



Grado en Medicina

Trabajo Fin de Grado

Valoración de la actitud clínica en función del INR del paciente anticoagulado

**Clinical practice assessment in anticoagulated patients
according to the INR**

**Autor: Andrés Astur Treceño García
Directora: Dra. Marta Martín Millán**

Santander, junio 2017

- 1. Resumen**
- 2. Introducción**
 - 2.1. Epidemiología**
 - 2.2. Historia**
 - 2.3. Fisiopatología**
 - 2.4. Electrocardiografía**
 - 2.5. Diagnóstico**
 - 2.6. Clasificación**
 - 2.7. Comorbilidades de la FA y prevención**
 - 2.8. Tratamiento anticoagulante**
 - 2.8.1. Antagonistas de la vitamina K**
 - 2.8.2. Anticoagulantes de Acción Directa**
- 3. Objetivos del estudio**
- 4. Material y métodos**
- 5. Resultados y discusión**
- 6. Conclusión**
- 7. Bibliografía**
- 8. Agradecimientos**

1. Resumen

La **fibrilación auricular** (FA) es la arritmia cardiaca más frecuente tras las extrasístoles y se considera la primera causa de embolismo arterial de origen cardiaco. El objetivo con este trabajo consiste en analizar algunos datos epidemiológicos de la FA, rango de INR y tratamientos utilizados en un hospital de tercer nivel mediante un estudio descriptivo que analizó retrospectivamente un total de 141 pacientes gracias a las historias clínicas de los pacientes que ingresaron en el mes de diciembre de 2015.

La media de edad resultó estar entre los 71 y 86 años. El 51,8% de los pacientes con FA no estaban anticoagulados. Un 36,9% estaban anticoagulados con acenocumarol. De los pacientes que no estaban anticoagulados (73), al 41% se le dio de alta con tratamiento anticoagulante. De los 45 pacientes con INR disponible el 60% de ellos estaban en rango. Medicina Interna y Cardiología son los servicios donde más ingresos ha habido.

De acuerdo con los datos obtenidos podemos concluir que el tratamiento preventivo de embolismo arterial en nuestro medio es aún deficiente y que existe una infrutilización de los anticoagulantes directos. Necesitamos continuar el estudio para esclarecer las posibles razones que justifiquen este hallazgo.

The atrial fibrillation (AF) is the most frequent cardiac arrhythmia after extrasystoles and it's considered first cause of arterial embolism with cardiac origin. The goal with this work consists in analyze several epidemiologic information of the AF, INR rank and treatments used at a third-grade hospital through a descriptive study that retrospectively analyzed 141 patients thanks to the clinical histories of those patients who were hospitalized in December 2015.

The average of age was between the 71 and 86 years old. The 51,8% of patients with AF were not anticoagulated. 36.9% were anticoagulated with acenocumarol. Patients that were not anticoagulated (73), 41% were discharged with an anticoagulant. From the 45 patients with an available INR rank, 60% of them were in rank. Internal Medicine and Cardiology were the services where more patients were hospitalized.

According to the information we got, we can conclude that the preventive treatment of arterial embolism in our environment is still insufficient and it exists an underemployment of direct oral anticoagulants. We need to continue this study to solve of the possible reasons that justify this found.

2. Introducción

2.1 Epidemiología

Nos encontramos ante un problema de salud de índole mundial, con una prevalencia e incidencia crecientes. Sumeet et al realizaron una revisión de distintos estudios publicados entre los años 1980 y 2010, y determinaron que en el año 2010 el número de personas que padecían FA era de 33,5 millones de personas: 20,9 millones de hombres (IC 95%, 19,5-22,2 millones) y 12,6 millones de mujeres (IC 95%, 12,0-13,7 millones)¹.

Se estima que hacia 2030 en Europa la cifra de personas que desarrollarán FA será de 14 a 17 millones de personas.

La **incidencia** es del 60,7 por 100000 personas y año en hombres, mientras que en mujeres es del 43,8. Se calcula que para 2030 en Europa la incidencia estará comprendida entre 120000 y 215000 casos por año. En cuanto a la **prevalencia** está se ha ido incrementando desde 1990 hasta 2010, encontrando a esta fecha 596,2 casos por 100000 habitantes en hombres y 373,1 casos por 100000 habitantes en mujeres.

El incremento de la prevalencia se ve modificado por varios factores como el sexo, la raza, la geografía o la edad:

- **Edad:** infrecuente en niños y adolescentes; cuando está presente en estos suele ser debido a una enfermedad de la estructura cardiaca. Adultos jóvenes tienen poco riesgo de FA.
- **Sexo:** la prevalencia es mayor en hombres que en mujeres en todos los grupos de edad.
- **Raza:** en un estudio que compara el riesgo entre blancos, negros, hispanos y asiáticos², con una muestra inicial de 14 millones de personas, siendo mayor en la raza blanca frente al resto.
- **Geografía:** en un estudio, se ha visto que la prevalencia es mayor en América del Norte frente a Japón y Corea del Sur, donde están los niveles más bajos.

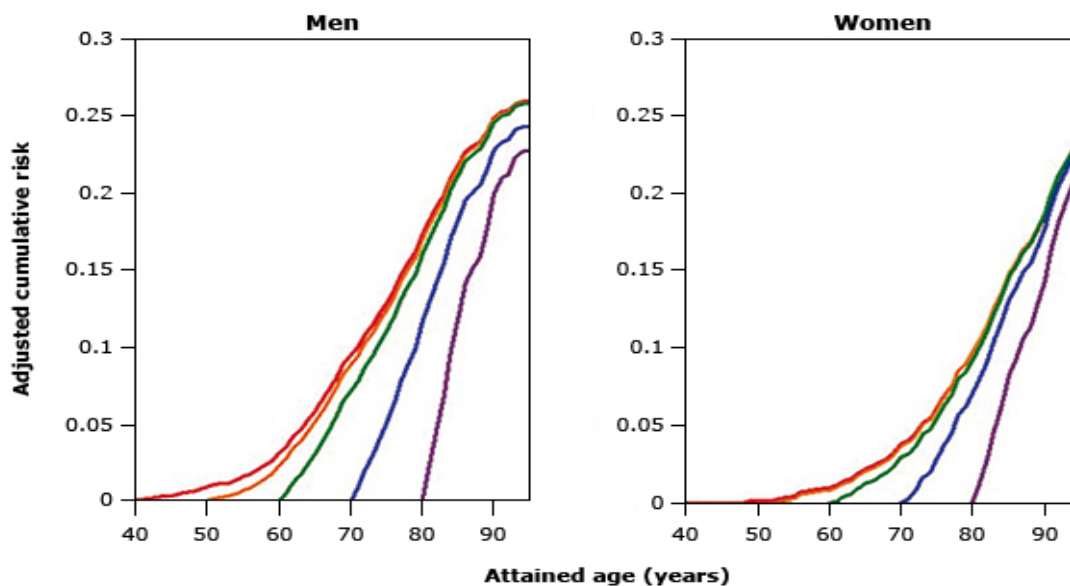


Figura 1: riesgo de incidencia de fibrilación auricular en función de edad en hombres y mujeres³.

Además, la **carga de enfermedad** asociada con la fibrilación auricular, calculada en años de vida ajustados por discapacidad (AVAD) se incrementa en un 18,8% en hombres y 18,9% en mujeres.

2.2 Historia

La primera descripción que tenemos de la FA se remonta al año 1628, cuando William Harvey, fisiólogo inglés, describió la disociación entre el latido cardíaco y su percepción en el pulso. En el siglo XVIII, Jean Baptiste de Sénac, médico francés, se refirió a lo descrito por Harvey como *palpitaciones rebeldes*, uniendo dicha descripción a la estenosis mitral. A lo largo de las siguientes décadas, el nombre otorgado inicialmente por Sénac se modificó, acuñándose distintas denominaciones como *intermitencia del pulso*, bautizada por René Laënnec, *ataxia del pulso*, por Bouilland, o *delirium cordis* (Hermann Nothnangel)⁴.

La primera publicación sobre FA en el ser humano fue realizada por los fisiólogos Cushny y Edmonds en 1906, aunque la observación ya se había realizado en 1901. Fue en 1907 cuando su publicación fue distribuida en el *American Journal of the Medical Sciences*. No obstante, la primera observación —que fue clínica— la realizó Sir James Mackenzie, en 1880. Mackenzie realizó dicho trabajo mediante un estudio flebográfico, antes de la aparición del electrocardiograma. Los pacientes que analizó tenían un pulso irregular que

asociaba con una ausencia de *onda a* —onda que produce la contracción de la aurícula derecha— en registros de pulso hepático y yugular⁵.

La autopsia en 1898 de uno de aquellos enfermos reveló una aurícula distendida de tamaño, con una pared más fina de lo habitual, hallazgo que corroboraba su hipótesis de parálisis auricular (*asistolia auricular*); sin embargo, en sucesivas necropsias, halló aurículas hipertróficas. Supuso, entonces, que aquella actividad auricular estaba enmascarada por la actividad ventricular y que tanto la contracción auricular como la ventricular se realizaban al mismo tiempo, situando el origen del impulso eléctrico en el nodo auriculoventricular. Mackenzie llamó a este ritmo como **ritmo nodal**. Fue con el trabajo de Cushny y Edmonds donde vio plasmados los hallazgos de las diversas autopsias⁶.

En 1909, Thomas Lewis, discípulo de Mackenzie, mediante inducción de fibrilación auricular en perros y gracias a los estudios de su maestro, registró electrocardiográficamente dicha arritmia, pudiendo describir el trazado de la FA y extrapolándolo así al ser humano.

2.3 Fisiopatología

La FA tiene su origen en la existencia de multitud de circuitos de reentrada (microreentradas) que se sitúan en el tejido refractario y se presentan en un constante cambio de posición respecto a las barreras anatómicas y funcionales. Estos circuitos de microreentrada inician su actividad a partir de estímulos prematuros provenientes del ventrículo o supraventriculares que son transmitidos retrógradamente hasta el tejido auricular, el cual encuentran en unas condiciones eléctricas idóneas para generar distintos frentes de onda; cada uno de estos frentes de onda forman los circuitos principales de reentrada⁷.

