



ORIGINAL

Perfil clínico de pacientes con fibrilación auricular tratados con anticoagulantes orales de acción directa atendidos en atención primaria. Estudio SILVER-AP



Mariano de la Figuera^a, Sergio Cinza^b, Nuria Marín^{c,*}, Isabel Egocheaga^d y Miguel Angel Prieto^e, en nombre de los investigadores del estudio SILVER-AP

^a Centre d'Atenció Primària (CAP) Sardenya, Barcelona, España

^b Centro de Saúde (CS) Porto do Son, Santiago de Compostela, España

^c Bayer Hispania S.L., General Medicine CV, Barcelona, España

^d Centro de Salud Isla de Oza, Madrid, España

^e Centro de Salud (CS) Vallobín-La Florida, Oviedo, España

Recibido el 23 de diciembre de 2016; aceptado el 30 de mayo de 2017

Disponible en Internet el 29 de julio de 2017

PALABRAS CLAVE

Anticoagulación;
Anticoagulantes
orales de acción
directa;
Atención primaria;
Fibrilación auricular
no valvular

Resumen

Objetivo: Describir las características clínicas y el manejo de pacientes con fibrilación auricular no valvular (FANV) tratados con anticoagulantes orales de acción directa (ACOD).

Diseño: Estudio observacional, transversal y multicéntrico.

Emplazamiento: Comunidades autónomas en las que el médico de atención primaria puede prescribir ACOD (n = 9).

Participantes: Un total de 790 pacientes con riesgo de ictus o embolia sistémica que estuviesen en tratamiento crónico con anticoagulantes, que hubiesen modificado su pauta terapéutica, y que actualmente estuviesen en tratamiento con un ACOD durante al menos 3 meses.

Mediciones principales: Recogida de datos sociodemográficos y de manejo clínico.

Resultados: La edad media de los sujetos fue de 78,6 ± 8,4 años; un 50,5% eran varones; CHADS₂: 2,6 ± 1,2; CHA₂DS₂-VASc: 4,3 ± 1,6; HAS-BLED: 2,3 ± 1,0. La duración media del tratamiento con ACOD fue de 15,8 ± 12,5 meses. El ACOD más frecuentemente prescrito fue rivaroxabán (57,8%), seguido de dabigatrán (23,7%) y apixabán (18,5%). De los pacientes que tomaban rivaroxabán, el 70,2% recibieron la dosis de 20 mg/día. En el caso de dabigatrán, el 41,7% tomaban la dosis de 150 mg/12 h, y con respecto a apixabán, el 56,2% tomaban la dosis de 5 mg/12 h. La satisfacción con el tratamiento con ACOD (cuestionario ACTS: 52,0 ± 7,2 puntos en la escala Carga y 12,1 ± 2,2 puntos en la escala Beneficio) y el cumplimiento (97,8% de los pacientes fueron cumplidores) fueron elevados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: nuria.marinmontanes@bayer.com (N. Marín).

KEYWORDS

Anticoagulation;
Direct oral
anticoagulants;
Primary care;
Non-valvular atrial
fibrillation

Conclusiones: Los pacientes en tratamiento con ACOD en España tienen un elevado riesgo tromboembólico. Una proporción significativa de sujetos reciben una dosis menor de ACOD de la que les correspondería por sus características clínicas. La satisfacción y la adherencia son elevadas. © 2017 Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Clinical characteristics of patients with atrial fibrillation treated with direct oral anticoagulants attended in primary care setting. The SILVER-AP study

Abstract

Objective: To analyse the clinical characteristics and management of patients with non-valvular atrial fibrillation (NVAf) treated with direct oral anticoagulants (DOAC).

Design: Observational, cross-sectional and multicentre study.

Location: Autonomous Communities in which the general practitioner can prescribe DOAC (n = 9).

Participants: The study included a total of 790 patients on chronic treatment with anticoagulants, and on whom therapy was changed, as well as being currently on treatment with DOAC for at least for 3 months.

Main measures: A record was made of the sociodemographic and clinical management data.

Results: Mean age was 78.6 ± 8.4 years, and 50.5% of patients were men. Mean CHADS₂ score was 2.6 ± 1.2 , mean CHA₂DS₂-VASc score was 4.3 ± 1.6 , and the mean HAS-BLED score was 2.3 ± 1.0 . Mean duration of treatment with DOAC was 15.8 ± 12.5 months. Rivaroxaban was the DOAC most frequently prescribed (57.8%), followed by dabigatran (23.7%), and apixaban (18.5%). Of the patients receiving rivaroxaban, 70.2% were taking the dose of 20 mg/daily. Of the patients receiving dabigatran, 41.7% were taking the dose of 150 mg twice daily, and in the case of apixaban, 56.2% were taking the dose of 5 mg twice daily. Satisfaction (ACTS Burdens scale 52.0 ± 7.2 and ACTS Benefits scale 12.1 ± 2.2), and therapeutic adherence (97.8% of patients took their medication regularly) with DOAC were high.

Conclusions: Patients treated with DOAC in Spain have a high thromboembolic risk. A significant proportion of patients receive a lower dose of DOAC than that recommended according to their clinical profile. Satisfaction and medication adherence are high.

