

Artículo original

Anticoagulantes orales directos frente a antagonistas de la vitamina K en pacientes del «mundo real» con fibrilación auricular no valvular. Estudio FANTASIIA



Manuel Anguita Sánchez^{a,*}, Vicente Bertomeu Martínez^b, Martín Ruiz Ortiz^a, Ángel Cequier Fillat^c, Inmaculada Roldán Rabadán^d, Javier Muñoz García^e, Lina Badimón Maestro^f, María Asunción Esteve Pastor^g y Francisco Marín Ortuño^g, en representación de los investigadores del Estudio FANTASIIA

^a Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, España

^b Servicio de Cardiología, Hospital Universitario de San Juan, San Juan de Alicante, Alicante, España

^c Servicio de Cardiología, Hospital Universitario de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

^d Servicio de Cardiología, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

^e Universidad de A Coruña, A Coruña, España

^f Instituto de Investigación Cardiovascular (CSIC-ICCC)-Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España

^g Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, IMIB-Arrixaca, CIBERCV, EL Palmar, Murcia, España

Historia del artículo:

Recibido el 2 de octubre de 2018

Aceptado el 14 de febrero de 2019

On-line el 26 de marzo de 2019

Palabras clave:

Fibrilación auricular no valvular

Pronóstico

Ictus

Anticoagulantes orales directos

Antagonistas de la vitamina K

RESUMEN

Introducción y objetivos: Comparar los resultados a largo plazo de los anticoagulantes orales directos (ACOD) frente a los antagonistas de la vitamina K (AVK) en pacientes del mundo real con fibrilación auricular no valvular (FANV) en un estudio nacional prospectivo.

Métodos: El estudio FANTASIIA incluyó consecutivamente a pacientes ambulatorios con FANV anticoagulados con ACOD o AVK desde junio de 2013 hasta octubre de 2014. Se compararon las tasas de eventos según el anticoagulante administrado.

Resultados: Se incluyó a 2.178 pacientes (edad, $73,8 \pm 9,4$ años; el 43,8% mujeres); de ellos, 533 (24,5%) recibían ACOD y 1.645 (75,5%), AVK. Tras una mediana de seguimiento de 32,4 meses, los pacientes con ACOD tuvieron tasas más bajas de ictus $-0,40$ (IC95%, 0,17-0,97) frente a $1,07$ (IC95%, 0,79-1,46) pacientes/año; $p = 0,032$ —, hemorragias mayores $-2,13$ (IC95%, 1,45-3,13) frente a $3,28$ (IC95%, 2,75-3,93) pacientes/año; $p = 0,044$ —, muerte cardiovascular $-1,20$ (IC95%, 0,72-1,99) frente a $2,45$ (IC95%, 2,00-3,00) pacientes/año; $p = 0,009$ — y muerte total $-3,77$ (IC95%, 2,83-5,01) frente a $5,54$ (IC95%, 4,83-6,34) pacientes/año; $p = 0,016$ —. En el análisis de Cox modificado según el método de Andersen-Gill para datos con múltiples eventos, las razones de riesgos instantáneos para los pacientes con ACOD fueron 0,42 (0,16-1,07) para el ictus; 0,47 (0,20-1,16) para la embolia sistémica en general; 0,76 (0,50-1,15) para las hemorragias mayores; 0,67 (0,39-1,18) para la muerte cardiovascular; 0,86 (0,62-1,19) para la mortalidad total y 0,82 (0,64-1,05) para el combinado de ictus, embolias, hemorragias mayores y muerte.

Conclusiones: El tratamiento con ACOD se asocia con una tendencia a una menor tasa de todos los eventos graves, incluida la mortalidad, en relación con los AVK en pacientes con FANV en España.

© 2019 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Sociedad Española de Cardiología.

Direct oral anticoagulants versus vitamin K antagonists in real-world patients with nonvalvular atrial fibrillation. The FANTASIIA study

ABSTRACT

Introduction and objectives: To compare the long-term results of direct oral anticoagulants (DOAC) vs vitamin K antagonists (VKA) in real-world-patients with nonvalvular atrial fibrillation (NVAF) in a nationwide, prospective study.

Methods: The FANTASIIA registry prospectively included outpatients with AF anticoagulated with DOAC or VKA (per protocol, proportion of VKA and DOAC 4:1), consecutively recruited from June 2013 to October 2014 in Spain. The incidence of major events was analyzed and compared according to the anticoagulant treatment received.

Results: A total of 2178 patients were included in the study (mean age 73.8 ± 9.4 years), and 43.8% were women. Of these, 533 (24.5%) received DOAC and 1645 (75.5%) VKA. After a median follow up of 32.4 months, patients receiving DOAC vs those receiving VKA had lower rates of stroke -0.40 (95%CI, 0.17-0.97) vs 1.07

VÉASE CONTENIDO RELACIONADO:

<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2019.05.015>

* Autor para correspondencia: Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Reina Sofía, Avda. Menéndez Pidal 1, 14004 Córdoba, España. Correo electrónico: manuelanguita@secardiologia.es (M. Anguita Sánchez).

<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2019.02.003>

0300-8932/© 2019 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Sociedad Española de Cardiología.

(95%CI,0.79-1.46) patients/y, $P = .032$ —, severe bleedings—2.13 (95%CI, 1.45-3.13) vs 3.28 (95%CI, 2.75-3.93) patients/y; $P = .044$ —, cardiovascular death—1.20 (95%CI, 0.72-1.99) vs 2.45 (95%CI, 2.00-3.00) patients/y; $P = .009$ —, and all-cause death—3.77 (95%CI, 2.83-5.01) vs 5.54 (95%CI, 4.83-6.34) patients/y; $P = .016$ —. In a modified Cox regression model by the Andersen–Gill method for multiple events, hazard ratios for patients receiving DOAC were: 0.42 (0.16-1.07) for stroke; 0.47 (0.20-1.16) for total embolisms; 0.76 (0.50-1.15) for severe bleedings; 0.67 (0.39-1.18) for cardiovascular death; 0.86 (0.62-1.19) for all-cause death, and 0.82 (0.64-1.05) for the combined event consisting of stroke, embolism, severe bleeding, and all-cause death.

