

Cartas científicas

Impacto pronóstico de las dosis inapropiadas de anticoagulantes de acción directa en la práctica clínica diaria**Prognostic impact of inappropriate doses of direct oral anticoagulants in clinical practice****Sr. Editor:**

Estudios previos, realizados en otros países, han observado un pronóstico desfavorable en pacientes tratados con dosis inapropiadas de anticoagulantes orales de acción directa (ACOD)^{1,2}; sin embargo, no hay información similar disponible en nuestro medio. Un estudio previo del registro FANTASIIA analizó los factores asociados con el empleo de dosis inadecuadas de ACOD³. Nuestro objetivo es investigar el impacto pronóstico de las dosis inapropiadas de ACOD en esta amplia muestra nacional de pacientes con fibrilación auricular de la práctica clínica diaria.

El registro FANTASIIA⁴ incluyó a pacientes ambulatorios con fibrilación auricular (excluyendo menores de 18 años, prótesis cardíacas, estenosis mitral de cualquier grado e insuficiencia mitral moderada o grave) y tratamiento anticoagulante, reclutados consecutivamente en 50 centros españoles desde el 1 de junio de 2013 al 15 de octubre de 2014. Su objetivo principal fue evaluar la efectividad de la anticoagulación según tipo y calidad del tratamiento. De toda la población, 530 pacientes recibieron ACOD y constituyen la muestra de estudio. Se clasificó a los pacientes según recibieran una dosis apropiada, mayor que la recomendada o menor que la recomendada. Una dosis reducida se consideró apropiada según la guía de práctica clínica de la *European Heart Rhythm Association* de 2015⁵ (tabla 1). Se investigó la asociación de la dosis prescrita con los eventos embólicos (ictus y embolia sistémica), hemorragias graves y mortalidad.

Recibieron una dosis apropiada 358 pacientes (67%); una dosis menor que la recomendada, 93 (18%) y una dosis mayor que la recomendada, 79 (15%). Las características basales fueron significativamente diferentes según el grupo de dosis³.

Tras un seguimiento máximo de 3 años (1.243 pacientes-años), se observaron 6 eventos embólicos (5 ictus y 1 embolia sistémica), 26 hemorragias graves y 47 muertes. Las tasas brutas de los distintos eventos por grupo de dosis se muestran en la figura 1. En el análisis multivariado, los riesgos de ictus (*hazard ratio*

[HR] = 16,7; intervalo de confianza del 95% [IC95%], 1,7-164,4; p = 0,016) y de todos los eventos embólicos (HR = 7,3; IC95%, 1,2-44,5; p = 0,03) fueron mayores en los pacientes que recibieron dosis inapropiadamente bajas frente a los que recibieron dosis apropiadas. No se encontraron diferencias en las hemorragias graves (HR = 0,79; IC95%, 0,27-2,33; p = 0,67) ni en la mortalidad (HR = 2,13; IC95%, 0,93-4,9; p = 0,07). Las dosis inapropiadamente altas no se asociaron con ninguno de los eventos (frente a dosis apropiadas: ictus, HR = 3,3; IC95%, 0,2-53,0; p = 0,4; eventos embólicos, HR = 1,8; IC95%, 0,2-19,7; p = 0,64; hemorragia, HR = 0,81; IC95%, 0,27-2,42; p = 0,7; muerte, HR = 0,88; IC95%, 0,37-2,06; p = 0,76).