© 2017 Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

La fibrilación auricular (FA) aumenta hasta en 5 veces el riesgo de presentar un ictus. En comparación con los ictus de otras etiologías, los asociados a la FA tienen una mayor mortalidad, producen más discapacidad y tienen más riesgo de presentar recurrencias. La prevención mediante el tratamiento antitrombótico adecuado es fundamental en estos pacientes, ya que la mayoría tienen un riesgo elevado de ictus, y deberían estar anticoagulados^{1,2}.

Los antagonistas de la vitamina K (AVK), aunque eficaces, tienen limitaciones (estrecha ventana terapéutica, interacciones con otros fármacos, necesidad de controles periódicos, frecuentes ajustes de dosis, etc.), y ello, junto con el miedo al sangrado, hace que entre un 20-40% de los pacientes con FA no valvular (FANV), con indicación de anticoagulación, no la reciban²⁻⁵. Asimismo, diferentes registros han objetivado que alrededor del 40% de los pacientes con FANV tratados con AVK tienen un pobre control de la anticoagulación, lo que incrementa el riesgo de complicaciones tromboembólicas y/o hemorrágicas⁶⁻⁹.

Los anticoagulantes orales de acción directa (ACOD) superan la mayoría de las limitaciones de los AVK y,

comparados con warfarina, son al menos tan eficaces en la prevención del ictus o embolismo sistémico, pero con un mejor perfil de seguridad, especialmente por el menor riesgo de hemorragia intracraneal y sangrado mortal¹⁰. La introducción de los ACOD en la práctica clínica está contribuyendo a que cada vez haya menos pacientes con FANV sin tratamiento anticoagulante, si bien el porcentaje de pacientes en tratamiento con ACOD varía entre países^{11,12}.

En España, el número de pacientes con FANV tratados con ACOD está aumentando, y es necesario conocer el perfil clínico de estos pacientes, y si el tratamiento con ACOD se realiza correctamente. La información disponible es escasa y limitada a un número relativamente bajo de pacientes¹³⁻¹⁵.

El objetivo principal del estudio SILVER-AP es describir las características sociodemográficas y clínicas de los pacientes diagnosticados de FANV con riesgo de ictus o embolia sistémica y que sigan tratamiento con un ACOD indicado por su médico de atención primaria (AP). Como objetivos secundarios se analizan: 1) el cumplimiento terapéutico con respecto a su tratamiento crónico anticoagulante en el momento de ser reclutados; 2) el grado de satisfacción de los pacientes con el tratamiento anticoagulante, y 3) los

motivos que determinaron el cambio de tratamiento anti-coagulante.

Métodos

Es un estudio observacional transversal, nacional y multicéntrico, realizado en las 9 comunidades autónomas en las que el médico de AP puede establecer la indicación y la prescripción de un ACOD (Galicia, Madrid, País Vasco, Navarra, Aragón, Andalucía, Cataluña, Valencia y Baleares). Los criterios de inclusión de los pacientes fueron: edad igual o mayor de 18 años, diagnosticados de FANV con riesgo de ictus o embolia sistémica atendidos en consultas de AP, que recibiesen tratamiento crónico con anticoagulantes, que actualmente estuviesen en tratamiento con un ACOD durante al menos 3 meses antes de la inclusión, que la indicación del ACOD hubiese sido establecida por el médico de AP, y que otorgasen su consentimiento informado por escrito. Los criterios de exclusión fueron: pacientes que hubiesen modificado su tratamiento anticoagulante durante un periodo inferior a 3 meses antes de la inclusión; pacientes con un deterioro cognitivo que impidiese la comprensión del redactado de la hoja de información para el paciente, del consentimiento informado o la realización de cuestionarios autoadministrados; o pacientes cuyo inicio del tratamiento anticoagulante para FANV fuese un ACOD.

Participaron 101 investigadores de 62 centros de AP. El estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) de referencia (IDIAP, Fundación Jordi Gol) y por los CEIC locales de los diferentes centros participantes. El reclutamiento se inició en mayo de 2015 y finalizó en diciembre de 2015.

Todos los datos se obtuvieron en una única entrevista al paciente y a través de dos fuentes de información: las historias clínicas y el cuestionario de satisfacción con el tratamiento anticoagulante *Anti-Clot Treatment Scale* (ACTS)^{16,17}. Los datos se recogieron en un cuaderno electrónico diseñado específicamente para el estudio, que disponía de un sistema de validación interna.

Se recogieron variables sociodemográficas (edad, género, raza, situación laboral, situación familiar, grado de autonomía, nivel de estudios), datos referentes a la FA (tipo de FA, tiempo desde el diagnóstico de FA), exploración física (peso, talla, presión arterial y frecuencia cardiaca), factores de riesgo cardiovascular (hipertensión, dislipidemia, diabetes, hábito tabáquico), enfermedades cardiovasculares asociadas (cardiopatía isquémica, insuficiencia cardiaca, ictus, ataque isquémico transitorio [AIT], o embolismo sistémico, enfermedad arterial periférica, insuficiencia renal, placa de ateroma), antecedentes de sangrado, anemia o predisposición al sangrado, historia de INR lábil, polimedición, EPOC, depresión, disfunción tiroidea, apnea del sueño y cáncer activo. Se estratificó el riesgo tromboembólico mediante las escalas CHADS₂ y CHA₂DS₂-VASc, y el riesgo de sangrado mediante la escala HAS-BLED¹⁸⁻²⁰.