Conclusions: Compared with VKA, DOAC is associated with a trend to a lower incidence of all major events, including death, in patients with NVAf in Spain.

Full English text available from: www.revespcardiol.org/en

© 2019 Published by Elsevier España, S.L.U. on behalf of Sociedad Española de Cardiología.

Abreviaturas

ACOD: anticoagulantes orales directos
 AVK: antagonistas de la vitamina K
 FA: fibrilación auricular
 FANV: fibrilación auricular no valvular

INTRODUCCIÓN

La fibrilación auricular (FA) no valvular (FANV) es una arritmia muy frecuente, cuyas prevalencia e incidencia aumentan de modo notable con la edad; en la población adulta española, su prevalencia se ha estimado en un 4,4% (estudio OFRECE)¹. La FA no es una arritmia benigna, ya que aumenta significativamente la morbimortalidad de los pacientes que la presentan, sobre todo en relación con ictus y otros fenómenos tromboembólicos sistémicos². Afortunadamente, el uso de anticoagulantes orales, como los clásicos antagonistas de la vitamina K (AVK), disminuye notablemente este riesgo³. En los últimos años se han desarrollado nuevos anticoagulantes orales directos (ACOD) (dabigatrán, rivaroxabán, apixabán y edoxabán) que limitan dichos inconvenientes. Los ensayos clínicos que han comparado dichos fármacos frente a warfarina en pacientes con FANV han demostrado una similar o superior eficacia en la prevención de ictus y una mayor seguridad a la hora de reducir hemorragias graves, sobre todo intracraneales⁴⁻⁷. Diversos metanálisis han señalado también que los ACOD pueden disminuir la mortalidad de los pacientes con FANV⁸. Estos resultados han llevado a que las guías de práctica clínica^{9,10} los recomienden como anticoagulantes de elección para pacientes con FANV, en ausencia de contraindicaciones, de preferencia a los AVK. Diversos registros observacionales y estudios basados en fuentes de datos de aseguradoras en Estados Unidos han confirmado la seguridad y la eficacia de los ACOD en pacientes con FANV de la vida real, con resultados favorables en general a los ACOD frente a los AVK¹¹⁻¹⁶.

Sin embargo, estos estudios tienen algunas limitaciones metodológicas, y en la mayoría se comparan los ACOD frente a la warfarina sódica, que no es el AVK que se usa habitualmente en España. Tampoco existía, hasta la fecha del diseño y el inicio del trabajo, ningún estudio de la vida real en España sobre estos fármacos. El objetivo del presente estudio es comparar la eficacia y la seguridad de los ACOD frente a los AVK (mayoritariamente acenocumarol) en un estudio observacional, multicéntrico, prospectivo y comparativo en pacientes con FANV de la vida real en España.

MÉTODOS

El estudio FANTASIA (Fibrilación auricular: influencia del nivel y tipo de anticoagulación sobre la incidencia de ictus y accidentes hemorrágicos) fue diseñado y desarrollado por la Agencia de Investigación de la Sociedad Española de Cardiología, con el

objetivo principal antes señalado. Los objetivos secundarios fueron: *a)* analizar la calidad de la anticoagulación con AVK en España, y *b)* estudiar las características y la atención clínica de la FANV en España. El estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital San Juan de Alicante y cumple todos los requisitos y las normas de la Declaración de Helsinki y sus enmiendas posteriores para estudios de investigación con humanos, así como la normativa de protección de datos vigente en España. Es un estudio nacional, multicéntrico, observacional, con seguimiento prospectivo y de casos consecutivos en pacientes con FANV que estuvieran tomando anticoagulantes orales (ACOD o AVK) de manera estable desde al menos 6 meses antes de su inclusión en el estudio y firmaran su consentimiento informado.

Criterios de inclusión y exclusión

Los criterios de inclusión fueron: *a)* pacientes con edad ≥ 18 años; *b)* diagnóstico de FANV (FA en ausencia de prótesis valvular o estenosis mitral moderada o grave); *c)* toma de anticoagulantes orales de manera estable y continua durante al menos los 6 meses previos a la inclusión, y *d)* que se otorgara el consentimiento informado por escrito. Los criterios de exclusión fueron: *a)* edad < 18 años; *b)* cualquier tipo de trastorno que alterara la capacidad para otorgar el consentimiento informado por escrito; *c)* estar participando en el momento de la posible inclusión en un ensayo clínico; *d)* prótesis valvular cardiaca o estenosis mitral de grado moderado o grave; *e)* pacientes hospitalizados en ese momento; *f)* anticoagulación no estable en los 6 meses previos, entendida como inicio y ajuste de la anticoagulación con AVK en los 6 meses previos a la inclusión, o suspensión y reinicio del AVK en relación con procedimientos invasivos con riesgo de hemorragia (sí se pudo incluir a los pacientes con modificaciones de dosis o incluso suspensión de 1 o 2 dosis por tener una INR demasiado alta), y *g)* no otorgar el consentimiento informado.