Para el origen y mantenimiento de la fibrilación auricular hemos de considerar diferentes factores, tanto predisponentes como desencadenantes:

Como factores predisponentes encontramos:

- **Dilatación auricular:** es el factor estructural más arraigado como sustrato anatómico que desarrolla fibrilación auricular. Un mayor tamaño de la aurícula y la dilatación de la misma acortan el potencial de disminución de las corrientes de cationes y calcio, reduciendo la fase 0 de despolarización, aumentando el automatismo ectópico, induciendo postpotenciales. La dilatación auricular viene de la mano de una fibrosis intersticial que separa haces de miocitos, produciendo un aumento de la conducción anisotrópica. La conducción anisotrópica depende de la velocidad de propagación del impulso en relación a la dirección en que

lo hace a través del músculo cardíaco, en función de la estructura y organización de los miocitos, incluyendo la orientación de las fibras y la distribución de las uniones *gap*. La heterogeneidad de la velocidad de conducción y repolarización de un tejido anisotrópico puede conllevar bloqueo de impulsos y una conducción lenta, permitiendo la reentrada incluso en circuitos anatómicos pequeños.

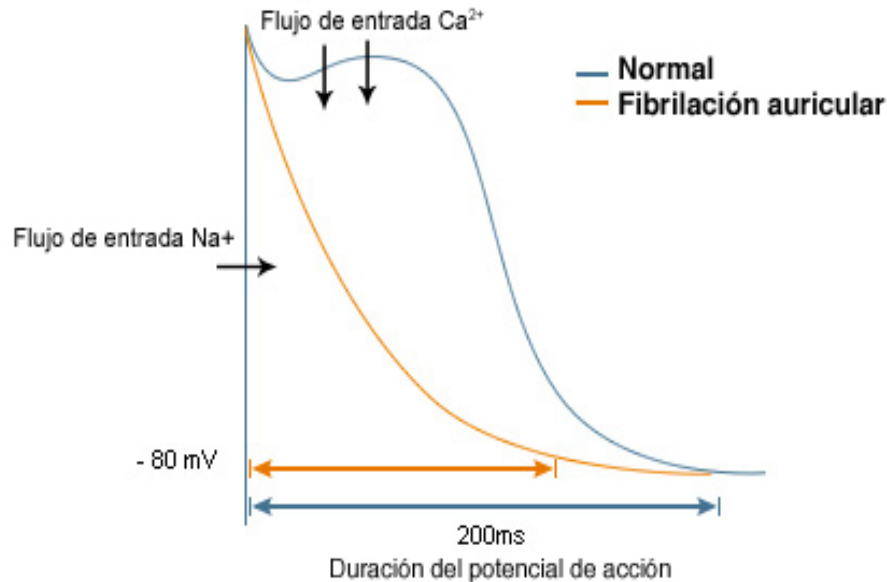


Figura 2: comparativa de potenciales de acción normal y en fibrilación auricular⁸.

- **Electrofisiológicos:** a principios del siglo XX, surgieron diversas hipótesis acerca de la génesis de la FA, cuyos investigadores y estudiosos defendían cada una de ellas como excluyentes; a saber: los focos ectópicos, un circuito único de reentrada o múltiples circuitos de reentrada. No obstante, a día de hoy sabemos que dichos mecanismos etiológicos de la fibrilación auricular coexisten, pudiendo coincidir, no sólo en el plano teórico sino en la práctica clínica.
- **Haz de Bachmann:** dentro de los focos ectópicos, podemos encontrar tres patrones, denominados de reentrada, focal y septal. Al comienzo del tipo focal, la mayor actividad ectópica aparece en la cara anterior de la vena cava superior, en la zona del haz de Bachmann.
- **Genética:** existe un factor genético implicado en los casos de fibrilación auricular familiar. Este subtipo de fibrilación auricular fue descrito por primera vez a principios de la década de 1940 por Wolff y corresponde al 5% de todos los casos de FA. Fue en 1996 cuando el español Ramón Brugada y sus colaboradores descubrieron una mutación en el *locus* 10q22-24 con una herencia de tipo autosómico dominante;

posteriormente, se descubrieron otros *loci* asociados: 11p15.5, en el gen del canal de potasio *KCNQ1* y 6q14-16. Actualmente hay en curso diferentes investigaciones en este campo^{9,10}.

Como factores desencadenantes:

- **Focos ectópicos:** desde principios de siglo XX, gracias a los estudios de Mackenzie, se conoce que las extrasístoles juegan un papel importante en la generación de la fibrilación auricular, a lo largo de los últimos cien años varios investigadores han puesto el foco de atención en dichos eventos eléctricos. En 1958, Scherf y otros colaboradores establecieron que un foco ectópico podría generar una fibrilación auricular mediante una descarga rápida del mismo que no permite la conducción hacia las aurículas en relación 1:1. Hay tres mecanismos conocidos de origen de focos ectópicos: aumento del automatismo, postdespolarizaciones tardías y reentrada. Hay numerosas zonas donde se podría iniciar la actividad ectópica: aurícula derecha, incluyendo la cresta terminal, la aurícula izquierda y el sistema venoso (desembocadura de las venas pulmonares, vena cava inferior, ligamento de Marshall). A finales de los años 90 del siglo XX, Michel Haïssaguerre, electrofisiólogo francés, estableció junto a su equipo la presencia de actividad eléctrica en las venas pulmonares asociada al origen y mantenimiento de fibrilación auricular. Son, de hecho, las venas pulmonares el lugar que alberga más del 80% de los gatillos de la FA. El origen de la actividad arritmogénica en dichos vasos se encuentra en su parte proximal mediante potenciales de acción debido a corrientes iónicas activadas por el paso de flujo sanguíneo. Incluso se tiene el hallazgo de la existencia de células especializadas en conducción dentro de las venas pulmonares⁷.

La persistencia de la fibrilación auricular, su mantenimiento, requiere de ciertos factores:

- Existencia de una **masa crítica de tejido excitable**.
- **La longitud de onda eléctrica:** es la distancia que un impulso puede atravesar antes de que el sitio de inicio finalice su refractariedad y vuelva a ser excitable. Esta característica nos permite definir qué cantidad de tejido mínimo se necesita para sostener la reentrada.
- **Heterogeneidad eléctrica:** facilita la división de nuevos frentes de onda, manteniendo la FA.
- **Número de ondas reentrantes:** las microreentradas persisten cuando el número de ondas es mayor que la probabilidad de que colisionen y se

anulen. La FA será más sostenida cuantos más frentes de onda haya a la vez, dependiendo ello de la longitud de la onda eléctrica y de la masa de tejido; es por eso que, a más agrandamiento auricular, la probabilidad de mantenerse en el tiempo es mayor

El remodelamiento es un fenómeno de adaptación de las aurículas al ritmo de la fibrilación auricular; es decir, se trata de una adaptación fisiopatológica. Este remodelamiento se produce en tres pilares: la estructura, la contractilidad y la electricidad.

- El **remodelamiento estructural** está caracterizado por cambios histopatológicos en las aurículas de los pacientes con fibrilación auricular, incluso en aquellos que presentan FA denominada idiopática. En esta anatomía patológica podemos observar inflamación, destrucción de fibras muscular (miolisis), incremento de fibras de proteína colágena en la matriz extracelular y almacenamiento de glucógeno. La observación realizada por Chung y algunos colaboradores señala que los pacientes con fibrilación auricular presentan unos niveles de proteína C reactiva (PCR) más elevados que los controles, y que dicho nivel de PCR aumenta a mayor carga de dicha enfermedad.

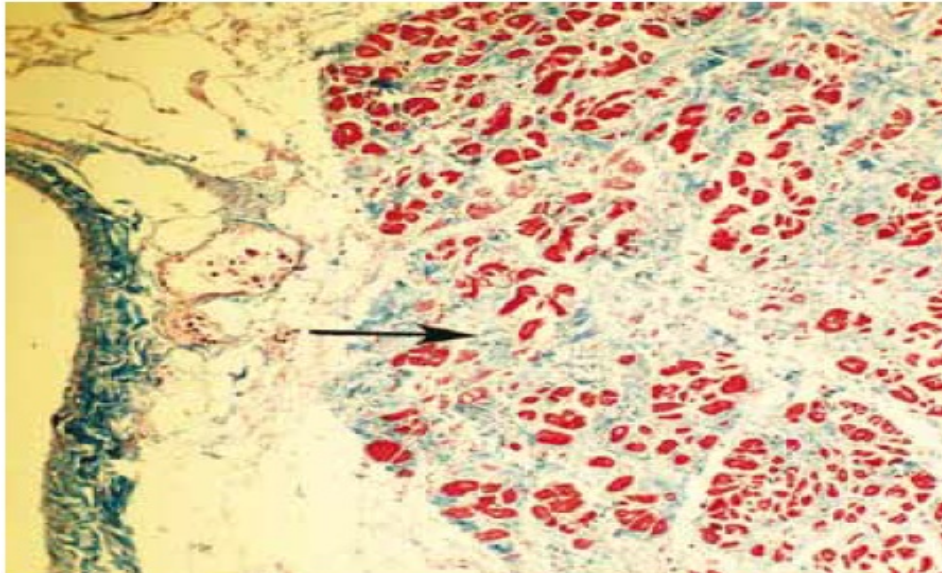


Figura 3: fibrosis dentro del tejido miocárdico. Muestra del miocardio auricular, zona subepicárdica, fibrosis intersticial en color azul (tinción tricrómica de Masson a 10 aumentos). En la parte exterior de la muestra se ve tejido adiposo del epicardio⁷.

- El **remodelamiento contráctil**: la fibrilación auricular conlleva una disminución de la fuerza de la propia estructura. Cuando el periodo de

arritmia concluye, se ve más claramente dicha pérdida de contractilidad en lo que se denomina *aturdimiento auricular*. Este episodio favorece la estasis sanguínea, causa fundamental en la formación de tromboembolismos.

- El **remodelamiento eléctrico**: una fibrilación auricular mantenida en el tiempo condiciona una serie de alteraciones en las corrientes iónicas de los miocitos de la aurícula que, al cabo de un tiempo, condicionan una mayor dispersión de los periodos de refractariedad, favoreciendo que la FA se mantenga. El incremento en la frecuencia de la contractilidad auricular conlleva una sobrecarga del calcio del interior de las células, amenazando su supervivencia. Es por ello que se produce una inactivación de los canales del calcio, pudiendo ocurrir a largo plazo alteraciones de la biología molecular de dichas células, como es la disminución en la formación de ARN mensajero para la síntesis de canales del mencionado catión, ayudando aún más si cabe a la disminución de las corrientes de calcio. Por este motivo, se produce un acortamiento de la duración del potencial de acción. Este remodelamiento eléctrico ocurre a la vez que el remodelamiento contráctil.