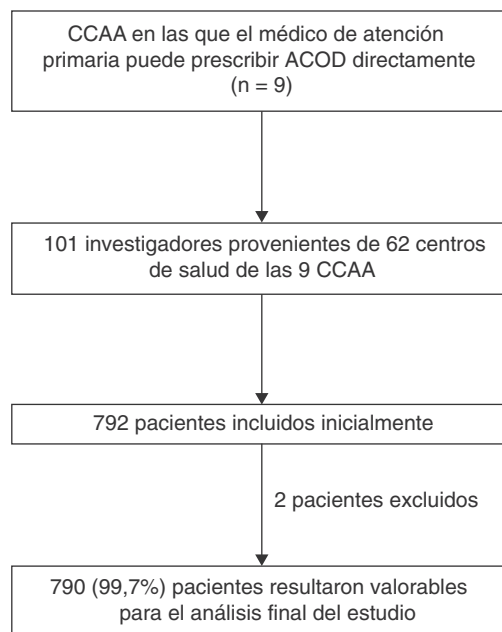
Se definió insuficiencia renal como un filtrado glomerular estimado < 60 ml/min; consumo excesivo de alcohol como la ingesta ≥ 8 UBE (unidad básica estándar)/semana; INR lábil como tiempo en rango terapéutico < 60% (método directo)

o < 65% (método Rosendaal)²¹; insuficiencia hepática como enfermedad hepática crónica o datos bioquímicos indicativos de deterioro hepático²⁰; y polimedición como la toma ≥ 5 principios activos de forma habitual en el momento de la visita.

Se analizó el tratamiento anticoagulante previo (tipo, duración, y en caso de AVK, grado de control de la anticoagulación), así como los motivos del cambio del tratamiento anticoagulante a los ACOD según se siguiera el informe de posicionamiento terapéutico (IPT)²¹. Se estudió el tipo de ACOD que tomaba, la posología en función de la edad, género, peso, función renal, antecedentes de ictus, AIT o embolia sistémica, antecedentes de sangrado, anemia o predisposición al sangrado y polimedición. También se analizó el cumplimiento terapéutico referido a los ACOD mediante el test de Haynes-Sackett, y el grado de satisfacción con el mismo mediante el cuestionario ACTS^{16,17,22}.

Análisis estadístico

Las variables categóricas se describieron mediante frecuencias absolutas y relativas. Para la descripción de las variables continuas se empleó la media y la desviación típica. Para la comparación de las variables cuantitativas se empleó la prueba U de Mann-Whitney. Para las variables cualitativas se empleó la prueba de Chi-cuadrado o el test exacto de Fisher. En todas las pruebas estadísticas se aplicó un nivel de significación estadística < 0,05. Para el tratamiento estadístico de los datos se usó el paquete SAS versión 9.4 (SAS Institute Inc., Cary, NC).



Esquema general del estudio. Estudio observacional transversal y multicéntrico, para describir las características clínicas y el manejo de pacientes con fibrilación auricular no valvular tratados con anticoagulantes orales de acción directa. ACOD: anticoagulantes orales de acción directa; CCAA: comunidades autónomas.

Resultados

En el estudio SILVER-AP participaron un total de 101 investigadores (edad media: $51,1 \pm 7,6$ años; 50,5% varones). El 86,1% de los investigadores trabajaban en el ámbito urbano y el tiempo medio de ejercicio médico profesional fue de $23,7 \pm 7,9$ años.

De los 792 pacientes incluidos en el estudio, 790 (99,7%) resultaron valorables para el análisis final del estudio. Las características basales de los pacientes se resumen en la [tabla 1](#). La edad media fue de $78,6 \pm 8,4$ años, el 50,5% eran varones, la mayoría estaban jubilados (84,7%), vivían acompañados (87,7%), y eran independientes (78,1%). La forma más frecuente de FA fue la permanente (64,6%), y el factor de riesgo cardiovascular más frecuente fue la hipertensión (86,3%). El 20,8% tenían antecedentes de ictus, AIT o embolismo sistémico, y de ellos, el 28,7% presentaban secuelas. De los que previamente tomaban AVK, el 63,7% tenían INR lábil conocido. El 10,4% de los pacientes tenían antecedentes de hemorragia, anemia o predisposición al sangrado. De los eventos hemorrágicos mayores, el 38,5% correspondieron a sangrados de origen gastrointestinal, el 30,8% a hemorragia intracraneal, el 15,4% de origen genitourinario, y el resto, a otro tipo de hemorragias.

Respecto al riesgo tromboembólico ([tabla 2](#)), el CHADS₂ medio fue de $2,6 \pm 1,2$ y el CHA₂DS₂-VASc medio de $4,3 \pm 1,6$ (el 81,9% tenían un CHADS₂ ≥ 2 y el 98,1% un CHA₂DS₂-VASc ≥ 2). En cuanto al riesgo hemorrágico, el HAS-BLED medio fue de $2,3 \pm 1,0$ (el 37,7% tenían un HAS-BLED ≥ 3).

El tratamiento anticoagulante previo, en el 95,9% era AVK, con una duración media de $43,9 \pm 41,1$ meses, y el resto recibían heparinas de bajo peso molecular o antiagregantes plaquetarios. En el 78,1% de los casos el control de la anticoagulación previo al cambio de tratamiento a un ACOD se realizaba solo desde AP, seguido por hematología (12,2%) y en el 7,5% era un modelo mixto/combinado.