Diseño y desarrollo del estudio

La Agencia de Investigación de la Sociedad Española de Cardiología nombró al comité científico del estudio, que fue el encargado de redactar el protocolo y seleccionar los centros participantes. Participaron 100 investigadores en centros públicos de toda España (81 cardiólogos y 19 internistas o médicos de atención primaria). La inclusión de los pacientes se hizo en consultas ambulatorias entre junio de 2013 y octubre de 2014. Para «simular» la realidad del uso de ACOD en ese periodo en España, se incluyó en cada centro a 1 paciente que estuviera tomando ACOD por cada 4 que estuvieran tomando AVK (proporción predefinida en el protocolo 1:4 para ACOD y AVK). Cada investigador debía incluir a los primeros 20 pacientes con FANV consecutivos vistos en su consulta que cumplieran los criterios de inclusión y exclusión (los primeros 4 con ACOD y 16 con AVK). Durante la visita de inclusión se recogían en un cuaderno de recogida de datos

electrónico las variables basales. Tras la visita inicial de inclusión, se realizaron visitas anuales tras 1, 2 y 3 años, en las que se recogieron los eventos ocurridos desde la visita anterior. En caso de que el paciente no acudiera a la visita, se realizaba un contacto telefónico o se consultaba la historia clínica. El estudio se realizó en condiciones de práctica clínica habitual, sin ningún procedimiento o intervención adicional a dicha práctica.

Variable principal y justificación del tamaño muestral

La variable principal de eficacia fue el evento combinado formado por la aparición de ictus, otra embolia sistémica, hemorragia mayor o muerte por cualquier causa (lo que se produjera primero). Se utilizó el tiempo hasta el primer evento para elaborar las curvas de supervivencia de Kaplan Meier, mientras que para el resto de los análisis se incluyeron todos los eventos ocurridos, aunque fueran varios en el mismo paciente. También se evaluaron las diferencias entre ambos grupos para los componentes del objetivo principal y la muerte de causa cardiovascular. Estimándose una incidencia a los 3 años del 18,5% en el grupo de AVK para el objetivo primario, una incidencia del 13,5% en el grupo de ACOD, una proporción AVK:ACOD de 4:1 y un 5% de pérdidas durante el seguimiento, se precisaría, con un error alfa del 5% y un error beta del 20%, un tamaño muestral de 2.175 pacientes.

Análisis estadístico

Las variables cuantitativas se describen mediante la media \pm desviación estándar y las cualitativas, mediante porcentajes. Para las comparaciones entre grupos, se utilizó la prueba de la *t* de Student en el caso de variables continuas y la prueba de la χ^2 en el de variables cualitativas. Se calculó la incidencia acumulada de la variable principal y de las variables secundarias en los grupos de interés y se presentan con el correspondiente intervalo de confianza del 95% (IC95%). Los pacientes fueron analizados por el grupo de tratamiento en el que estaban en la visita inicial. Se calcularon las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier y se compararon mediante *log-rank test*. Para el análisis multivariable, se utilizó un modelo de regresión de Cox modificado según el método propuesto por Andersen-Gill para datos con múltiples eventos. Se incluyeron en el ajuste las variables edad, sexo, antecedentes de hipertensión arterial, antecedentes de diabetes, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, insuficiencia renal, disfunción hepática, ictus previo, índice de Charlson abreviado¹⁶, insuficiencia cardíaca, enfermedad coronaria, hemorragias mayores previas, tipo de FA, clase funcional de la *European Heart Rhythm Association* y toma de antiarrítmicos. Se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0,05$.

RESULTADOS

Características basales

Se incluyó a 2.178 pacientes con FANV entre junio de 2013 y octubre de 2014, de los que se tiene seguimiento completo de 1.956. Las características de los pacientes en la visita de inclusión y sus antecedentes más importantes se muestran en la *tabla 1*. La media de edad fue $73,8 \pm 9,4$ años y eran mujeres el 43,8%. De los 2.178 pacientes, 533 (24,5%) estaban tomando ACOD y 1.645 (75,5%), AVK. En el grupo de AVK, el 91% recibía acenocumarol y el 9%, warfarina. En el grupo de ACOD, tomaban dabigatrán el 56,8% de los pacientes, rivaroxabán el 16,5% y apixabán el 26,7%. Ambos grupos eran homogéneos en edad, sexo, factores de riesgo cardiovascular, principales comorbilidades y tratamiento farmacológico recibido. Los pacientes con ACOD tenían en menor proporción insuficiencia cardíaca previa (el 22,6 frente al 30,8%; $p = 0,001$), enfermedad coronaria (el 14,9 frente al 19,2%; $p = 0,03$) e

insuficiencia renal (el 13,5 frente al 21,1%; $p < 0,001$), y una mayor proporción de ictus previo (el 20,9 frente al 15,7%; $p = 0,01$) y hemorragias mayores previas (el 7,2 frente al 3,1%; $p < 0,001$). No hubo diferencias entre ambos grupos en las puntuaciones de Charlson abreviado, HAS-BLED o CHA₂DS₂-VASc (*tabla 1*).

Seguimiento y cambios de tratamiento anticoagulante

La mediana de seguimiento fue de 32,4 meses. Todos los pacientes completaron el primer año de seguimiento, el 96,5% el segundo año y el 90% el del tercer año. Al año de seguimiento, el 64,6% estaba recibiendo AVK; el 31,8%, ACOD y el 3,6%, ningún anticoagulante. A los 2 años, las cifras fueron del 57,5, el 39,2 y el 3,3% respectivamente. Al final de seguimiento, el 51,3% de los pacientes estaban en tratamiento con AVK, el 44,1% con ACOD y el 4,6% no tomaban anticoagulantes. En el año de diseño del estudio, 2013, la media de uso de ACOD en España sobre el total de ACO era del 5,4%, oscilando entre el 3,6% de Navarra y La Rioja y el 10,2% de Andalucía. En junio de 2018, la media nacional era del 35,6%, entre el 26,2% de Asturias y el 56,8% de Cantabria. El tiempo en rango terapéutico, valorado mediante el método de Rosendaal, de los pacientes en tratamiento con AVK fue del 61,43% (IC95%, 60,15-62,71) en la visita basal, el 62,08% (IC95%, 60,96%-63,20%) en el primer año, el 63,33% (IC95%, 62,03-64,63) en el segundo, y el 61,01% (IC95%, 59,31-62,71) en el tercero.

