulación oral en pacientes con fibrilación auricular crónica no valvular. *Rev Esp Cardiol*. 2003;56:971-7.
18. Ruiz Ortiz M, Romo Peñas E, Franco Zapata MF, Mesa Rubio D, Anguita Sanchez M, López Granados A, et al. Oral anticoagulation in patients aged 75 years or older with chronic non-valvular atrial fibrillation: effectiveness and safety in daily clinical practice. *Heart*. 2005;91:1225-6.
19. Hart RG, Halperin JL. Atrial fibrillation and thromboembolism: a decade of progress in stroke prevention. *Ann Intern Med*. 1999;131:688-95.

20. Atrial Fibrillation Investigators. Risk factors for stroke and efficiency of antithrombotic therapy in atrial fibrillation, analysis of pooled later from five randomized controlled trials. *Arch Intern Med.* 1994;154:1449-57.
21. Freixa R, Blanch P, Ibernón M, Padró J, Delso J, Sobrepera JL, et al. Identificación de factores responsables de anticoagulación oral excesiva en pacientes ambulatorios con cardiopatía. *Rev Esp Cardiol.* 2003;56:65-72.
22. European Atrial Fibrillation Trial Study Group. Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischemic attack or minor stroke. *Lancet.* 1993;342:1255-62.
23. Olsson SB. Executive Steering Committee on behalf of the SPORTIF III Investigators. Stroke prevention with the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation (SPORTIF III): randomised controlled trial. *Lancet.* 2003;362:1691-8.
24. Pérez-Gómez F, Alegría E, Berjon J, Iriarte JA, Zumalde J, Salvador A, et al. NASPEAF Investigators. Comparative effects of antiplatelet, anticoagulant, or combined therapy in patients with valvular and nonvalvular atrial fibrillation: a randomized multicenter study. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44:1557-66.
25. Lorenzoni R, Lazzarini G, Cocci F, De Caterina RL. Short-term prevention of thromboembolic complications in patients with atrial fibrillation with aspirin plus clopidogrel: the Clopidogrel-Aspirin Atrial Fibrillation (CLAAF) pilot study. *Am Heart J.* 2004;148:6.