Se analizaron los motivos del cambio de tratamiento anticoagulante a los ACOD según se siguiera el IPT ([tabla 3](#)): cuando se realizó de acuerdo con los criterios IPT (59,1%), los motivos más frecuentes fueron el mal control del INR (78,4%), seguido de hipersensibilidad o contraindicación a AVK (13,5%). Si el cambio de tratamiento no se pautó según los criterios IPT (40,9%), los motivos más frecuentes fueron la imposibilidad de alcanzar un INR controlado durante el último año (71,8%), seguido de la prescripción por ficha técnica (19,8%).

Los pacientes del estudio llevaban una media de $15,8 \pm 12,5$ meses en tratamiento con ACOD (rango 3-55 meses). El más prescrito fue rivaroxabán (57,8%), seguido de dabigatrán (23,7%) y apixabán (18,5%). De los que tomaban rivaroxabán, el 70,2% recibían 20 mg una vez al día. Respecto a dabigatrán, el 41,7% tomaban 150 mg dos veces al día, y de apixabán, el 56,2% tomaban 5 mg dos veces al día. La posología de los ACOD según diferentes características clínicas se resume en la [tabla 4](#). Respecto a rivaroxabán, la dosis de 15 mg fue más prescrita en las mujeres, en pacientes con antecedentes de ictus, AIT o embolia sistémica, filtrado glomerular < 60 ml/min, en ancianos y con menor peso. En el caso de dabigatrán, la dosis de 110 mg se prescribió más en pacientes con filtrado glomerular < 60 ml/min, ancianos y con menor peso. Y en relación con apixabán, la dosis de

Tabla 1 Descripción de la muestra

Variable	Total
Datos sociodemográficos	
Edad (años)	$78,6 \pm 8,4$
Sexo, varón (%)	50,5
Raza, caucásica (%)	99,5
Situación laboral (%)	
Empleado	3,6
Desempleo	10,0
Invalidez	1,6
Jubilado	84,7
Situación familiar (%)	
Vive solo	10,6
Vive acompañado	87,7
Vive en residencia	1,6
Grado de autonomía (%)	
Independiente	78,1
Dependiente familiar/cuidador	21,9
Máximo nivel de estudios (%)	
Sin estudios	19,0
Primarios	51,5
Secundarios	21,3
Superiores	8,2
Características de la FA	
Tipo de FA (%)	
Paroxística	26,4
Persistente	9,0
Permanente	64,6
Tiempo desde el diagnóstico de FA (años)	$5,4 \pm 4,2$
Exploración física	
Índice de masa corporal (kg/m ²)	$29,0 \pm 4,8$
Presión arterial sistólica (mmHg)	$130,9 \pm 14,3$
Presión arterial diastólica (mmHg)	$74,5 \pm 9,1$
Frecuencia cardíaca (lpm)	$73,9 \pm 12,8$
Factores de riesgo cardiovascular	
Hipertensión arterial (%)	86,3
Dislipidemia (%)	63,8
Diabetes mellitus (%)	32,4
Tabaquismo	
Fumador activo	5,8
Exfumador (≥ 1 año)	32,7
Nunca fumador	61,5
Consumo excesivo de alcohol (%)	4,2
Enfermedades cardiovasculares	
Insuficiencia cardíaca/disfunción sistólica VI (%)	29,4
Antecedentes de ictus, AIT o embolismo sistémico (%)	
Ictus isquémico	49,7
Ictus hemorrágico	6,4
AIT	28,1
Embolismo sistémico	15,8
Insuficiencia renal (%)	20,3
Cardiopatía isquémica (%)	15,1
Enfermedad arterial periférica (%)	9,7
Antecedentes de infarto de miocardio (%)	7,8

Tabla 1 (continuación)

Variable	Total
Placa de ateroma en cualquier territorio (%)	6,3
Factores que aumentan el riesgo de sangrado	
INR lábil conocido (%)	63,7
Historia de sangrado, anemia o predisposición al sangrado (%)	10,4
Hemorragia mayor	59,8
Hemorragia no mayor clínicamente relevante	39,0
Insuficiencia hepática (%)	0,8
Otras enfermedades/situaciones de interés	
Polimedicación (%)	83,6
EPOC (%)	19,4
Depresión (%)	16,2
Disfunción tiroidea (%)	12,0
Apnea del sueño (%)	5,3
Cáncer activo (%)	2,2

AIT: ataque isquémico transitorio; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FA: fibrilación auricular; INR: *international normalized ratio*; VI: ventrículo izquierdo.

2,5 mg se pautó más en los pacientes con un filtrado glomerular < 60 ml/min, en los más ancianos y en los de menor peso.

Respecto a la adherencia, el 97,8% de los participantes eran cumplidores, según el test de Haynes-Sackett (el 98,3% en los pacientes polimedicados y el 95,3% en los no polimedicados; $p=0,045$). Además, se observó que el porcentaje de pacientes con dificultad para tomar los comprimidos fue similar en pacientes polimedicados y en los no polimedicados (7,6 y 7,8%, respectivamente).