Estudios previos han descrito peor pronóstico con dosis inapropiadas de ACOD. Un estudio retrospectivo realizado con bases de datos administrativas demostró mayores tasas de ictus en relación con dosis inapropiadamente bajas de apixabán, así como mayor riesgo de hemorragia asociada con dosis inapropiadamente altas de ACOD¹. Otro registro prospectivo, multicéntrico², ha descrito aumento de hospitalizaciones cardiovasculares de pacientes infradosificados y aumento de mortalidad asociado con dosis mayores que las recomendadas. Ambos estudios se han realizado en Estados Unidos, donde el sistema sanitario y los hábitos de prescripción pueden ser diferentes. El presente estudio confirma hallazgos similares en nuestro país. Entre las limitaciones de nuestro trabajo están la baja tasa de eventos, el pequeño tamaño de la muestra (que ha impedido analizar los resultados por tipo de ACOD) y la ausencia de pacientes tratados con edoxabán. Además, las dosis inapropiadas se definieron según los criterios de la *European Heart Rhythm Association* de 2015, quizá algo más favorables al empleo de dosis bajas fuera de ficha técnica, que han sido corregidos en la versión de 2018⁶. Finalmente, en nuestro estudio no se han recogido de manera adecuada datos referidos a la persistencia, la interrupción, la suspensión y/o el cambio del tratamiento anticoagulante, la estabilidad de la función renal u otras circunstancias intercurrentes durante el estudio que podrían influir en la aparición de eventos, sino que el ajuste multivariado se realizó con los datos de la visita basal. En cualquier caso, nuestros resultados confirman que, en nuestro medio, en una amplia muestra de pacientes con fibrilación auricular de la práctica clínica diaria, el empleo de dosis de ACOD inapropiadamente bajas se asoció con un riesgo significativamente mayor de eventos embólicos.

Tabla 1

Criterios para considerar apropiada una dosis reducida de anticoagulante directo en nuestro estudio

<i>Para pacientes tratados con dabigatrán:</i>	
1.	Edad \geq 80 años
2.	Uso de verapamilo
3.	\geq 2 de las siguientes: edad 75-79 años, aclaramiento de creatinina 30-50 ml/mn, HAS-BLED \geq 3, uso de amiodarona o antiagregantes o peso corporal \leq 60 kg
<i>Para pacientes tratados con rivaroxabán:</i>	
1.	Aclaramiento de creatinina 15-49 ml/mn
2.	\geq 2 de las siguientes: edad 75-79 años, aclaramiento de creatinina 30-50 ml/mn, HAS-BLED \geq 3, uso de amiodarona o antiagregantes o peso corporal \leq 60 kg
<i>Para pacientes tratados con apixabán:</i>	
1.	\geq 2 de las siguientes: edad $>$ 80 años, creatinina \geq 1,5 mg/dl o peso corporal \leq 60 kg
2.	Aclaramiento de creatinina 15-29 ml/mn
3.	\geq 2 de las siguientes: edad \geq 75 años, HAS-BLED \geq 3, uso de amiodarona, diltiazem o antiagregantes

HAS-BLED: hipertensión, función renal/hepática anormal (1 punto por cada una), ictus previo, historia o predisposición a hemorragia, INR lábil, edad $>$ 65 años, empleo concomitante de drogas/alcohol (1 punto por cada una).