El sistema nervioso autónomo ejerce un papel modulador en la fibrilación auricular. El remodelamiento estructural que se produce en esta patología conlleva una distribución irregular de las terminaciones nerviosas y de los receptores del SNA, colaborando en el acortamiento del periodo refractario. *Grosso modo*, podemos decir que la fibrilación auricular ligada a un componente estructural subyacente tiene un predominio del sistema nervioso simpático, mientras que la fibrilación auricular idiopática apunta más a un componente parasimpático. Se ha estudiado que prácticamente tres cuartas partes de los episodios de FA ocurren a lo largo del día, precedidos por un incremento del tono simpático; la cuarta parte restante se produce de noche, relacionándose con el componente parasimpático.

2.4 Electrocardiografía

Clásicamente, cuando un médico se refería en la historia clínica de un paciente o en un informe a la fibrilación auricular, podía resumir esta patología con las siglas ACxFA; es decir: arritmia completa por fibrilación auricular. Y es que la FA es una arritmia completa; el electrocardiograma es totalmente arrítmico. Los intervalos R-R son irregulares y no se guían por ningún patrón. Otra característica electrocardiográfica de la FA es la ausencia de ondas P. La onda P, que representa el primer trazado de un electro, marca la despolarización auricular; la parte inicial representa la aurícula derecha, de donde surge el

impulso eléctrico (nodo sinoauricular) y se completa con la despolarización de la aurícula izquierda en su parte final. Sin embargo, en la FA, debido a la existencia de focos ectópicos, dicha onda P no se ve reflejada en el trazo. El complejo QRS, que representa la despolarización ventricular, es estrecho (esto es normal) ya que mantiene su forma característica¹¹.

2.5 Diagnóstico

Para diagnosticar una fibrilación auricular, necesitamos un electrocardiograma con las condiciones citadas en el apartado anterior: ausencia de ondas P e intervalos R-R irregulares. Por regla general, un episodio de FA que dure al menos 30 segundos ya es diagnóstico. Un veloz registro electrocardiográfico es el método más efectivo y coste-efectivo para documentar formas crónicas de FA. La tecnología médica para detectar episodios de fibrilación auricular autolimitados está evolucionando rápidamente. Se ha demostrado que la monitorización prolongada mediante electrocardiograma mejora la detección de FA no diagnosticada, mientras que, por ejemplo, la monitorización con ECG de corto plazo incrementa la detección de fibrilación auricular en poblaciones que superen los 75 años de edad¹².

En la FA paroxística la repetición diaria de registros electrocardiográficos aumenta la detección de la FA paroxística, asintomática, según estudios realizados en población sueca mayor de 75 años¹³. La utilización de diferentes instrumentos y la monitorización continua mediante ECG han sido validados como métodos para detección de FA paroxística.

Los pacientes con marcapasos o desfibriladores, con guía atrial, permiten la monitorización continua del ritmo auricular. El uso de este tipo de recursos permite identificar pacientes con frecuentes episodios de fibrilación auricular (con las siglas en inglés *AHRE*), cuya duración va desde unos segundos hasta unos pocos minutos. La AHRE está asociada con un incremento del riesgo de una evidente FA -con un RR de 5,56 y un intervalo de confianza al 95% 3,78-8,17; $p < 0,001$ - y eventos isquémicos o embolismo sistémico -RR 2,49 y un intervalo de confianza al 95% 1,28-4,85; $p = 0,007$. El riesgo de ictus en pacientes AHRE parece ser inferior que el riesgo de ictus en pacientes con FA diagnosticada¹⁴.

A continuación, adjunto un algoritmo de manejo de la AHRE que aparece en la Guía europea de la FA (2016).

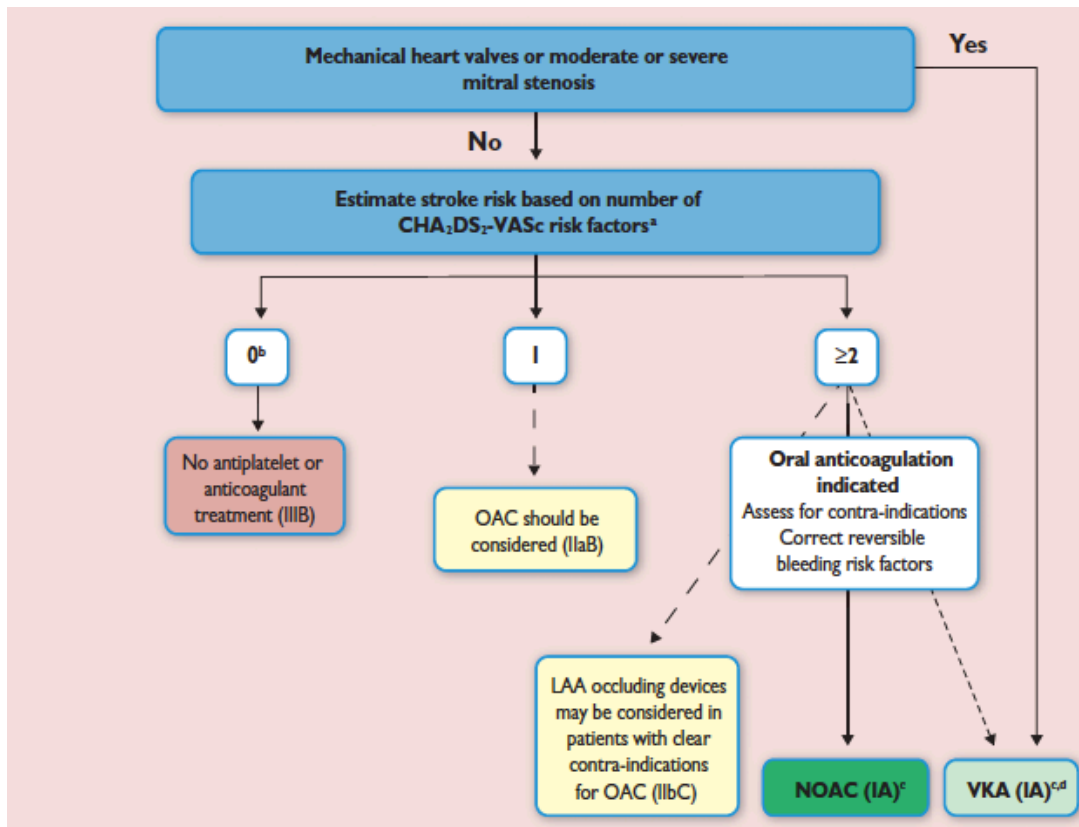


Figura 4: algoritmo de prevención de la FA en pacientes no valvulares¹⁴.

La decisión de si se utilizan anticoagulantes orales para el tratamiento de la AHRE se basa en los criterios CHA₂DS₂-VASc¹⁴:

- C (*Congestive Heart Failure*): signos o síntomas de fallo cardíaco o evidencia objetiva de FEVI (Fracción de Eyección del Ventrículo Izquierdo) reducida. 1 punto.
- H (hipertensión): presión arterial mayor de 140/90 en al menos determinaciones o paciente en toma de tratamiento antihipertensivo. 1 punto.
- A (*age 75 years or older*): paciente de 75 años o más. 2 puntos.
- D (Diabetes mellitus): 125 mg/dL de glucosa o tratamiento con antidiabéticos orales y/o insulina. 1 punto.
- S (*previous stroke, transient ischaemic attack, or thromboembolism*): ictus previo, accidente isquémico transitorio o tromboembolismo. 2 puntos.

- V (*vascular disease*): enfermedad vascular. Infarto agudo de miocardio previo, enfermedad arterial periférica o arteriosclerosis aórtica. 1 punto.
- A (*age 65-74 years*): edad de 65 a 74 años. 1 punto.
- Sc (*sex category; female*): mujeres. 1 punto.

2.6 Clasificación

Podemos clasificar la fibrilación auricular en función de diferentes conceptos, como son la duración o la causa subyacente a la misma.

Si nos basamos en la presentación, duración y término espontáneo de la FA, encontramos los siguientes patrones¹⁴:

- **FA recientemente diagnosticada:** fibrilación auricular que no había sido diagnosticada antes, independientemente de la duración de la arritmia o la presencia y severidad de los síntomas relacionados con la FA.
- **FA paroxística:** autolimitada en la mayor parte de los casos en 48 horas. Algunas FA paroxísticas pueden durar hasta 7 días. Aquellos episodios de fibrilación auricular que son cardiovertidos dentro de los 7 días se consideran paroxísticos.
- **FA persistente:** fibrilación auricular que dura más de 7 días, incluyendo episodios que concluyen mediante cardioversión, ya sea cardioversión con fármacos o, directamente, con corriente, después de 7 días o más.
- **FA persistente de larga duración:** fibrilación auricular continua que dura al menos 1 año hasta que se decide adoptar una estrategia de control del ritmo.
- **FA permanente:** fibrilación auricular que es aceptada por el propio paciente y su médico. Por lo tanto, por definición, no se busca intervenir en el control del ritmo en pacientes con este tipo de patrón. Se debería buscar una estrategia de control del ritmo, pudiendo volver a clasificar la FA como *persistente de larga duración*.

En caso de buscar una causa subyacente a la FA, nos enfrentaríamos a esta serie de tipos¹⁴:

- **FA secundaria a una enfermedad estructural cardíaca:** pacientes con disfunción sistólica o diastólica del ventrículo izquierdo, hipertensión de

larga duración con hipertrofia ventricular izquierda y/o alguna otra enfermedad estructural cardíaca. El comienzo de la FA en estos pacientes es causa de hospitalización y predice una evolución desfavorable. La fisiopatología subyacente se podría explicar mediante un incremento de la presión auricular y un remodelado auricular junto a una activación del sistema autónomo simpático y activación del sistema RAA (renina-angiotensina-aldosterona). También podemos ver FA en pacientes con estenosis mitral, con otras valvulopatías o tras una cirugía de sustitución de válvula mitral. La fisiopatología subyacente sería la siguiente: la presión de la aurícula izquierda por la estenosis y el volumen regurgitado son los principales elementos del crecimiento y remodelado auricular en estos pacientes.