La satisfacción con el tratamiento anticoagulante evaluada mediante el cuestionario ACTS fue elevada ($52,0 \pm 7,2$ puntos en la escala Carga, y $12,1 \pm 2,2$ puntos en la escala Beneficio). Se observó una mayor satisfacción con el ACOD en los pacientes con más tiempo en tratamiento (≥ 12 meses frente a < 12 meses), escala Carga: $53,1 \pm 6,8$ vs. $51,0 \pm 7,5$; $p < 0,001$; escala Beneficio: $12,4 \pm 2,1$ vs. $11,9 \pm 2,3$, respectivamente; $p = 0,019$.

Discusión

El estudio SILVER-AP analizó en una muestra amplia de pacientes con FANV, representativa de la población española, tanto el perfil clínico como el manejo de pacientes en tratamiento con ACOD. Los pacientes incluidos tenían un gran número de comorbilidades, y un riesgo elevado de presentar complicaciones tromboembólicas (CHADS₂ medio de 2,6; CHA₂DS₂-VASc medio de 4,3), pero no así de complicaciones hemorrágicas (HAS-BLED medio de 2,3). En el estudio FANTASIA, con 283 pacientes en tratamiento con ACOD en España, el CHADS₂ medio fue de 2,2, el CHA₂DS₂-VASc medio de 3,6 y el HAS-BLED medio de 1,9^{13,14}. En comparación con pacientes con FANV tratados con AVK en España, en el estudio PAULA, en el que se incluyeron a 1.524 pacientes, el CHADS₂ medio fue de 2,3, el CHA₂DS₂-VASc medio de 3,9 y el HAS-BLED medio de 1,6⁶. En el estudio CALIFA, el CHADS₂

Tabla 2 Estratificación de riesgo tromboembólico y hemorrágico

Riesgo tromboembólico	
Escala CHADS₂	2,6 ± 1,2
<i>Componentes escala CHADS₂ (%)</i>	
Historia de insuficiencia cardiaca congestiva	29,4
Hipertensión arterial	86,3
Edad ≥ 75 años	71,1
Diabetes mellitus	32,4
Historia de ictus/AIT/embolia sistémica	20,8
Escala CHA₂DS₂-VASc	4,3 ± 1,6
<i>Componentes escala CHA₂DS₂-VASc (%)</i>	
Historia de ICC/disfunción ventricular izquierda	29,4
Hipertensión	86,3
Edad ≥ 75 años	71,1
Diabetes mellitus	32,4
Accidente cerebrovascular/AIT/embolia sistémica	20,8
Enfermedad vascular ^a	28,0
Edad 65-74 años	23,3
Sexo femenino	49,5
Riesgo hemorrágico	
Escala HAS-BLED	2,3 ± 1,0
<i>Componentes escala HAS-BLED</i>	
Hipertensión no controlada (PAS > 160 mmHg)	3,3
Insuficiencia renal ^b	1,3
Insuficiencia hepática ^c	0,8
Historia previa de ictus	20,8
Historia de sangrado, anemia o predisposición al sangrado	10,4
Tiempo en rango terapéutico del INR < 60%	63,7
Edad > 65 años	93,4
Medicamentos que afecten la hemostasia	12,8
Ingesta de ≥ 8 bebidas alcohólicas/semana	4,2

AIT: ataque isquémico transitorio; ICC: insuficiencia cardiaca congestiva; INR: *international normalized ratio*; PAS: presión arterial sistólica.

^a Enfermedad vascular incluye infarto de miocardio previo, enfermedad arterial periférica, placa aórtica.

^b Diálisis crónica, trasplante renal o creatinina sérica $\geq 2,26$ mg/dl.

^c Enfermedad hepática crónica (p. ej., cirrosis) o datos bioquímicos indicativos de deterioro hepático (p. ej., bilirrubina > 2 veces el límite superior normal, AST/ALT > 3 veces el límite superior normal).

fue de 2,2, el CHA₂DS₂-VASc de 3,5 y el HAS-BLED de 2,4⁷. Estos datos sugieren que cada vez se tiene más experiencia en el empleo de los ACOD, y si bien es cierto que los ACOD poseen un mejor perfil de seguridad y una mayor facilidad de empleo, aún existen barreras de uso que se ponen de manifiesto en los estudios y en la práctica clínica habitual. En comparación con los países de nuestro entorno, los datos del estudio GARFIELD-AF, realizado en 1.215 centros de 35

Tabla 3 Motivos del cambio a ACOD según se siguiesen los criterios del IPT o no^a

<i>Pacientes en los que el cambio de tratamiento a los nuevos ACOD se pautó según los criterios IPT (%)</i>	59,1
Pacientes que han iniciado tratamiento con AVK en los que no es posible mantener un control de INR dentro de rango (2-3) a pesar de un buen cumplimiento terapéutico (%)	78,4
Pacientes con hipersensibilidad conocida o con contraindicación específica al uso de acenocumarol o warfarina (%)	13,5
Imposibilidad de acceso al control de INR convencional (%)	9,6
Pacientes en tratamiento con AVK que sufren episodios tromboembólicos arteriales graves a pesar de un buen control del INR. Entre otras opciones terapéuticas, los ACOD podrían representar una alternativa en estos pacientes (%)	9,2
Pacientes con ictus isquémico que presenten criterios clínicos y de neuroimagen de alto riesgo de hemorragia intracraneal, definido como la combinación de HAS-BLED ≥ 3 y al menos uno de los siguientes: leucoaraiosis grado III-IV y/o microsangrados corticales múltiples (%)	7,1
Pacientes con antecedentes de hemorragia intracraneal (excepto durante la fase aguda) en los que se valore que los beneficios de la anticoagulación superan el riesgo hemorrágico (%)	4,5
<i>Pacientes en los que el cambio de tratamiento a los nuevos ACOD no se pautó según los criterios IPT (%)</i>	40,9
Pacientes con INR no controlado durante el último año (%)	71,8
Prescrito según ficha técnica (%)	19,8
Pacientes con hipersensibilidad conocida o con contraindicación específica al uso de acenocumarol o warfarina (%)	3,7
Pacientes en tratamiento con AVK que presentan episodios tromboembólicos arteriales graves a pesar de un buen control del INR (%)	3,1
Reacciones adversas graves asociadas al tratamiento con AVK o interacción farmacológica relevante de difícil control a pesar del ajuste posológico en función del INR (%)	2,5
Pacientes en tratamiento con AVK que han presentado episodios hemorrágicos graves a pesar de un buen control del INR (%)	2,2
Pacientes con riesgo elevado de hemorragia intracraneal (%)	1,5