Incidencia general de eventos en la serie total

En la *tabla 2* se muestra la tasa bruta cada 100 pacientes/año del objetivo primario combinado y de los distintos eventos mayores en toda la serie. La incidencia cada 100 pacientes/año del objetivo primario combinado de ictus, otra embolia sistémica, hemorragia mayor o muerte por cualquier causa fue de 7,98; la de ictus, 0,91; la de hemorragias mayores, 2,99 y la mortalidad total, 5,09. El 19,68% de los pacientes de toda la serie presentaron el objetivo primario combinado durante el seguimiento; el 2,30%, ictus; el 7,46%, una hemorragia mayor y el 13,04% falleció durante el estudio.

Comparación de eventos entre los grupos de AVK y ACOD

En la *tabla 2* se detallan las tasas brutas no ajustadas de eventos cada 100 pacientes/año en ambos grupos. Los pacientes que tomaban ACOD al inicio del estudio presentaron una incidencia anual significativamente más baja de todos los eventos, incluido el objetivo primario combinado (reducción del 30%), ictus (reducción del 62%), hemorragias mayores (reducción del 35%), mortalidad cardiovascular (reducción del 51%) y mortalidad total (reducción del 32%).

En la *tabla 3* se detallan las *hazard ratio* (HR) de todos los eventos, favorables de manera estadísticamente significativa al grupo de ACOD en el análisis bruto, no ajustado. Los resultados de las HR, cuando se ajustó por las posibles variables de confusión encontradas para cada evento en el modelo de regresión logística, se muestran también en la *tabla 3*. Se observa una reducción de la incidencia de todos los eventos en los pacientes tratados con ACOD que no alcanza la significación estadística. Las HR fueron 0,42 (IC95%, 0,16-1,07) para ictus ($p = 0,06$); 0,47 (IC95%, 0,20-1,16) para toda embolia sistémica ($p = 0,08$); 0,76 (IC95%, 0,50-1,15) para hemorragias mayores ($p = 0,19$); 0,67 (IC95%, 0,39-1,18) para muerte cardiovascular; 0,86 (IC95%, 0,62-1,19) para mortalidad total y 0,82 (IC95%, 0,64-1,05) para el combinado de ictus, embolias, hemorragias mayores y muerte ($p = 0,10$). En la *figura 1* se presentan las funciones de supervivencia de Kaplan-Meier para el objetivo primario combinado y en la *figura 2*, las curvas para ictus, hemorragias mayores, mortalidad cardiovascular y mortalidad total, con sus correspondientes HR ajustadas y no ajustadas.

Tabla 1
Características basales de los pacientes, en total y en los 2 grupos de tratamiento anticoagulante (AVK y ACOD)

	Total (2.178)	AVK (1.645)	ACOD (533)	p
Edad (años)	73,8 ± 9,4	74,1 ± 9,4	73,3 ± 9,5	0,43
Mujeres	43,8%	43,7%	46,2%	0,35
MI/AP	19,4%	20,2%	17,1%	0,13
HTA	80,5%	80,7%	79,7%	0,62
Hiperlipemia	52,2%	52,7%	50,3%	0,35
Diabetes mellitus	29,2%	29,8%	27,2%	0,27
EPOC/SAOS	17,3%	17,7%	16,2%	0,45
Insuficiencia renal	19,3%	21,1%	13,5%	< 0,001
Ictus previo	17,1%	15,7%	20,9%	0,01
Disfunción tiroidea	11,2%	11,6%	10,2%	0,40
Alcohol/drogas	3,8%	3,8%	3,5%	0,71
Hemorragias mayores	4,1%	3,1%	7,2%	< 0,001
Índice de Charlson abreviado	1,14 (1,15)	1,17 (1,18)	1,05 (1,07)	0,10
Antecedentes cardiológicos				
Cardiopatía previa	48,1%	50,5%	41,1%	< 0,001
Enfermedad coronaria	18,1%	19,2%	14,9%	0,039
Insuficiencia cardiaca	29,1%	30,8%	22,6%	0,001
Stents coronarios	9,2%	9,9%	7,2%	0,07
FEVI < 45%	11,7%	12,9%	7,8%	0,003
Hipertrofia del VI	15,6%	16,3%	13,4%	0,13
FA permanente	49,4%	51,7%	41,7%	0,003
Control del ritmo	39,5%	37,7%	41,1%	0,20
FA basal	60,6%	62,4%	54,9%	0,002
FEVI (%)	58,6 ± 11,4	58,1 ± 11,5	60,1 ± 10,7	0,071
CHADS ₂	2,26 ± 1,25	2,27 ± 1,23	2,22 ± 1,29	0,22
CHA ₂ DS ₂ -Vasc	3,72 ± 1,59	3,73 ± 1,57	3,67 ± 1,64	0,294
HAS-BLED	2,01 ± 1,05	2,03 ± 1,05	1,95 ± 1,05	0,064
Tratamiento				
Diuréticos	51,4%	52,7%	48,1%	0,56
IECA	25,9%	27,6%	22,4%	0,66
ARA-II	43,2%	44,5%	44,8%	0,79
ARM	10,4%	12,3%	8,6%	0,41
Estatinas	54,6%	54,3%	51,7%	0,86
Antiagregantes	10,1%	8,2%	14,6%	0,14
Digoxina	21,2%	20,8%	22,8%	0,64
Antiarrítmicos	14,5%	14,2%	15,4%	0,72
Antagonistas del calcio	24,5%	21,9%	29,3%	0,21
Bloqueadores beta	54,1%	54,9%	50,4%	0,21
Cardioversión	39,8%	39,8%	39,2%	0,34
Ablación de FA previa	4,3%	4,2%	4,5%	0,78
Anticoagulantes orales	100%	100%	100%	1