- **FA focal:** se trata de pacientes con rachas repetitivas en la aurícula y episodios de corta duración y frecuentes de FA paroxística. A menudo, son pacientes muy sintomáticos, jóvenes con ondas auriculares distinguibles, ectopia auricular y/o taquicardia auricular que degenera a FA. La fisiopatología de dicha FA focal consiste en zonas de inicio (*triggers* o gatillos) localizadas en la mayor parte de los casos en las venas pulmonares.
- **FA poligénica:** fibrilación auricular en portadores de variantes génicas comunes que han sido asociadas con inicio temprano de FA. Actualmente la fisiopatología está en estudio. La presencia de diferentes variantes génicas podría tener influencia en el tratamiento de la arritmia.
- **FA en el postoperatorio:** fibrilación auricular de nueva aparición (normalmente, autolimitada) después de una cirugía mayor (típicamente, cardíaca) en pacientes que estaban en ritmo sinusal antes de la intervención y que no tenían historia previa de FA. En la fisiopatología distinguimos factores agudos como es la inflamación, estrés oxidativo de la aurícula, tono simpático elevado, cambios electrolíticos y una sobrecarga de volumen, todo ello en posible interacción con un substrato preexistente.
- **FA en atletas:** normalmente paroxística y relacionada con la duración e intensidad del entrenamiento. Hay un incremento del tono vagal y del volumen auricular.
- **FA monogénica:** fibrilación auricular en pacientes con miocardiopatías hereditarias, incluyendo canalopatías. Los mecanismos arritmogénicos responsables de la muerte súbita parece ser que contribuyen a la aparición de FA en dichos pacientes.

2.7 Comorbilidades de la FA y prevención

El tratamiento de la FA no sólo debe abordarse desde el control estrictamente orientado a la propia patología cardíaca, sino que debe realizarse un manejo de aquellos factores de riesgo que contribuyen en la aparición de fibrilación auricular. En diferentes estudios realizados, tales como los SPAF I-III (Stroke Prevention in Atrial Fibrillation) ^{17,18} así como el Fourth National Morbidity Survey, se evaluó no sólo el uso de anticoagulante frente a la aspirina en la prevención del tromboembolismo, sino también las comorbilidades asociadas en aquellos pacientes con patologías concomitantes como la diabetes, la hipertensión o el hecho de haber sufrido un accidente cerebrovascular previo. Se vio que la presencia de dichas enfermedades favorecía los eventos tromboembólicos. Es por ello que hemos de dirigir la prevención también a dichos factores ^{15, 16}:

- **Fallo cardíaco:** tanto la insuficiencia cardíaca como la fibrilación auricular están unidas por factores de riesgo comunes y comparten una fisiopatología parecida. La insuficiencia cardíaca y la FA pueden causar y exacerbar una a la otra a través de mecanismos como el remodelado cardíaco estructural, activación de mecanismos neurohormonales y aumento de la disfunción del ventrículo izquierdo. Los pacientes que presentan, concomitantemente, FA con fallo cardíaco, tanto con fracción de eyección preservada como reducida, tienen peor pronóstico, incluyendo un aumento de la mortalidad. Las últimas guías de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) sobre insuficiencia cardíaca incluyen una nueva categoría de fallo cardíaco con fracción de eyección media (FEVI entre 40 y 49%), aunque los datos que disponemos para pacientes con fibrilación auricular en este rango son escasos. Es importante reseñar que la única terapia con valor pronóstico probado en estos pacientes es la anticoagulación, y debe prescribirse un anticoagulante oral apropiado en todos los pacientes con riesgo de ictus.

En los pacientes FA-insuficiencia cardíaca con **FEVI reducida**, además de la anticoagulación, deben utilizarse IECAs o ARA-II, antagonistas de mineralocorticoides, desfibriladores, terapia de resincronización cardíaca... En estos pacientes, el uso de beta-bloqueantes y digoxina es apropiado, siendo los primeros una opción de primera línea en pacientes clínicamente estables. La digoxina se prescribe comúnmente en la práctica clínica, pero no ha habido ensayos comparativos directos. El control terapéutico en pacientes con FA e insuficiencia cardíaca con FEVI reducida debe tomarse en función de cada paciente, individualmente, según sus características y síntomas. Así pues, el inicio con beta-bloqueantes se debe posponer en aquellos pacientes con una insuficiencia cardíaca aguda, mientras que la digoxina puede

acumularse y provocar efectos adversos en pacientes con fallo renal. La ablación mediante catéter puede ser útil en pacientes para recuperar la función del ventrículo izquierdo y la calidad de vida, pero aún hay poco estudio en este campo.

En los pacientes con FA e insuficiencia cardiaca con **FEVI conservada** el diagnóstico es difícil de establecer por no saber diferenciar bien qué síntomas son debidos al fallo cardíaco y cuáles a la fibrilación auricular. La ecocardiografía puede apoyar la detección de FEVI preservada en pacientes con FA sintomática, ya que ayudaría a encontrar evidencia de enfermedad estructural en el corazón. Los niveles de péptidos natriuréticos son una parte del diagnóstico de este tipo de fallo cardíaco, aunque dichos niveles están elevados en los pacientes con FA y su punto de corte aún está sin establecer. El control en estos pacientes ha de realizarse fijándose en el balance de volumen y en las condiciones concomitantes como hipertensión e isquemia miocárdica.

En cuanto a los pacientes con fallo cardíaco con FEVI en **rango medio** y FA, debemos prestar atención a los niveles de péptidos natriuréticos, hipertrofia del ventrículo izquierdo, crecimiento auricular izquierdo o evidencia de disfunción diastólica. Al haber un solapamiento de signos como niveles hormonales o crecimiento auricular entre la FA y la insuficiencia cardiaca, el diagnóstico es difícil de establecer. El tratamiento en este tipo de pacientes ha de individualizarse para buscar estrategias personalizadas.

- **Hipertensión:** la presión arterial no controlada aumenta el riesgo de ictus y sangrados, pudiendo conducir a fibrilación auricular. Un buen control de la tensión arterial debería formar parte de todos los pacientes con FA. La inhibición del eje renina-angiotensina-aldosterona puede prever el remodelado estructural y la FA recurrente. En aquellos pacientes con FA establecida sin disfunción del ventrículo izquierdo o fallo cardíaco, los IECAs o ARA-II no evitan la fibrilación auricular mejor que un placebo^{19,20}.
- **Enfermedad valvular:** aproximadamente el 30% de los pacientes con FA tiene una enfermedad valvular. La enfermedad valvular puede estar asociada a un aumento del riesgo tromboembólico, lo que podría aumentar el riesgo que de por sí ya tiene la fibrilación auricular.
- **Diabetes mellitus:** tanto la DM como la FA pueden coexistir a causa de la asociación con diferentes factores de riesgo. En pacientes con fibrilación auricular, una diabetes de larga duración puede conferir un riesgo tromboembólico aumentado. A pesar de que el paciente diabético pueda realizar un buen control de su glucemia, éste no disminuye la

incidencia de fibrilación auricular; sin embargo, el uso de metformina parece estar asociado a una disminución del riesgo de FA de larga duración.

- **Obesidad:** incrementa el riesgo de fibrilación auricular, directamente relacionado con el Índice de Masa Corporal (IMC). Los pacientes con obesidad podrían tener mayor disfunción diastólica del ventrículo izquierdo, incrementando su actividad simpática e inflamación, junto a un aumento de la infiltración grasa de la aurícula.
- **Apnea del sueño, EPOC y otras patologías respiratorias:** la fibrilación auricular tiene una asociación con la apnea obstructiva del sueño. Varios mecanismos fisiopatológicos pueden contribuir a la génesis de la FA en la apnea obstructiva del sueño, tales como disautonomía, hipoxia, hipercapnia e inflamación. La apnea del sueño aumenta bruscamente la presión intratorácica, la cual, y gracias también a una activación vagal, puede provocar una disminución del potencial de acción auricular y provocar una fibrilación auricular. Los pacientes con EPOC pueden sufrir taquicardias auriculares que han de diferenciarse de la propia mediante electrocardiograma. Los fármacos utilizados para control de la enfermedad, tales como teofilina y agonistas beta-adrenérgicos, podrían precipitar una fibrilación auricular y dificultar el control de la contracción ventricular. Los beta-1 adrenérgicos como bisoprolol o nebivolol, bloqueadores de los canales del calcio como el diltiazem y el verapamilo son tolerados en esta enfermedad y efectivos.
- **Enfermedad renal crónica:** la fibrilación auricular está presente en el 15-20% de los pacientes²¹ con enfermedad renal crónica.

Antes de instaurar el tratamiento de la fibrilación auricular, hemos de valorar el riesgo de sangrado o ictus en un paciente. El score CHA₂DS₂-VASc —que hemos visto en el apartado *Diagnóstico*—, instaurado en la década de los 90 del pasado siglo XX, ha sido fundamental para decidir qué pacientes son susceptibles de recibir tratamiento para la FA. Otras variables a tener en cuenta para establecer o no tratamiento son el International Normalized Ratio (INR) y el Tiempo en Rango Terapéutico (TTR) en pacientes tratados con antagonistas de la vitamina K; sangrados previos o anemia; exceso de alcohol y otros marcadores que disminuyan la adherencia terapéutica; enfermedad renal crónica; troponina de alta sensibilidad elevada; y elevados niveles de prohormona N-terminal del péptido natriurético cerebral. En este TFG, como he comentado al inicio del mismo, vamos a centrarnos en el INR de pacientes anticoagulados (sin sustitución valvular).

El **INR**^{22, 23} son las siglas de Razón Normalizada Internacional o International Normalized Ratio, término que la Organización Mundial de la Salud, en el año 1982, adoptó para expresar el resultado de la determinación del tiempo de protrombina en todo el mundo. La protrombina (factor II) es una proteína que forma parte de la cascada de la coagulación sanguínea. La reacción de la protrombina con la tromboplastina (combinación de factor tisular con los fosfolípidos de las membranas de las plaquetas), junto al calcio, que actúa de cofactor, forma la **trombina**. El tiempo de protrombina (PT) se utiliza para monitorizar el efecto anticoagulante de la warfarina y/o el acenocumarol, los cuales producen una disminución en la actividad de los factores dependientes de la vitamina K (II o protrombina, VII, IX y X).