ACOD: anticoagulantes orales de acción directa; AVK: antagonistas de la vitamina K; INR: *internacional normalized ratio*; IPT: informe de posicionamiento terapéutico.

^a Un paciente podía tener más de un motivo.

países, el perfil clínico de los pacientes fue similar en los pacientes con FANV, independientemente de si se inició el tratamiento con AVK o con ACOD, posiblemente porque en estos países el empleo de los ACOD es mayor, no hay tantas restricciones de uso como en España¹¹.

El estudio SILVER-AP se realizó en comunidades autónomas donde el médico de AP podía prescribir directamente los ACOD. Aunque desde la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios se realizó un IPT en diciembre de 2013²¹ que sirviera de referencia para la prescripción de ACOD, cada comunidad autónoma ha seguido unos criterios propios, que además no son exactamente iguales entre sí, lo que de alguna manera limita el acceso equitativo a los ACOD²¹. En el presente estudio se analizaron específicamente los motivos del cambio a ACOD según si se seguían los criterios IPT. El anticoagulante previo más empleado fueron los AVK, y el motivo más frecuente del cambio, independientemente de que se siguiese el IPT, fue, con diferencia, el mal control de INR. Teniendo en cuenta que hasta el 40% de los pacientes en España tienen un mal control habitual de INR^{6,7}, en los próximos años es esperable que haya un incremento en el número de pacientes tratados con ACOD.

El ACOD más frecuentemente prescrito fue rivaroxabán (57,8% de los pacientes), lo que coincide con otros estudios tanto a nivel nacional como internacional²³. Aunque los motivos de esta mayor prescripción de rivaroxabán pueden ser múltiples, es posible que la administración única diaria (frente a dos veces al día con dabigatrán y apixabán), el ajuste de dosis más sencillo (la dosis de rivaroxabán se ajusta únicamente de acuerdo con la función renal, mientras que las dosis de dabigatrán y apixabán no solo se ajustan

de acuerdo con la función renal, sino que hay que tener en cuenta otras variables), y que es el ACOD que tiene más indicaciones aprobadas, con un amplio programa de ensayos clínicos y estudios de práctica clínica real, estén entre las razones más importantes^{1,21}.

En nuestro estudio las dosis de los ACOD empleadas no siempre siguieron las indicaciones recomendadas. Esto es relevante, ya que en determinados pacientes se están empleando dosis menores de ACOD de las que corresponderían por sus características clínicas¹, lo que podría tener consecuencias importantes.

Para asegurar una adecuada prevención de las complicaciones tromboembólicas en el paciente con FANV es imprescindible un adecuado cumplimiento terapéutico del tratamiento anticoagulante. Aunque inicialmente algunos autores sugirieron que la adherencia al tratamiento con ACOD podría ser menor que con los AVK al no precisar una monitorización periódica de la anticoagulación, distintos estudios han demostrado que no solo no es menor, sino que la adherencia terapéutica con los ACOD es significativamente mayor²⁴. Estos resultados están en línea con los encontrados en nuestro estudio, donde el cumplimiento terapéutico fue muy elevado, independientemente de si el paciente estaba polimedcado, tras una media de duración del tratamiento de 16 meses. Es decir, la adherencia al tratamiento con ACOD es muy elevada, y se mantiene en el tiempo. Sin embargo, se recomienda establecer medidas que aseguren el adecuado cumplimiento, como el recuento simple de comprimidos o el ajuste de la periodicidad en las visitas de seguimiento²⁵.

En el estudio SILVER-AP se analizó la satisfacción con el tratamiento anticoagulante, y se observó que en pacientes