ACOD: anticoagulantes orales directos; AP: atención primaria; ARA-II: antagonistas del receptor de la angiotensina II; ARM: antagonistas del receptor de mineralcorticoides; AVK: antagonistas de la vitamina K; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FA: fibrilación auricular; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; HTA: hipertensión arterial; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; MI: medina interna; SAOS: síndrome de apnea obstructiva del sueño; VI: ventrículo izquierdo. Salvo otra indicación, los valores expresan media ± desviación estándar.

DISCUSIÓN

Además de las ventajas de los ACOD derivadas de su farmacodinámica y su farmacocinética (acción anticoagulante fija, no son necesarios controles de anticoagulación sistemáticos, escasas interacciones con medicamentos y alimentos, etc.), los ensayos clínicos de los 4 ACOD actualmente disponibles⁴⁻⁷ y los estudios en la vida real publicados en los últimos años¹¹⁻¹⁵ han demostrado una similar o superior eficacia en la prevención de ictus y una mayor seguridad a la hora de reducir hemorragias graves, sobre todo intracraneales⁴⁻⁷, e incluso reducción de

mortalidad en metanálisis⁸. Estos resultados han llevado a que las guías de práctica clínica^{9,10} los recomienden como anticoagulantes de elección para los pacientes con FANV, de preferencia a los AVK.

Sin embargo, su introducción en España está siendo muy lenta, con tasas de uso muy inferiores a las de los países del entorno¹⁷. A ello pueden contribuir distintos factores, de los que probablemente uno de los más importantes sea el de las restricciones a su prescripción impuestas por el Informe de posicionamiento terapéutico y la necesidad de visado por las comunidades autónomas¹⁷. Pero existen otras posibles razones para esta baja

Tabla 2
Tasas brutas de eventos/100 pacientes/año en toda la serie y en los grupos de AVK y ACOD

	Total (IC95%)	AVK (IC95%)	ACOD (IC95%)	p
Ictus	0,91 (0,68-0,91)	1,07 (0,79-1,46)	0,40 (0,17-0,97)	0,032
Embolia sistémica	0,97 (0,73-1,28)	1,13 (0,83-1,52)	0,48 (0,22-1,08)	0,046
Hemorragias mayores	2,99 (2,55-3,52)	3,28 (2,75-3,93)	2,13 (1,45-3,13)	0,044
Embolias/hemorragias mayores	3,88 (3,66-4,47)	4,29 (3,67-5,02)	2,64 (1,87-3,74)	0,012
Muerte cardiovascular	2,14 (1,77-2,58)	2,45 (2,00-3,00)	1,20 (0,72-1,99)	0,009
Muerte por cualquier causa	5,09 (4,51-5,76)	5,54 (4,83-6,34)	3,77 (2,83-5,01)	0,016
Ictus, embolia sistémica, hemorragia mayor y muerte	7,98 (7,22-8,82)	8,64 (7,73-9,65)	6,03 (4,79-7,58)	0,005

ACOD: anticoagulantes orales directos; AVK: antagonistas de la vitamina K; IC95%: intervalo de confianza del 95%.

Tabla 3
Razones de riesgo de los distintos eventos entre los pacientes con ACOD en comparación con AVK, en análisis no ajustados y ajustados (modelo de regresión de Cox)

	HR (IC95%)	p	HRa (IC95%)	p
Ictus	0,38 (0,15-0,96)	0,041	0,42 (0,16-1,07)	0,068
Embolia sistémica	0,43 (0,18-1,02)	0,056	0,47 (0,20-1,16)	0,087
Hemorragia mayor	0,65 (0,43-1,00)	0,049	0,76 (0,50-1,15)	0,197
Embolia sistémica/hemorragia mayor	0,62 (0,42-0,91)	0,014	0,71 (0,49-1,04)	0,077
Muerte cardiovascular	0,49 (0,28-0,84)	0,01	0,67 (0,39-1,18)	0,166
Muerte por cualquier causa	0,68 (0,50-0,93)	0,017	0,86 (0,62-1,19)	0,158
Ictus, embolia sistémica, hemorragia mayor y muerte	0,70 (0,54-0,90)	0,006	0,82 (0,64-1,05)	0,107

ACOD: anticoagulantes orales directos; AVK: antagonistas de la vitamina K; HR: hazard ratio; HRa: HR ajustada; IC95%: intervalo de confianza del 95%.

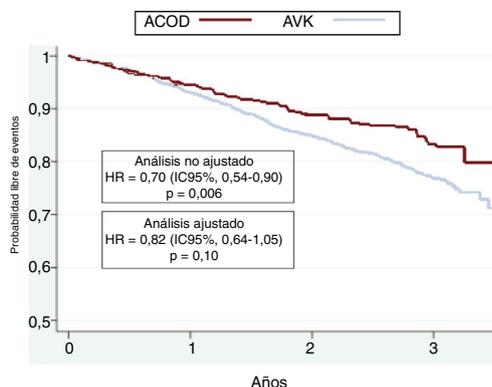


Figura 1. Curvas de Kaplan-Meier para la incidencia del objetivo primario combinado (ictus, embolia sistémica, hemorragia mayor y muerte) en los 2 grupos de pacientes. Se muestran los resultados del análisis ajustado. ACOD: anticoagulantes orales directos; AVK: antagonistas de la vitamina K; HR: hazard ratio; IC95%: intervalo de confianza del 95%.

utilización, como el mal control por parte de los médicos de la calidad de la anticoagulación con AVK^{18,19}, o la ausencia de datos propios en estudios españoles que confirmen la reproducibilidad de los resultados de los ACOD en España. Diversos estudios nacionales demuestran que aproximadamente el 50% de los pacientes con FANV que toman AVK en España están mal anticoagulados, con un tiempo en rango terapéutico menor del 60-65% en los 6 meses previos^{18,19}, que es una de las indicaciones admitidas para el cambio a ACOD¹⁷.