El INR es el cociente entre el tiempo de protrombina del paciente y un tiempo de protrombina control. Se trata de un método para normalizar resultados a través del uso de diferentes fuentes comerciales de factor tisular. La sensibilidad de cada tromboplastina a cada anticoagulante viene expresada como ISI (Índice de Sensibilidad Internacional). El INR está elevado al exponente ISI. Por norma general, el Colegio Americano de Patólogos recomienda el uso en laboratorios de reactantes de la tromboplastina con un ISI inferior a 1,7.

A la hora de anticoagular a un paciente con fibrilación auricular, si tomamos en consideración el **score CHA₂DS₂-VASc** para valorar embolismo sistémico e ictus, aquellos pacientes sin factores de riesgo no necesitan una terapia antitrombótica, mientras que aquellos que sí tienen factores de riesgo (1 o más para hombres, 2 o más para mujeres) sí se beneficiarían de una terapia con anticoagulantes orales. Ser mujer no parece incrementar el riesgo de ictus en ausencia de otros factores de riesgo.

Por el contrario, para valorar el riesgo de sangrado, se utiliza el **score HAS-BLED**²⁴, que incluye:

- H (hipertensión).
- A (*abnormal renal/liver function*): función renal y/o hepática alterada (1 punto cada una).
- S (*stroke*): accidente cerebrovascular.
- B (*bleeding history or predisposition*): historia de sangrado previo o predisposición.
- L (*labile INR*): INR lábil.
- E (*elderly, >65*): pacientes mayores de 65 años.

- D (*drugs/alcohol concomitantly*): fármacos que predispongan al sangrado, tales como antiagregantes o antiinflamatorios no esteroideos y alcohol. 1 punto cada uno.

Tanto los *scores* de sangrado como los de riesgo de accidente cerebrovascular se solapan en ciertos factores como la edad, uno de los más importantes.

2.8 Tratamiento anticoagulante

Los **fármacos anticoagulantes** utilizados en el tratamiento de la fibrilación auricular podemos dividirlos en función de la diana sobre la que actúan: antagonistas de la vitamina K y no antagonistas de la vitamina K.

2.8.1 Antagonistas de la vitamina K

Son la **warfarina** y **acenocumarol**. Ambos inhiben la producción de aquellos factores de la coagulación dependientes de la vitamina K (II, VII, IX, X y proteínas C, S), uniéndose a la subunidad 1 del enzima VKOR. El enzima VKOR o vitamina K epóxido-reductasa reduce la vitamina K; esta vitamina, reducida, es un cofactor fundamental para la carboxilación de unos glutamatos en la producción de los factores anteriormente citados. Entonces, oxidada la vitamina K, permanece como epóxido. Para mantener la carboxilación de glutamatos, la forma epóxida de la vitamina K ha de reducirse para convertirla en forma activa en dos pasos: el primero, convierte el epóxido en vitamina K1 en una reacción catalizada por el enzima VKOR; posteriormente, una quinona reductasa reduce la K1 a forma hidroquinona. El ACO (anticoagulante oral) actúa sobre la VKOR en su subunidad 1. La vitamina K1, administrada en casos de sangrado o riesgo de hemorragia, contrarresta los efectos de este anticoagulante.

El acenocumarol y la warfarina se comercializan bajo los nombres de Sintrom® y Aldocumar® y Tericumar® respectivamente.

La vida media de ambos fármacos, no obstante, difiere: la warfarina (31-51 horas) tiene una vida media mucho más larga que la del acenocumarol (8-11). La respuesta al tratamiento anticoagulante es individual, aunque sí es cierto que la warfarina tiene una velocidad más lenta a la hora de iniciar su acción sobre los factores de la coagulación: si a las 36 horas podemos alcanzar valores adecuados con el acenocumarol, éstos pueden retrasarse hasta los 3 o 4 días con la warfarina. Además, si interrumpimos el tratamiento, el efecto de la warfarina es más prolongado en el tiempo, lo cual nos quita tiempo de

maniobra si el paciente ha de enfrentarse, por ejemplo, a una intervención quirúrgica²⁵.

El uso de warfarina o acenocumarol viene condicionado más bien por la localización geográfica que por su potencial, ya que ambos fármacos actúan sobre los mismos factores de coagulación. En América y el Reino Unido prevalece más el uso de warfarina frente al continente europeo (sobre todo, la zona mediterránea), donde se utiliza más el acenocumarol.

Existen pocos estudios sobre la comparación entre dichos fármacos; si bien, en los realizados, no hay superioridad de uno sobre otro en control analítico, sí hay constancia de mayor número de hemorragias menores (en mayores, la cantidad es igual) con warfarina^{26,27}.

Entre 2014 y 2015 (publicado en 2015 en la *Revista española de cardiología*), se llevó a cabo el estudio PAULA²⁴, un estudio transversal y multicéntrico a nivel español. Las conclusiones que arrojó fueron que el control del INR en España es mejorable, ya que cerca del 40% de los pacientes no están bien controlados. Se vio que el mal control del INR viene influido por antecedentes de un INR lábil, el sexo femenino, los hábitos dietéticos que pueden alterar el efecto de los medicamentos anti-vitamina K y la polimedicación. En cuanto al uso de warfarina o acenocumarol en el estudio, se desconoce por qué en ciertas comunidades autónomas se prescribió uno u otro fármaco; no obstante, los datos muestran que el control del INR es indiferente con la utilización de cualquiera de dichos anticoagulantes. El uso de warfarina que se ve en el estudio PAULA (5,2%) disminuye la potencia del mismo, aun si bien es un buen reflejo de lo que ocurre en la práctica clínica en nuestro país. Sin embargo, no se hallan diferencias en el control de la anticoagulación y los eventos cardiovasculares.

Los antagonistas de la vitamina K requieren un control y seguimiento debido a varios motivos²⁸:

- Existe una variabilidad interindividual en la respuesta al tratamiento anticoagulante oral por diferencias de absorción, aclaramiento metabólico o respuesta hemostásica a las concentraciones del fármaco.
- Tienen un margen terapéutico estrecho, lo cual puede conducir a procesos hemorrágicos si existe una sobredosificación o a eventos trombóticos si se realiza una infradosificación.
- Hay numerosas interacciones con otros fármacos y alimentos; no obstante, no todas ellas producen repercusiones clínicas.

Dentro de los fármacos que reducen el efecto de los ACO, encontramos los antirretrovirales como ritonavir, antiepilépticos como el fenobarbital o antituberculostáticos como la rifampicina. El consumo crónico de alcohol también es una causa de reducción en el efecto de los anticoagulantes orales.

Los fármacos que aumentan el efecto de los ACO son, por ejemplo, los AINEs, los antiagregantes plaquetarios, antibióticos como cefalosporinas, quinolonas o macrólidos, antidepresivos ISRS, antifúngicos o alopurinol; la lista de medicamentos que interactúan con los anti-vitamina K y aumentan su efecto es extensa.

Cabe destacar los anticonceptivos orales, que pueden aumentar o disminuir el efecto de los ACO.

En cuanto a los alimentos y plantas medicinales que pueden alterar el efecto, nos encontramos aquellos que interactúan con el citocromo P-450 (brócoli, coles de Bruselas...), aquellos que contienen gran cantidad de vitamina K (vegetales de hoja verde, aguacate, té verde...) o los que son lesivos para la mucosa gastrointestinal, como la papaya, que puede incrementar el riesgo de sangrado.

2.8.2 Anticoagulantes de Acción Directa

Los Anticoagulantes de Acción Directa, denominados en la actualidad ACOD^{29, 30, 31, 32} no son antagonistas de la vitamina K. Los que ya están aprobados en el mercado son **dabigatrán**, **rivaroxabán**, **apixabán** y **edoxabán**. En estudio se encuentran el darexabán y el betrixabán, pero no tienen estudios en fase III finalizados³³.

El **dabigatrán exilato** se convierte en **dabigatrán**, su metabolito activo, a través de esterasas. Es un inhibidor directo de la trombina con una afinidad muy elevada, inhibiendo la agregación plaquetaria inducida por trombina. La biodisponibilidad oral es baja (6%), con un pico plasmático a las 2 horas y una semivida de 8 horas (dosis única) o de 12 a 17 horas (múltiples dosis). Tiene una eliminación renal del 80% sin metabolizar. Alarga el tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPA), pero un mínimo efecto en el de protrombina; el de trombina sufre un alargamiento dependiente de la dosis. La concentración máxima no se altera por la ingesta de comida, pero el tiempo máximo tras la ingesta se retrasa entre 2 y 4 horas. La biodisponibilidad del dabigatrán no se modifica en pacientes con insuficiencia hepática moderada; sin embargo, en pacientes de edad avanzada, y probablemente debido a una menor eliminación renal del ACOD por alteraciones en el aclaramiento de creatinina, la biodisponibilidad aumentó en razón de 1,7 a 2 veces. Esto es una

muestra clara de que hay que tener precaución en pacientes con enfermedad renal crónica.

Sí se presentan interacciones con la administración por vía sistémica de ciclosporina, ketoconazol, itraconazol, tacrolimus y dronedarona. En aquellos pacientes en tratamiento con AINEs, AAS y/u otros inhibidores de la agregación plaquetaria, el uso de dabigatrán debe hacerse con moderación.

El nombre comercial en España es Pradaxa®. El antídoto específico disponible es idarucizumab. En caso de trombocitopenia o uso concomitante de antiagregantes de acción prolongada, hay que considerar la administración de concentrados de plaquetas.

El **rivaroxabán** es un inhibidor selectivo y potente del factor Xa. No requiere ninguna transformación en metabolito activo. Su acción inhibidora es independiente de la presencia de antitrombina. Tiene una absorción oral con una biodisponibilidad del 80%, con un pico plasmático a las 3 horas y una semivida entre 5 y 9 hora en adultos y de entre 11 y 13 horas en ancianos. La inhibición del factor Xa reduce la generación de trombina. Se ha visto que la comida no interfiere en su absorción. La eliminación del rivaroxabán se realiza por vía renal (33%) sin metabolizar; el resto, de forma inactiva, también por vía renal y en heces a partes iguales. No se observaron diferencias en los perfiles farmacocinéticos entre hombres y mujeres, ni en personas de edad avanzada. Se ha comprobado que el perfil farmacocinético no se afecta en aquellos pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A), pero sí en aquellos que presentan insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh B). Por su eliminación renal, la administración en aquellos pacientes con enfermedad renal crónica ha de realizarse con precaución.