Tabla 4 Posología de los ACOD

ACOD	Global	Sexo		Antecedentes de ictus, AIT o embolia sistémica		Antecedentes de sangrado, anemia o predisposición al sangrado		FG <60 ml/min		Polimedicación		Edad (años)	Peso (kg)
		Varón	Mujer	Sí	No	Sí	No	Sí	No	Sí	No		
<i>Rivaroxabán (%)</i>													
20 mg (1 vez/día)	70,2	55,1	44,9	18,1	81,9	8,1	91,9	21,0	79,0	17,3	82,7	76,9 ± 8,0	77,4 ± 14,0
15 mg (1 vez/día)	29,8	42,6	57,4	26,5	73,5	11,0	89,0	58,4	41,6	12,5	87,5	83,5 ± 5,7	72,3 ± 12,7
p ^a	—	0,015		0,042		0,316		< 0,001		0,200		< 0,001	< 0,001
<i>Dabigatrán (%)</i>													
150 mg (2 veces/día)	41,7	62,8	37,2	16,7	83,3	6,4	93,6	13,1	86,9	28,2	71,8	72,8 ± 8,1	82,5 ± 14,3
110 mg (2 veces/día)	57,8	49,1	50,9	19,4	80,6	11,1	88,9	34,5	65,5	12,0	88,0	81,7 ± 7,3	74,6 ± 14,0
p ^a	—	0,063		0,629		0,272		0,001		0,005		< 0,001	< 0,001
<i>Apixabán (%)</i>													
5 mg (2 veces/día)	56,2	46,3	53,7	29,3	70,7	11,0	89,0	29,6	70,4	17,1	82,9	74,4 ± 8,6	79,8 ± 13,9
2,5 mg (2 veces/día)	43,2	38,1	61,9	19,0	81,0	22,2	77,8	47,6	52,4	12,7	87,3	83,4 ± 6,5	71,9 ± 15,0
p ^a	—	0,320		0,158		0,066		0,027		0,467		< 0,001	0,001

ACOD: anticoagulantes orales de acción directa; AIT: ataque isquémico transitorio; FG: filtrado glomerular.

^a Comparación de dosis altas frente a dosis bajas de ACOD. Para variables cualitativas se empleó la prueba Chi-cuadrado/test exacto de Fisher, y para variables cuantitativas, la prueba U de Mann-Whitney.

con más de un año de tratamiento fue elevada, lo que está en línea con otros estudios que muestran mayor satisfacción y calidad de vida en pacientes que reciben ACOD frente a AVK^{17,26,27}.

Una de las principales limitaciones del estudio es la naturaleza observacional y transversal del mismo, en el que no existe asignación aleatoria de los pacientes y no es posible controlar todos los factores de confusión. Sin embargo, los estudios observacionales aportan información útil sobre la prevalencia de factores clínicos y reflejan los patrones de tratamiento que se dan en la práctica real. Además, los pacientes fueron incluidos de manera consecutiva, prácticamente no hubo pérdida de datos y la recogida de datos se realizó de manera muy cuidadosa. Asimismo, se incluyeron pacientes de las comunidades autónomas en las que el médico de AP pudiera establecer la indicación del tratamiento con ACOD, por lo que la información obtenida no necesariamente puede extenderse al resto de comunidades autónomas.

Conclusiones

El estudio SILVER-AP aporta información relevante acerca del perfil clínico y del manejo de los ACOD en el paciente con FANV en España en una muestra amplia. Los pacientes en tratamiento con ACOD tienen un elevado riesgo tromboembólico. Existe una proporción significativa de sujetos que reciben una dosis menor de ACOD de la que les correspondería, lo que podría aumentar el riesgo de presentar complicaciones tromboembólicas. En los pacientes en tratamiento con ACOD, tanto el cumplimiento terapéutico como la satisfacción relacionada con el tratamiento son elevadas.

Lo conocido sobre el tema

- La mayoría de los pacientes con fibrilación auricular no valvular (FANV) deberían estar anticoagulados.
- Los anticoagulantes orales de acción directa (ACOD) superan la mayoría de las limitaciones de los antagonistas de la vitamina K (AVK) y cada vez son más empleados en el paciente con FANV en España.
- Actualmente existe escasa información acerca del perfil clínico y del manejo de los ACOD en los pacientes con FANV en España.

¿Qué aporta este estudio?

- Los pacientes en tratamiento con anticoagulantes orales de acción directa (ACOD) en España tienen un elevado riesgo tromboembólico, así como un gran número de comorbilidades.
- Un número importante de pacientes en tratamiento con ACOD reciben una dosis menor de la que les correspondería por sus características clínicas.
- Tanto el cumplimiento terapéutico como la satisfacción relacionada con el tratamiento con ACOD son elevadas.

Conflicto de intereses

Nuria Marín es empleada de Bayer Hispania.

Content Ed Net (Madrid) proporcionó asistencia editorial en la preparación de este artículo.

Anexo. Material adicional

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en [doi:10.1016/j.aprim.2017.05.009](https://doi.org/10.1016/j.aprim.2017.05.009).