Hasta la realización del estudio FANTASIIA no había estudios que compararan de manera global y multicéntrica en España el efecto de los ACOD frente a los AVK en pacientes de la práctica clínica. Y además, en España, el AVK usado mayoritariamente no es la warfarina (que es el comparador usado en todos los estudios en otros países), que tiene diferencias farmacocinéticas importantes con el acenocumarol (el AVK utilizado en España en la mayor parte de los casos). Por lo tanto, podría haber dudas de la extrapolabilidad de los resultados a un entorno como España, donde el anticoagulante que se

usa habitualmente es el acenocumarol. El estudio FANTASIIA se diseñó específicamente para dar respuestas a estas dudas. Sus resultados (figura 1, figura 2, tabla 2, tabla 3) indican una tendencia a mayores eficacia y seguridad de los ACOD, como grupo, comparados con el acenocumarol, en pacientes con FANV de la práctica clínica en España. Los pacientes que tomaban ACOD al inicio del estudio tuvieron una reducción estadísticamente significativa en todos los eventos (ictus, embolia sistémica, hemorragia mayor, muerte cardiovascular y muerte total), reducción que, además, fue de una magnitud numérica importante, desde el 32% en mortalidad total hasta el 62% en ictus en el análisis no ajustado (tabla 3).

Como era esperable¹⁵, aunque el presente estudio fue prospectivo, al tratarse de un estudio observacional en pacientes de la práctica clínica, había diferencias en las características basales de los 2 grupos de pacientes (tabla 1) que pudieron influir en los resultados. Los pacientes con ACOD tenían en menor proporción insuficiencia cardíaca, enfermedad coronaria e insuficiencia renal, pero una mayor proporción de ictus previo y hemorragias mayores previas. El perfil de riesgo embólico y hemorrágico, basado en las puntuaciones HAS-BLED o CHA₂DS₂-VASc, sin embargo, fue similar entre ambos grupos, al igual que la edad, la proporción de mujeres y el tratamiento recibido (tabla 1). Al ajustar el análisis por los posibles factores de confusión, se mantuvo una reducción numéricamente importante, favorable a los ACOD, de la incidencia de todos los eventos (desde el 14% en mortalidad total hasta el 58% en ictus) (tabla 3).

Como todos los estudios en la práctica clínica¹⁵, FANTASIIA tiene fortalezas y limitaciones. Es un estudio de cohortes, con un seguimiento prospectivo y un cálculo de tamaño muestral basado en la incidencia de eventos esperable en ambos grupos de tratamiento, que se acercó mucho a los resultados reales (a los 3 años, el 21 frente al 18,5% esperado en el grupo de AVK y el 15,4 frente al 13,5% esperado en el grupo de ACOD). Además, el 91% de los pacientes del grupo de AVK tomaban acenocumarol, lo que hace que los resultados sean aplicables a los pacientes de nuestro país. Por último, el muestreo de AVK:ACOD fue de 4:1, para simular las proporciones relativas de uso de ambos grupos de fármacos en España en el momento del inicio del estudio, con solo un 20-25% de