Se presentan interacciones en la administración conjunta con rifampicina, ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol o ritonavir, contraindicándose; la administración junto a claritromicina o fluconazol no tiene un impacto clínico significativo. Al igual que ocurre con el dabigatrán, hay que tener precaución con AINEs, ácido acetilsalicílico y otros inhibidores de la agregación plaquetaria.

El nombre comercial en España es Xarelto® y no dispone de antídoto; sin embargo, se ha visto que la administración de concentrados de factores del complejo protrombínico puede corregir las alteraciones hemostásicas. El sulfato de protamina y la vitamina K no parecen afectar la actividad de dicho ACOD. No hay evidencia de que la utilización de ácido tranexámico, aminocaproico o desmopresina tengan utilidad.

El **apixabán** es un inhibidor selectivo y reversible del centro activo del factor Xa, al que inhibe tanto en su forma libre como en su unión con el complejo

protrombinasa. No requiere una biotransformación previa. Su absorción es por vía oral, con una biodisponibilidad superior al 50%. El pico plasmático se alcanza a las 3 horas, con una semivida que oscila entre las 8 y las 15 horas. La excreción tiene lugar por vía renal en un 25%, siendo el resto eliminado por vía digestiva. El 87% de dicho ACOD se encuentra unido a proteínas plasmáticas. La ingesta de alimentos no produce modificaciones en su eficacia; la insuficiencia renal leve o moderada no requiere un ajuste de dosis. En aquellos pacientes con un aclaramiento de creatinina inferior a 15 ml/min o con insuficiencia hepática grave no se recomienda su uso, y hay que extremar precauciones en aquellos con insuficiencia hepática leve o moderada (Child-Pugh A o B).

Hay interacciones en la administración con ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol y ritonavir. Al igual que en otros anticoagulantes de acción directa, el uso de otros inhibidores de la agregación plaquetaria u otros agentes antitrombóticos hacen que no se recomiende su uso; y hay que aumentar la precaución en aquellas personas que, además, estén en tratamiento con AINEs o AAS.

El nombre comercial es Eliquis® y no tiene un antídoto específico, aunque es posible que la administración de factores del complejo protrombínico sea de utilidad.

El **edoxabán** es un inhibidor directo y selectivo del factor Xa, tanto libre como unido al complejo protrombinasa (al igual que el apixabán). La biodisponibilidad es del 62% y alcanza su concentración máxima en 1 a 2 horas. El 50% se elimina por vía renal, siendo la vía biliar e intestinal por donde se elimina el resto.

El nombre comercial es Lixiana®. Aunque no presenta ningún antídoto específico, tampoco hay evidencia de que la utilización de hemostáticos como desmopresina o aprotinina conlleve una ventaja. No hay experiencia en el uso de antifibrinolíticos ni se espera que el uso de sulfato de protamina y vitamina K afecte a la actividad anticoagulante del edoxabán.

Cada nuevo anticoagulante ha sido sometido a un estudio diferente para evaluar su efectividad en relación a los anticoagulantes dependientes de la vitamina K. Así pues, si vamos desgranando uno por uno los ACOD, veremos las características de cada uno en comparación a la warfarina:

- En el estudio RE-LY (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy)³⁴, el uso de **dabigatrán** (150 mg) dos veces al día reducía el riesgo de ictus y embolismo sistémico en un 35% en comparación con la warfarina, sin una clara diferencia en cuanto a

hemorragias mayores. A dosis de 110 mg se ha visto que el dabigatrán no es inferior a la warfarina en la prevención de ictus y embolismos sistémicos, presentando, además, un 20% menos de hemorragias mayores. Tanto la dosis de 110 como la de 150 reducen significativamente los episodios de ictus hemorrágico y hemorragia intracraneal; a dosis de 150 mg, dos veces al día, la reducción de infarto isquémico es del 24%, y la mortalidad vascular, del 12%; sin embargo, se ha visto un abrupto aumento del riesgo de sangrado gastrointestinal, situándose en torno a un 50%.

- El **rivaroxabán** ha sido estudiado en el estudio ROCKET-AF³⁵ (Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonist for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation). En él se vio que este ACOD no era inferior a la warfarina en la prevención del ictus y el embolismo sistémico en un análisis por intención de tratar, mientras que había una reducción de dichos eventos en un 21% en comparación con la warfarina en el análisis por protocolo. No hay evidencia de que el rivaroxabán reduzca el riesgo de ictus isquémico, hemorragias mayores o mortalidad en comparación con la warfarina; además, hay un aumento del riesgo de sangrados gastrointestinales, pero una reducción considerable de ictus hemorrágico y hemorragia intracraneal.
- El **apixabán**, en el estudio ARISTOTLE³⁶ (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thrombo-embolic Events in Atrial Fibrillation). El uso de apixabán a 5 mg, dos veces al día, reduce el riesgo de ictus o embolismo sistémico en un 21% en comparación con la warfarina; hay una reducción del 31% en hemorragias mayores y una reducción del 11% en mortalidad (sin importar la causa de la misma). Los infartos hemorrágicos y las hemorragias intracraneales se reducen gracias al apixabán; no ocurre lo mismo con los infartos isquémicos. Los sangrados gastrointestinales son muy parecidos tanto con este ACOD como con la warfarina³⁷.

El apixabán es el único nuevo anticoagulante oral que ha sido comparado con el AAS en paciente con fibrilación auricular. En comparación con la aspirina, el apixabán logra reducir el riesgo de ictus o embolismo sistémico en un 55% sin presentar (o con pequeñas diferencias) aumento del riesgo de sangrados mayores o hemorragia intracraneal.

- Con el estudio ENGAGE AF-TIMI 48³⁸ (Effective Anticoagulation with Factor Xa Next Generation in Atrial Fibrillation-Thrombolysis in Myocardial Infarction), se comparó el uso de **edoxabán** a 60 mg una vez al día o a 30 mg una vez al día con la warfarina. El edoxabán a 60 mg

demostró reducir el ictus o el embolismo sistémico en un 21%, así como reducir de forma clara las hemorragias mayores en un 20% en comparación con la warfarina. Por otro lado, el edoxabán a 30 mg/día fue no inferior a la warfarina para la prevención de ictus o embolismos sistémicos, aunque sí conseguía reducir los sangrados mayores en un 53%. Con edoxabán, tanto a dosis de 30 mg como de 60 mg, se lograba la reducción de la muerte por causa cardiovascular en comparación con la warfarina^{39, 40}.

No obstante, sólo se ha aprobado el uso de edoxabán a 60 mg para la prevención de ictus en pacientes con FA.

3. Objetivos del estudio

El objetivo principal de este trabajo es conocer los valores de INR en los pacientes con FA que estaban recibiendo acenocumarol como tratamiento preventivo de embolismos arteriales antes de un ingreso hospitalario, y analizar en qué medida la variabilidad del INR puede inducir un cambio de actitud terapéutica al alta hospitalaria

Este objetivo principal se abordará a través de los siguientes objetivos concretos:

- Conocer los datos epidemiológicos de los pacientes con FA ingresados en nuestro hospital: sexo, edad, cantidad de factores asociados.
- Conocer la prevalencia de la anticoagulación de los pacientes con FA antes del ingreso hospitalario
- Conocer qué tipo de anticoagulante toman los pacientes con FA.
- Conocer la prevalencia de INR fuera de rango terapéutico en nuestro medio
- Determinar en qué medida un ingreso hospitalario puede modificar el tratamiento preventivo de embolismo arterial.

4. Material y métodos

Para conocer los resultados que se describen en los objetivos, se planteó un estudio descriptivo a través de una cohorte retrospectiva que incluía a pacientes ingresados en un hospital de tercer nivel durante el mes de diciembre de 2015.

Diseño y población de estudio

Consideramos los pacientes que en su informe de alta estuviera registrado el diagnóstico de FA.

Las historias clínicas se seleccionaron mediante la base de datos informatizada del Servicio de Admisión y Documentación Clínica, y la recogida de datos se realizó conforme a un protocolo estándar que incluía datos epidemiológicos y datos relacionados con los tratamientos antes y después de un ingreso durante el periodo de estudio establecido.

Criterios de inclusión

Aquellos pacientes diagnosticados de FA no valvular mayores de 50 años.

Criterios de exclusión

Los pacientes con FA valvular, pacientes ingresados fuera de las fechas establecidas, pacientes que no cumplen requisitos en cuanto a la edad mínima exigida para este estudio han quedado fuera del mismo.

Recogida de información

- **Edad:** los pacientes a estudio han sido agrupados en 6 clases: clase 1 [50-60 años], clase 2 [61-70], clase 3 [71-80], clase 4 [81-85], clase 5 [86-90], clase 6 [>90]. Se excluyó del análisis a un paciente por ser menor de 50 años.
- **Otros factores de riesgo además de la edad:** variable dicotómica (*sí* y *no*). Hemos tomado el *score* CHA₂DS₂-VASc para tomar en consideración dichos factores de riesgo.
- **Sexo:** varón y mujer.
- **Tratamiento anticoagulante antes del ingreso:** acenocumarol, ACOD o sin anticoagulante.

- **Últimos INR:** en rango, fuera de rango, no disponible o no aplica (para el uso de ACOD no es necesario el INR). El rango terapéutico de INR para FA no valvular debe de estar entre 2 y 3. Consideramos la media calculada de cinco determinaciones de INR previos al ingreso, o en su defecto disponibles en la historia clínica.
- **Modificación del tratamiento anticoagulante al alta:** Definido como cualquier modificación la pauta anticoagulante, pudiendo existir 4 posibilidades: 1: sí, cambio a un ACOD; 2: sí, a suspender la anticoagulación; 3: no, sin cambios; 4: sí, inicio con un ACOD; y 5: sí, inicio con acenocumarol.
- **Unidad de ingreso:** hemos decidido agrupar a los pacientes en 4 clases, a saber: Medicina Interna, Cardiología, Geriátrica y una última clase, Otros, donde hemos juntado pacientes de diferentes especialidades donde los ingresos no eran tan frecuentes como en las tres citadas antes.

Análisis descriptivo

La información fue incluida en una base de datos. Se realizó un análisis de frecuencias mediante el programa *SPSS* versión 24.