Bibliografía

1. 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. The Task Force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. Endorsed by the European Stroke Organisation (ESO). *Eur Heart J*. 2016;37:2893–962.
2. Barrios V, Escobar C, Calderón A, Rodríguez GC, Llisterri JL, Polo García J. Uso del tratamiento antitrombótico según la escala CHA₂DS₂-VASc en los pacientes con fibrilación auricular en atención primaria. *Rev Esp Cardiol*. 2014;67:150–1.
3. Hsu JC, Maddox TM, Kennedy KF, Katz DF, Marzec LN, Lubitz SA, et al. Oral anticoagulant therapy prescription in patients with atrial fibrillation across the spectrum of stroke risk: Insights from the NCDR PINNACLE Registry. *JAMA Cardiol*. 2016;1:55–62.
4. Kakkar AK, Mueller I, Bassand JP, Fitzmaurice DA, Goldhaber SZ, Goto S, et al. Risk profiles and antithrombotic treatment of patients newly diagnosed with atrial fibrillation at risk of stroke: perspectives from the international, observational, prospective GARFIELD registry. *PLoS One*. 2013;8:e63479.
5. Steinberg BA, Kim S, Thomas L, Fonarow GC, Hylek E, Ansell J, et al. Lack of concordance between empirical scores and physician assessments of stroke and bleeding risk in atrial fibrillation: Results from the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF) registry. *Circulation*. 2014;129:2005–12.
6. 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*. *Rev Esp Cardiol*. 2015;68:769–76.
7. Anguita M, Bertomeu V, Cequier Á. Calidad de la anticoagulación con antagonistas de la vitamina K en España: prevalencia de mal control y factores asociados. *Rev Esp Cardiol*. 2015;68:761–8.
8. Escobar C, Barrios V, Prieto L. Therapeutic behavior of primary care physicians in patients with atrial fibrillation taking vitamin K antagonists not adequately controlled. *Eur J Intern Med*. 2016;30:e17–8.
9. Björck F, Renlund H, Lip GY, Wester P, Svensson PJ, Sjölander A. Outcomes in a warfarin-treated population with atrial fibrillation. *JAMA Cardiol*. 2016;1:172–80.
10. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: A meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2014;383:955–62.
11. Camm AJ, Accetta G, Ambrosio G, Atar D, Bassand JP, Berge E, et al. Evolving antithrombotic treatment patterns for patients with newly diagnosed atrial fibrillation. *Heart*. 2017;103:307–14.

12. Huisman MV, Rothman KJ, Paquette M, Teutsch C, Diener HC, Dubner SJ, et al. Antithrombotic treatment patterns in patients with newly diagnosed nonvalvular atrial fibrillation: The GLORIA-AF Registry Phase II. *Am J Med.* 2015;128:1306–13.e1.
13. Moreno-Arribas J, Bertomeu-González V, Anguita-Sanchez M, Cequier Á, Muñoz J, Castillo J, et al. Choice of new oral anticoagulant agents versus vitamin K Antagonists in atrial fibrillation: FANTASIA Study. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2016;21:150–6.
14. Anguita M, Marín F, Roldán I, Cequier A, Bertomeu V, Muñoz J. Satisfacción con el cuidado médico de pacientes con fibrilación auricular anticoagulados con antagonistas de la vitamina K o nuevos anticoagulante. *Rev Esp Cardiol.* 2015;68:537–9.
15. Andreu-Cayuelas JM, Pastor-Pérez FJ, Puche CM, Mateo-Martínez A, García-Alberola A, Flores-Blanco PJ, et al. Repercusiones en la posología de los anticoagulantes orales no antagonistas de la vitamina K por las variaciones de la función renal de los pacientes con fibrilación auricular e insuficiencia cardíaca aguda reciente. *Rev Esp Cardiol.* 2016;69:134–40.
16. Cano SJ, Lamping DL, Bamber L, Smith S. The Anti-Clot Treatment Scale (ACTS) in clinical trials: Cross-cultural validation in venous thromboembolism patients. *Health Qual Life Outcomes.* 2012;10:120.
17. Suárez C, Pose A, Montero-Pérez-Barquero M, Roquer J, Gállego J, Ràfols C, et al. Validación del cuestionario de satisfacción ACTS en pacientes con fibrilación auricular tratados con anticoagulantes orales en España. Estudio ALADIN. *Med Clin (Barc).* 2016;147:192–8.
18. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boechler M, Rich MW, Radford MJ. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: Results from the National registry of Atrial Fibrillation. *JAMA.* 2001;285:2864–70.
19. Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: The euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest.* 2010;137:263–72.
20. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJ, Lip GY. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: The Euro Heart Survey. *Chest.* 2010;138:1093–100.
21. Informe de posicionamiento terapéutico UT/V4/23122013. Criterios y recomendaciones generales para el uso de nuevos anticoagulantes orales en la prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular. 23 de diciembre 2013 [consultado 1 Oct 2016]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/criterios-anticoagulantes-orales.pdf>
22. Haynes RB, Taylor DW, Sackett DL, Gibson ES, Bernholz CD, Mukherjee J. Can simple clinical measurements detect patient noncompliance. *Hypertension.* 1980;2:757–64.
23. Desai NR, Krumme AA, Schneeweiss S, Shrank WH, Brill G, Pezalla EJ, et al. Patterns of initiation of oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation — quality and cost implications. *Am J Med.* 2014;127:1075–82.
24. Nelson WW, Song X, Coleman CI, Thomson E, Smith DM, Damarraju CV, et al. Medication persistence and discontinuation of rivaroxaban versus warfarin among patients with non-valvular atrial fibrillation. *Curr Med Res Opin.* 2014;30:2461–9.
25. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Diener HC, Hacke W, et al. Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in non-valvular atrial fibrillation. *Europace.* 2015;17:1467–507.
26. Corbi IS, Dantas RA, Pelegrino FM, Carvalho AR. Health related quality of life of patients undergoing oral anticoagulation therapy. *Rev Lat Am Enfermagem.* 2011;19:865–73.
27. Fareau S, Baumstarck K, Farcet A, Molines C, Auquier P, Retornaz F. Quality of life of elderly people on oral anticoagulant for atrial fibrillation: VKA versus direct oral anticoagulants. *Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil.* 2015;13:45–54.