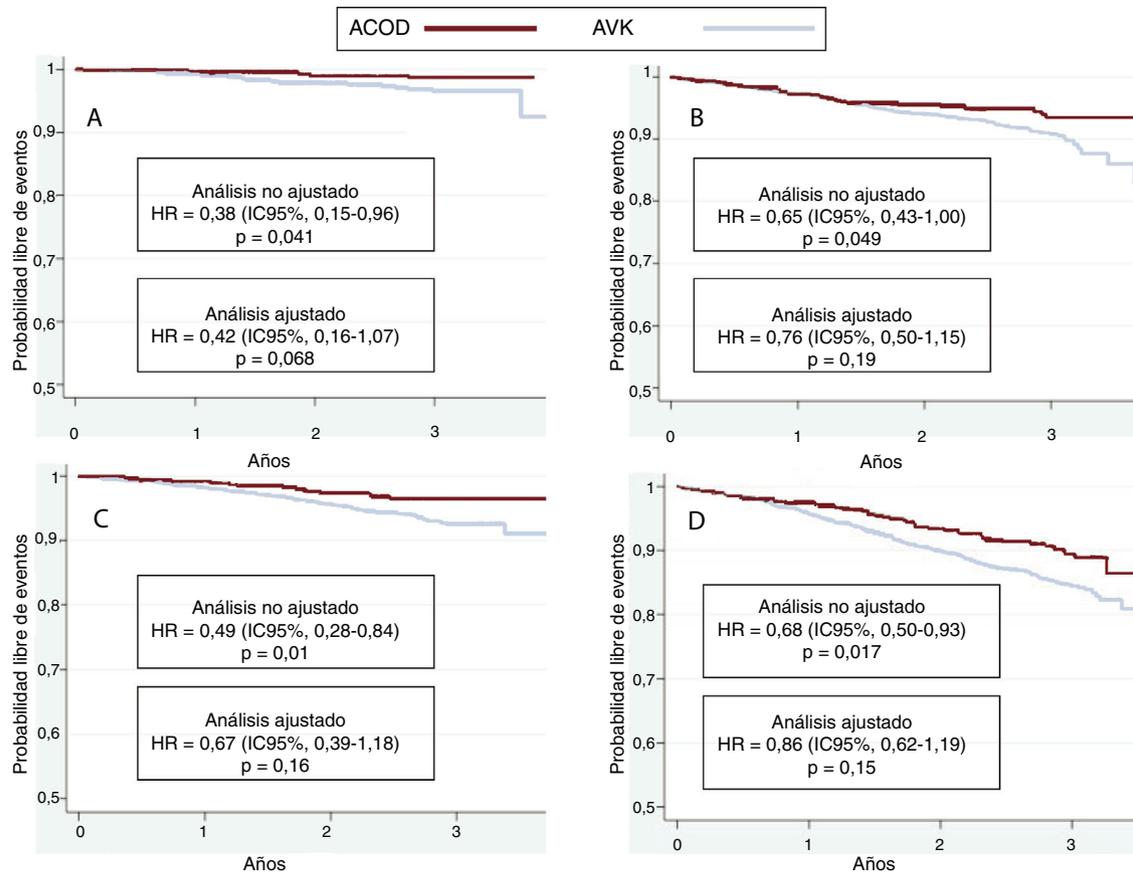


Figura 2. Curvas de Kaplan-Meier para la incidencia de ictus (A), hemorragia mayor (B), muerte cardiovascular (C) y muerte por cualquier causa (D) en los 2 grupos de pacientes. Se muestran los resultados del análisis ajustado. ACOD: anticoagulantes orales directos; AVK: antagonistas de la vitamina K; HR: hazard ratio; IC95%: intervalo de confianza del 95%.

ACOD sobre el total de anticoagulantes orales. El número de pacientes incluidos en FANTASIA es elevado, 2.178, y las pérdidas de seguimiento son pequeñas, y se dispone de datos de seguimiento de más del 90% de los pacientes. Las limitaciones del estudio derivan de su carácter observacional, ya que no se pudo excluir del todo los sesgos de inclusión, aunque minimizados por los criterios de inclusión consecutivos. Asimismo, las diferencias basales entre ambos grupos, con mayor prevalencia de cardiopatías previas e insuficiencia renal en el grupo de AVK, pero con mayores prevalencias de ictus y hemorragia mayor previa en el grupo de ACOD, pudieron influir en la diferencia de resultados entre ambos grupos, como, de hecho, así fue. En efecto, el análisis bruto mostró unas reducciones muy significativas de todos los eventos en el grupo de ACOD (figuras 1 y 2), que disminuyeron al ajustar por las posibles variables de confusión. Se embargó, se mantuvo una tendencia a una reducción de todos los eventos, individuales y combinados, con una magnitud numérica importante, a favor de los ACOD. La asignación 4:1 puede haber producido asimismo cierta sobrerrepresentación o infrarrepresentación de pacientes en función de la comunidad autónoma en la que fueron incluidos.

Otro factor que tener en cuenta al interpretar los resultados es el de los cambios de tratamiento durante el seguimiento, lo que ocurre en todos los estudios con seguimiento prolongado^{14,15}, sobre todo de tipo observacional, aunque también en los ensayos clínicos (baste recordar las discusiones sobre los resultados del muy reciente estudio CABANA sobre ablación en FA²⁰). En este trabajo, el 75,5% de los pacientes tomaban AVK al inicio y el 24,5%, ACOD. Al final del seguimiento, el 51,3% estaba en tratamiento con AVK; el 44,1%, con ACOD y el 4,6% no tomaba ningún anticoagulante. El análisis de los

eventos se ha realizado según el grupo de tratamiento en el que estaban los pacientes en la visita inicial, pero es posible que algunos de los eventos se hayan producido con un tratamiento distinto del inicial. Este enfoque se produce en todos los estudios observacionales de la práctica clínica publicados, lo que no altera la validez de los resultados. Es cierto que este análisis es conservador frente a cambios de tratamiento, ya que los cambios de grupo de tratamiento durante el seguimiento (que suceden, aunque en pequeña proporción, como se ha señalado) tienden a diluir la magnitud del efecto del tratamiento, si lo hay. Los datos son similares a los de los estudios norteamericanos realizados en bases de datos de aseguradoras¹¹⁻¹³, que tienen muchas limitaciones aunque un gran número de pacientes, y también a los de los registros europeos^{14,15}, más sólidos desde el punto de vista metodológico.

CONCLUSIONES

Desde un punto de vista clínico, Los resultados obtenidos confirman la aplicabilidad a España de los de los ensayos y los estudios en la práctica clínica real realizados en otros países, ya con el acenocumarol como comparador. A pesar de las limitaciones antes comentadas, propias de los estudios observacionales, los resultados indican que, en pacientes con FANV en España, el uso de ACOD, en comparación con los AVK, se asocia con una tendencia a la reducción de todos los eventos graves, incluida la mortalidad, relacionados con la FA, y que su utilización debería aumentar en España hasta situarse al nivel de los países del entorno para conseguir una mejora del pronóstico de los pacientes que presentan este problema²⁰.

FINANCIACIÓN

Este estudio se ha financiado gracias a una beca no condicionada de la Alianza Pfizer-Bristol-Myers-Squib España.