5. Resultados y discusión

Obtención de la cohorte de estudio

Durante el periodo de estudio se revisaron 145 historias clínicas, de las cuales solamente 141 cumplieron los criterios de inclusión: Dos fueron excluidos por FA valvular, uno por ser de edad inferior a la contemplada en los criterios de inclusión y otro por haber sido ingresado en fechas fuera de las establecidas para el estudio.

Características epidemiológicas generales

El sexo y la edad de los pacientes

El 53,9% (76) de los pacientes fueron mujeres, mientras que menos de la mitad, 46,1% (65) fueron hombres. Este hallazgo discrepa con otros estudios epidemiológicos previamente publicados. Summet et al, en una revisión de varios estudios epidemiológicos que incluía a más de 184 artículos sobre FA no valvular encontraron que mayoría de los sujetos analizados eran hombres. Las diferencias encontradas no solo pueden deberse al tamaño maestral que en

nuestro caso es menor, sino también a la heterogeneidad de las poblaciones estudiadas

La mitad de los pacientes de nuestra cohorte se encuentra entre los 71 y 85 años de **edad**, y sólo el 6% tiene menos de 60 años. Existe un grupo añoso, mayor de 86 años, que incluye al 33,3% de la muestra, siendo la mitad de estos nonagenarios (tabla 2). Esta información puede ser importante, de cara a interpretar algunos resultados, ya que puede condicionar el hecho de iniciar o no iniciar la anticoagulación de acuerdo a los distintos factores de riesgo y la comorbilidad individual.

Factores de riesgo asociados

Casi el 90% de los pacientes presentaban otros **factores de riesgo de la tabla puntuación del CHA₂DS₂-VASc Score** además de la edad; lamentablemente, no disponemos en detalle de cada uno de estos datos, lo cual sería de utilidad para una descripción detallada del muestra.

Sexo		
Variables	Frecuencia	%
Varón	65	46,1
Mujer	76	53,9
Total	141	100

Tabla 1: frecuencia y porcentaje de pacientes con FA en función del sexo.

Edad		
Rangos	Frecuencia	%
50-60	8	5,7
61-70	14	9,9
71-80	36	25,5
81-85	36	25,5
86-90	24	17,0
>90	23	16,3
Total	141	100

Tabla 2: frecuencia y porcentaje de pacientes con FA en función de la edad.

Características del tratamiento anticoagulante

Tratamiento previo al ingreso

Más de la mitad (52%) de los pacientes de la cohorte analizada estaban sin anticoagulación. El 37% estaba anticoagulado con acenocumarol y el 11% con un ACOD (tabla 3).

Al realizar un estudio segmentado del tratamiento anticoagulante previo al ingreso en relación con la edad de los pacientes, observamos que en todos los rangos de edad analizados, _a excepción del comprendido entre los 81 y 85 años_, la mayor parte de los pacientes estaban sin recibir anticoagulación. Aquellos que recibían tratamiento preventivo para el embolismo arterial lo hacían mayoritariamente con acenocumarol. De modo que lo que estos datos nos indican es que no parece existir una relación entre la edad de los enfermos y la ausencia de tratamiento. Además, parece que existe una infrautilización de la anticoagulación en general, y en particular del uso de los ACODs antes de un ingreso hospitalario.

Tratamiento anticoagulante al ingreso						
Edad	50-60	61-70	71-80	81-85	86-90	>90
n	8	14	36	36	24	23
Sin tratar	4 (50%)	6 (42,9%)	19 (52,8%)	15 (41,7%)	15 (62,5%)	14 (60,9%)
Acenocumarol	3 (37,5%)	6 (42,9%)	13 (36,1%)	17 (47,2%)	6 (25,0%)	9 (39,1%)
ACOD	1 (12,5%)	2 (14,3%)	4 (11,1%)	4 (11,1%)	3 (12,5%)	0 (0%)

Tabla 3: porcentaje de pacientes con FA según el tratamiento anticoagulante al ingreso.

Un total de 24 pacientes tenían entre 86 y 90 años. De este grupo sólo **9 (38%)** de ellos estaban anticoagulados; seis, con acenocumarol, y tres, con ACOD. Encontramos 23 pacientes mayores de 90 años, de los cuales nueve estaban anticoagulados con acenocumarol y el resto sin recibir anticoagulación.

Valoración de INR de los pacientes en tratamiento con acenocumarol

Un total de 52 pacientes recibían acenocumarol. En 7 (13%) de ellos los valores de INR no estaban disponibles. Solo 27 (51%) disponían de valores de INR en rango terapéutico, mientras que hasta un 34% de los pacientes que recibían acenocumarol no estaban adecuadamente protegidos por dicho tratamiento.

Tratamiento anticoagulante tras el alta hospitalaria

Analizamos la **modificación del tratamiento anticoagulante al alta** (tabla 4) y observamos que el 72% de los pacientes (101 pacientes del total de la cohorte) no sufrió ninguna modificación. Analizamos las modificaciones que se realizaron en los 40 pacientes restantes, y observamos que en 5 (12%) de ellos se cambió el tratamiento a un ACOD, mientras que en otros 5 (12%) se retiró el tratamiento anticoagulante definitivamente. En 30 de los 40 pacientes que sufrieron una modificación del tratamiento al alta fue para iniciar la anticoagulación, y en la mayoría de estos casos (22 de 30) se inició con un ACOD. Estos datos sugieren que existe una tendencia a no realizar cambios de tratamiento en la anticoagulación previamente pautada. Por otro lado, parece

que existe una tendencia a elegir un ACOD cuando la anticoagulación se inicia *de novo*.

Modificación del tratamiento anticoagulante al alta		
Tratamiento	Frecuencia	%
Sí, a ACOD	5	12,5
Sí, a retirar	5	12,5
Sí, inicio con ACOD	22	55
Sí, inicio con acenocumarol	8	20
Total	40	100

Tabla 4: frecuencia y porcentaje de pacientes con FA a los que se les modificó el tratamiento al alta.

En este punto del trabajo, quisimos evaluar también si el hecho de presentar un **INR fuera de rango terapéutico podría implicar un cambio en la actitud terapéutica al alta hospitalaria** (tabla 5). Para ello analizamos la modificación del tratamiento en los 18 pacientes cuyos INRs estaban fuera de rango antes del ingreso hospitalario. El 78% de estos pacientes no sufrió ningún cambio de tratamiento al alta, lo que apoya la idea indicada en el párrafo anterior, y es que existe una inercia a mantener los tratamientos previamente pautados, lo cual puede interferir en la toma de ciertas decisiones terapéuticas. En 3 de los 18 pacientes la modificación de tratamiento se tradujo en introducir de un ACOD (17%) y en un paciente (5%) se optó por la suspensión del tratamiento anticoagulante.

Pacientes con INR fuera de rango terapéutico		
Tratamiento	Frecuencia	%
Sí, a ACOD	3	16,7
Sí, a retirar	1	5,6
No cambio	14	77,8
Total	40	100

Tabla 5: frecuencia y porcentaje de pacientes con FA con INR fuera de rango terapéutico en relación a la modificación del tratamiento.

Características de los pacientes en función de la unidad de ingreso

Un total de 50 pacientes (35,5%) ingresaron en el servicio de Medicina Interna, seguido de un 27,7% que lo hizo en Cardiología (tabla 6). Geriátría tuvo 21 pacientes, correspondiendo con el 14,9% del total, mientras que otras especialidades tuvieron el 22% de los ingresos (32 pacientes).

Unidad de ingreso		
Servicios	Frecuencia	%
Medicina Interna	50	35,5
Cardiología	38	27,0
Geriátría	21	14,9
Otros	32	22,7
Total	141	100

Tabla 6: frecuencia y porcentaje de pacientes con FA en función de la unidad de ingreso.

Si analizamos **el tratamiento preventivo** que tienen prescritos los pacientes que ingresan en los distintos servicios, podemos comprobar cómo en las unidades de Geriátría y Medicina Interna el 61,9% (de un total de 21 pacientes) y el 54% (de un total de 50 pacientes), respectivamente, no están anticoagulados al ingreso.

En cuanto a la **modificación del tratamiento en función de la unidad de ingreso**, vemos que el 85,7% (18) de los pacientes que ingresan en el servicio de Geriátría no sufre ninguna modificación en el tratamiento. Sólo el 20% de los que ingresa en el servicio de Medicina Interna sufre modificaciones al alta.

Quisimos analizar cuál era el **tratamiento anticoagulante más utilizado a la hora de iniciar la anticoagulación**: de los 15 pacientes que no estaban previamente anticoagulados, que ingresaron en Cardiología y salieron con tratamiento anticoagulante al alta, lo hicieron con un ACOD en el 80% (12 pacientes) de las ocasiones, mientras que el 20% restante (3 pacientes) lo hizo con acenocumarol. De los 7 pacientes que no estaban previamente anticoagulados, que ingresaron en Medicina Interna y salieron con tratamiento anticoagulante al alta, lo hizo con un ACOD en el 71% (5 pacientes) de las veces, mientras que el 29% restante (2 pacientes) lo hizo con acenocumarol. Se puede sugerir entonces que los ACOD son los fármacos anticoagulantes preferidos a la hora de iniciar un tratamiento de prevención de embolismo arterial, y parece que el servicio de Cardiología es donde más se prescribe.

Tratamiento anticoagulante de inicio			
Servicios	Inicio con ACOD (%)	Inicio con acenocumarol (%)	Total pacientes inicio anticoagulante
Medicina Interna	5 (71,4)	2 (28,6)	7
Cardiología	12 (80)	3 (20)	15
Geriátría	0	0	0
Otros	5 (62,5)	3 (37,5)	8
Total	22	8	30

Tabla 7: frecuencia y porcentaje de pacientes con FA no anticoagulada al ingreso que inician tratamiento anticoagulante al alta.

En cuanto a la **edad respecto a la unidad de ingreso**, Geriátría y Medicina Interna son los servicios que más pacientes mayores de 90 años ingresa, siendo el (el 47,8% y el 43,5%, respectivamente).

Limitaciones del estudio

El pequeño tamaño maestral de la cohorte analizada y la falta de tiempo para abarcar un análisis más sosegado y profundo de cada historia clínica individual han podido afectar al desarrollo del estudio, haciendo que no podamos abarcar resultados más ambiciosos que puedan explicar algunos de los hallazgos descritos.