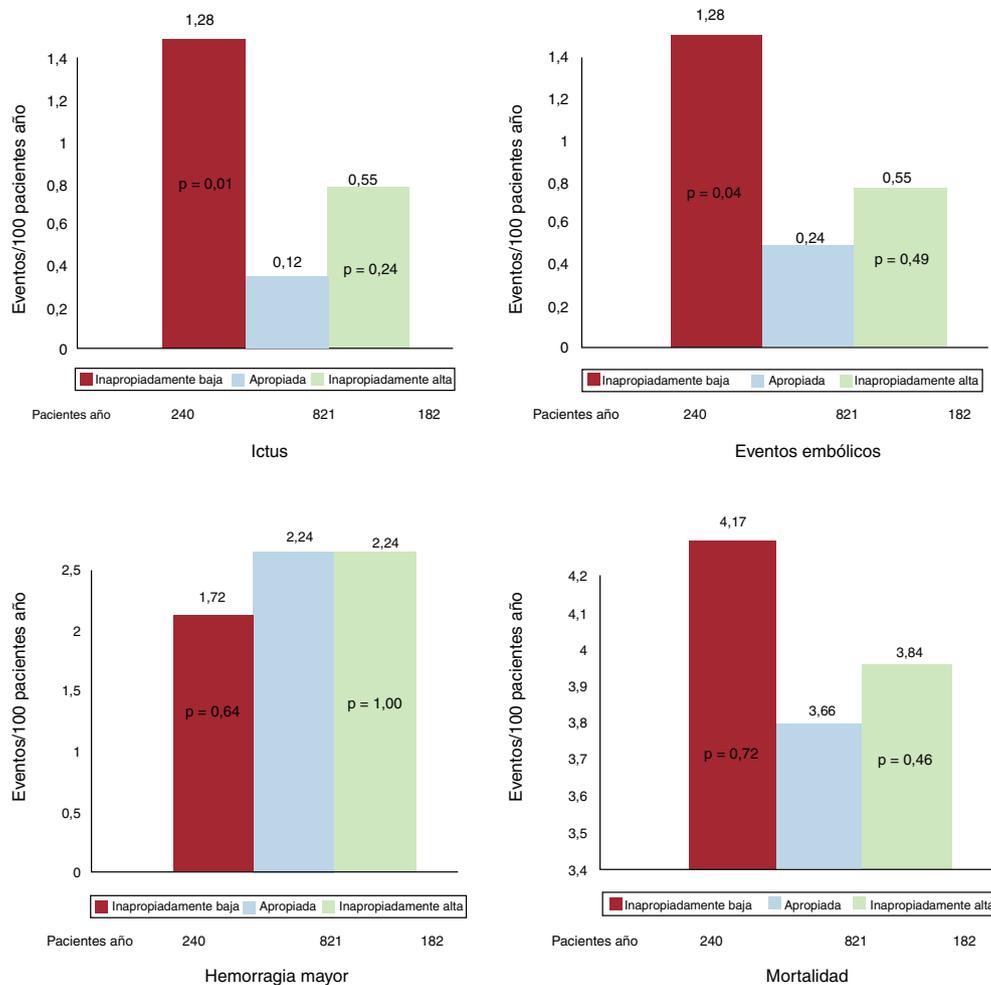


Figura 1. Tasa bruta de eventos por grupo de dosis de anticoagulantes orales de acción directa.

FINANCIACIÓN

Este trabajo ha recibido una Beca de Investigación de Pfizer/Bristol-Myers-Squibb.

ANEXO. MATERIAL ADICIONAL

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2019.08.014>

Martín Ruiz Ortiz^{a,*}, María Asunción Esteve-Pastor^b, Inmaculada Roldán^c, Javier Muñiz^d, Francisco Marín^b y Manuel Anguita^a; investigadores del estudio FANTASIIA \diamond

^aServicio de Cardiología, Hospital Reina Sofía, Córdoba, España

^bServicio de Cardiología, Hospital Virgen de la Arrixaca, El Palmar, Murcia, España

^cServicio de Cardiología, Hospital La Paz, Madrid, España

^dDepartamento de Medicina Preventiva y Salud Pública, Instituto Universitario de Ciencias de la Salud, A Coruña, España

* Autor para correspondencia:

Correo electrónico: maruor@gmail.com (M. Ruiz Ortiz).

\diamond El listado completo de investigadores puede consultarse en el material adicional.

On-line el 17 de octubre de 2019

BIBLIOGRAFÍA

1. Yao X, Shah ND, Sangaralingham LR, Gersh BJ, Noseworthy PA. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulant dosing in patients with atrial fibrillation and renal dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69:2779-2790.
2. Steinberg BA, Shrader P, Thomas L, et al. Off-label dosing of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and adverse outcomes: The ORBIT-AF II Registry. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68:2597-2604.
3. Ruiz Ortiz M, Muñiz J, Raña Míguez P, et al. Inappropriate doses of direct oral anticoagulants in real-world clinical practice: prevalence and associated factors. A subanalysis of the FANTASIIA Registry. *Europace*. 2018;20:1577-1583.
4. Anguita Sánchez M, Bertomeu Martínez V, Ruiz Ortiz M, et al. Anticoagulantes orales directos frente a antagonistas de la vitamina K en pacientes del «mundo real» con fibrilación auricular no valvular. *Estudio FANTASIIA Rev Esp Cardiol*. 2020;73:14-20.
5. Heidebuchel H, Verhamme P, Alings M, et al. Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace*. 2015;17:1467-1507.
6. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2018;39:1330-1393.

<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2019.08.014>
0300-8932/

© 2019 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.