CONFLICTO DE INTERESES

M. Anguita ha recibido honorarios por ponencias y consultorías de Pfizer, Bristol-Myers-Squib, Daiichi-Sankyo y Bayer. M. Ruiz ha recibido honorarios por ponencias y ayudas para asistencia a congresos de Bayer, Boehringer-Ingelheim y Daiichi-Sankyo, y becas de Pfizer-Bristol y del Instituto Carlos III. Á. Cequier ha recibido honorarios por ponencias y becas de Abbot, Biosense, Boston, Medtronic, Cordis, Biomed, Orbus Neich y de la Sociedad Española de Cardiología, y honorarios por ponencias de Astra-Zeneca, Amgen, Bayer, Biotronik, Boehringer-Ingelheim y Daiichi-Sankyo, Ferrer, Sanofi y Terumo. J. Muñoz ha recibido honorarios por trabajos de la Sociedad Española de Cardiología y por análisis estadístico de Astellas Pharma. L. Badimón Maestro ha recibido honorarios por ponencias de Bayer y Pfizer, y becas de Astra-Zeneca. F. Marín ha recibido honorarios por ponencias y consultorías de Boehringer-Ingelheim, Daiichi-Sankyo y AF-NET, ayudas para asistencia a congresos de Daiichi-Sankyo y becas de Pfizer-BMS y de la Sociedad Española de Cardiología.

¿QUÉ SE SABE DEL TEMA?

- La FA tiene gran prevalencia y un elevado riesgo de complicaciones, que se reducen con el uso de anticoagulantes orales. Los nuevos ACOD han mostrado similares o mayores eficacia y seguridad que los AVK en ensayos clínicos, metanálisis y registros observacionales realizados fuera de España y con warfarina como comparador, pero no había hasta la fecha datos de pacientes de la práctica clínica real España y, sobre todo, en comparación con acenocumarol.

¿QUÉ APORTA DE NUEVO?

- Los resultados de este estudio confirman la aplicabilidad a España de los resultados de los ensayos y los estudios de la práctica clínica realizados en otros países, ya con el acenocumarol como comparador. A pesar de las limitaciones propias de los estudios observacionales, los resultados obtenidos indican que, en pacientes con FANV en España, el uso de ACOD, en comparación con los AVK, se asocia con una tendencia a la reducción de todos los eventos graves relacionados con la FA. Un mayor uso de estos fármacos podría mejorar el pronóstico de los pacientes con FANV en España.

ANEXO. MATERIAL ADICIONAL

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2019.02.003>.

BIBLIOGRAFÍA

- Gómez-Doblas JJ, Muñoz J, Martín JJ, et al. OFRECE study collaborators. Prevalence of atrial fibrillation in Spain. OFRECE study results. *Rev Esp Cardiol*. 2014;67:259–269.
- Lip GYH, Brechin CM, Lane DA. The global burden of atrial fibrillation and stroke: a systematic review of the epidemiology of atrial fibrillation in regions outside North America and Europe. *Chest*. 2012;142:1489–1498.
- Ruiz-Ortiz M, Romo E, Mesa D, Delgado M, López-Ibáñez C, Suárez de Lezo J. Effectiveness of oral anticoagulation in nonvalvular atrial fibrillation according to CHA₂DS₂-VASc score in patients with low-moderate embolic risk. *Rev Esp Cardiol*. 2012;65:382–383.
- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361:1139–1115.
- Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:981–992.
- Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:883–891.
- Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al. ENGAGE AF-TIMI 48 Investigators. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2013;369:2093–2104.
- Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomized trials. *Lancet*. 2014;383:955–962.
- Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2016;37:2893–2962.
- Arribas F, Roldán I, Merino JL, et al. SEC Working Group for the 2016 ESC guidelines for the management of atrial fibrillation. Comments on the 2016 ESC guidelines for the management of atrial fibrillation. *Rev Esp Cardiol*. 2017;70:2–8.
- Proietti M, Romanazzi I, Romiti GF, Farcomeni A, Lip GYH. Real-world use of apixaban for stroke prevention in atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Stroke*. 2018;49:98–106.
- Esteve-Pastor MA, Rivera-Caravaca JM, Roldán V, et al. Estimated absolute effects on efficacy and safety outcomes of using non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in 'real-world' atrial fibrillation patients: A comparison with optimally acenocumarol anticoagulated patients. *Int J Cardiol*. 2018;254:125–131.
- Li G, Holbrook A, Jin Y, et al. Comparison of treatment effect estimates of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants versus warfarin between observational studies using propensity score methods and randomized controlled trials. *Eur J Epidemiol*. 2016;31:541–561.
- Gådsbøll K, Staerk L, Fosbøl E, et al. Increased use of oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation: temporal trends from 2005 to 2015 in Denmark. *Eur Heart J*. 2017;38:899–906.
- Mazurek M, Huisman MV, Lip GYH. Registries in atrial fibrillation: from trials to real-life clinical practice. *Am J Med*. 2017;130:135–145.
- Berkman LF, Leo-Summers L, Horwitz RI. Emotional support and survival after myocardial infarction. A prospective, population-based study of the elderly. *Ann Intern Med*. 1992;117:1003–1009.
- Roldán I, Marín F. On the way to a better use of anticoagulants in nonvalvular atrial fibrillation. Proposed amendment to the Therapeutic Positioning Report UT/V4/23122013. *Rev Esp Cardiol*. 2016;69:551–553.
- Bertomeu-González V, Anguita M, Moreno-Arribas J, et al. FANTASIA Study Investigators. Quality of anticoagulation with vitamin K antagonists. *Clin Cardiol*. 2015;38:357–564.
- Anguita Sánchez M, Bertomeu Martínez V, Cequier Fillat Á. CALIFA study researchers. Quality of vitamin K antagonist anticoagulation in Spain: Prevalence of poor control and associated factors. *Rev Esp Cardiol*. 2015;68:761–768.
- Markides V. CABANA — the (not so) neutral study. *Eur Heart J*. 2018;39:2769.