En cualquier caso y aun con todo los datos parecen indicar que .existe una mayoría de pacientes con FA que aún no están anticoagulados. El ingreso hospitalario puede ser una oportunidad para replantearse la adecuación del tratamiento anticoagulante; sopesar los riesgos y beneficios de acuerdo a la situación funcional del enfermo, reevaluar los factores de riesgo que se hayan podido modificar a lo largo del tiempo, la labilidad del INR en los casos en los que se utilice acenocumarol, y por supuesto las preferencias del enfermo.

6. Conclusiones

Los resultados presentados en el apartado anterior nos ofrecen una información que pudiera ser concluyente o a tener en cuenta respecto a ciertas variables que hemos considerado:

- La mayoría de los pacientes con FA se encuentran entre los 71 y 85 años de edad.
- El 51,8% de los pacientes con FA no recibe tratamiento anticoagulante.
- El 34% de los pacientes con acenocumarol tiene niveles fuera de rango terapéutico, lo que nos indica protección inadecuada
- Sólo el 22% de los pacientes que presentaban un INR fuera de rango terapéutico sufre modificaciones en su tratamiento **anticoagulante**
- Geriátría y Medicina Interna son los servicios que menos modifican el tratamiento anticoagulante al alta (85,7% y 80% respectivamente).
- El 73% de los pacientes que reciben anticoagulación por primera vez lo hacen con un ACOD .

7. Bibliografía

1. Chug SS, Havmoeller R, Narayanan K, Shen WK, Sing D, Rienra M et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a global burden of disease 2010 study. *Circulation*. 2014; 129(8): p. 837-47.
2. Dewland T, Olgin J, Vittinghoff E, Marcus G. Incident atrial fibrillation among Asians, Hispanics, blacks and whites. *Circulation*. 2013 diciembre 3; 128(23): p. 2470-2477.
3. Magnani J, Rienstra M, Lin H, et al. Atrial fibrillation: current knowledge and future directions in epidemiology and genomics. *Circulation*. 2011; 124: p. 1982.
4. McMichael J. Sir James Mackenzie and atrial fibrillation: a new perspective. *The Journal of Royal College of General Practitioners*. 1981 julio; 31º(228): p. 402-6.
5. Castellanos LER. *Cardiodata [sede Web]**. [actualizado 11 de febrero de 2012; acceso 26 de diciembre de 2016]. Historia de la fibrilación auricular. Disponible en: <http://cardiodata.org/historia-de-la-fibrilacion-auricular/>
6. Davenport HW. Not just any medical school: the science, practice, and teaching of medicine at the University of Michigan, 1850-1941. 4ª ed. Davenport HW, editor. Michigan; 2002.
7. Márquez M, Gómez-Flores J, Aranda-Faustro A, Cazares-Campos I, Cárdenas M. Avances recientes en la fisiopatología de la fibrilación auricular. *Archivos de cardiología de México*. 2009 diciembre; 79(2): p. 18-25.
8. Fibrilación auricular online [sede Web]*. [actualizado 13 de febrero de 2014; acceso 26 diciembre de 2016]. Cambios electrofisiológicos, funcionales y estructurales en la fibrilación auricular. Disponible en: <https://www.fibrilacionauricularonline.es/enfermedad-y-diagnostico/patogenia-y-fisiopatologia/cambios-electrofisiologicos-funcionales-y-estructurales>
9. Girona J, Domingo A, Albert D, Casaldàliga J, Mont L, Brugada J, et al. Fibrilación auricular familiar. *Revista Española de Cardiología*. 1997; 50(8): p. 548-51
10. Brugada R, Tapscott T, Czernuszewicz GZ, Marian A, Iglesias A, Mont L, et al. Identification of a Genetic Locus for Familial Atrial Fibrillation. *The New England Journal of Medicine*. 1997; 336: p. 905-11
11. My EKG [sede Web]*. [actualizado 22 de mayo de 2017; acceso 26 de diciembre de 2016]. Disponible en: <http://www.my-ekg.com/arritmias-cardiacas/fibrilacion-auricular.html>
12. Márquez M, Gómez-Flores J, Aranda-Faustro A, Cazares-Campos I, Cárdenas M. Avances recientes en la fisiopatología de la fibrilación auricular. *Archivos de cardiología de México*. 2009 diciembre; 79(2): p. 18-25.
13. Engdahl J, Andersson L, Mirskaya M, Rosenqvist M. Stepwise screening of atrial fibrillation in a 75-year-old population: implications for stroke prevention. *Circulation*. 2013; 127: p. 930-937.
14. 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. European Society of Cardiology, European Heart Rhythm Association; 2016.
15. Fabritz L, Guasch E, Antoniades C, Bardinnet I, Benninger G, Betts TR, et al. Defining the major health modifiers causing atrial fibrillation: a roadmap to underpin personalized prevention and treatment. *Nature*. 2016 abril; 13: p. 230-7.
 16. Carrol K, Majeed A. Comorbidity associated with atrial fibrillation: a general practice-based study. *British journal of general practice*. 2001 noviembre.
 17. Hart RG, Pearce LA, McBride R, Rothbart RM, Asinger RW. Factors associated with ischemic stroke during aspirin therapy in atrial fibrillation: analysis of 2012 participants in the SPAF I–III clinical trials. *Stroke*. 1999; 30(6): p. 1223-9.
 18. Hart RG, Halperin JL, Pearce LA, Anderson DC, Kronmal RA, McBride R, et al. Lessons from the stroke prevention in atrial fibrillation trials. *Annals of Internal Medicine*. 2003; 138: p. 831-8.
 19. Disertori M, Latini R, Barlera S, Franzosi M, Staszwesky L, Maggioni AP, et al. Valsartan for prevention of recurrent atrial fibrillation. *New England Journal of Medicine*. 2009; 360: p. 1060-17.
 20. Goette A, Schon N, Kirchhof P, Breithardt G, Fetsch T, Hausler K, et al. Angiotensin II-antagonist in paroxysmal atrial fibrillation (ANTIPAF) trial. *Circulation arrhythmia and electrophysiology*. 2012; 5: p. 43-51.
 21. Hart R, Eikelboom J, Brimble K, McMurtry M, Ingram A. Stroke prevention in atrial fibrillation patients with chronic kidney disease. *Canadian Journal of Cardiology*. 2013; 29: p. 71-8.
 22. Vaquero RA. APAM. [Online]. Available from: <http://www.apam-malaga.org/>.
 23. Hoffman R, Benz Jr EJ, Shattil SJ, Furie B, Cohen HJ, Silberstein LE, et al. Hematology. Basic principles and practice Hoffman R, editor.: Elsevier; 2005.
 24. SAMIUC: Sociedad Andaluza de Medicina Intensiva y Unidades Coronarias. [Online].; 2013 [cited 2017 abril. Available from: <http://www.samiuc.es/index.php/calculadores-medicos/calculadores-cardiovasculares/has-bleed-score.html>.
 25. López de Luca B, Murgadella A, Padullés A, Serrano O, Roca M, March M. Acenocumarol: estudio de sus interacciones en pacientes hospitalizados. *OFFARM*. 2006 mayo; 25(5).
 26. Roncalés FJ. Tratamiento anticoagulante oral: ¿warfarina o acenocumarol? *Medicina Clínica*. 2008; 131(3): p. 98-100.
 27. Ariza-Solé A, Llibre C, Nato M, Bernal E, Curós A, Cequier À. Control de la anticoagulación con warfarina o acenocumarol en España. ¿Hay diferencias? *Revista Española de Cardiología*. 2015; 68(12): p. 1179-90.
 28. Barrios V, Escobar C, Prieto L, Osorio G, Polo J, Lobos JM, et al. Control de la anticoagulación en pacientes con fibrilación auricular no valvular asistidos en Atención Primaria en España. Estudio PAULA. *Revista Española de Cardiología*. 2015; 68(9): p. 769-76.
 29. Polo García, J.. Nuevos anticoagulantes frente a anticoagulantes clásicos: ventajas e inconvenientes. *SEMERGEN*. 2013; 39(1): p. 10-6.
 30. Mateo J. Nuevos anticoagulantes orales y su papel en la práctica clínica. *Revista Española de Cardiología*. 2013; 13(C): p. 33-41.

31. Osakidetza. Nuevos anticoagulantes en fibrilación auricular no valvular: rivaroxabán, apixabán. INFAC. 2012; 20(5).
32. Osakidetza. Interacciones de los anticoagulantes orales. INFAC. 2002; 10 (6). (4)
33. Criterios y recomendaciones generales para el uso de anticoagulantes orales directos (ACOD) en la prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular. Informe de posicionamiento terapéutico. Ministerio de sanidad, servicios sociales e igualdad, Agencia española de medicamentos y productos sanitarios; 2016.
34. Escolar G, García J, López MF, Roldán V. Guía sobre los nuevos anticoagulantes orales. Guía. Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia, Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia.
35. Camm A.J. The RE-LY study: randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy: dabigatran vs. warfarin. *European Heart Journal*. 2009; 30: p. 2554-5.
36. López-Sendón J, Merino JL. Resultados e implicaciones del estudio ROCKET. *Revista Española de Cardiología*. 2013; 13(C): p. 42-6.
37. Lopes, RD, Alexander JH, Al-Khatib SM, Ansell J, Easton JD, Gersh BJ et al. Apixaban for reduction in stroke and other thromboembolic events in atrial fibrillation (ARISTOTLE) trial: design and rationale. *American Heart Journal*. 2010; 159 (6): p. 1162.
38. Granger C, Alexander J, McMurray J, Lopes R, Hylek E, Hanna M, et al. Apixaban versus Warfarin in patients with atrial fibrillation. *The New England Journal of Medicine*. 2011; 365: p. 981-92.
39. Giugliano R.P, Ruff C. T, Braunwald E, Murphy S A, Wiviott S D, Halperin J L. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *The New England Journal of Medicine*. 2013; 369: 2093-104.
40. Lekuona I. Estudios en fase III del edoxabán. *Revista Española de Cardiología*. 2016; 16(A): p. 70-7.

8. Agradecimientos

Este trabajo no podría haberse llevado a cabo sin la ayuda incesante e inestimable de la directora del mismo, la doctora Marta Martín Millán, quien aguantó mis innumerables correos electrónicos y visitas a la planta de Medicina Interna para resolver dudas y solucionar problemas con la base de datos.

Agradecimiento inmenso también a mis padres por el apoyo que me han brindado durante mis veinticinco años de existencia, pero aún con mayor ahínco estos seis cursos de carrera; lejos de casa, pero siempre presentes.