

## **La INR durante los ictus y las hemorragias en pacientes con fibrilación auricular tratados con antagonistas de la vitamina K**

*INR during stroke and bleeding in patients with atrial fibrillation and on vitamin K antagonists*

Manuel Anguita Sánchez<sup>a,b</sup>, María Anguita Gámez<sup>c</sup>, Vicente Bertomeu Martínez<sup>d</sup>, Martín Ruiz Ortiz<sup>a</sup>, Ángel Cequier Fillat<sup>e</sup>, Inmaculada Roldán Rabadán<sup>f</sup>, Javier Muñoz García<sup>g</sup>, María Asunción Esteve Pastor<sup>h</sup>, David Vivas Balcones<sup>c</sup>, Francisco Marín Ortuño<sup>h</sup> y Julián Pérez-Villacastín<sup>c</sup>

<sup>a</sup> *Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, España*

<sup>b</sup> *Servicio de Cardiología, Hospital Quirón Salud, Córdoba, España*

<sup>c</sup> *Servicio de Cardiología, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España*

<sup>d</sup> *Servicio de Cardiología, Hospital Universitario San Juan, San Juan de Alicante, Alicante, España*

<sup>e</sup> *Servicio de Cardiología, Hospital Universitario de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España*

<sup>f</sup> *Servicio de Cardiología, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España*

<sup>g</sup> *Departamento de Epidemiología, Universidad de A Coruña, A Coruña, España*

<sup>h</sup> *Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, El Palmar, Murcia, España*

Autor para correspondencia. Correo electrónico: manuelanguita@secardiologia.es (M. Anguita Sánchez).

## **Resumen**

*Introducción y objetivos.* La fibrilación auricular tiene un mal pronóstico asociado fundamentalmente al desarrollo de ictus. A pesar del uso de anticoagulantes, algunos pacientes pueden sufrir ictus y también hemorragias graves. El tratamiento con antagonistas de la vitamina K (AVK) se controla mediante la razón internacional normalizada (INR). Nuestro objetivo fue estudiar la incidencia de ictus y hemorragias mayores, e investigar los valores de la INR y el tiempo en rango terapéutico en los 6 meses previos durante dichos episodios en pacientes con fibrilación auricular tratados con AVK.

*Métodos.* Se incluyeron 1.483 pacientes con fibrilación auricular tratados con AVK durante al menos los 6 meses previos, incluidos consecutivamente desde junio de 2013 hasta octubre de 2014, con una mediana de seguimiento de 32,4 meses. Se identificaron aquellos pacientes que ingresaron por ictus o hemorragia mayor y se determinó la INR en cada episodio.

*Resultados.* Se registraron 40 ictus (1,07/100 pacientes/año) y 120 hemorragias mayores (3,28/100 pacientes/año). La INR durante los ictus fue  $2,33 \pm 0,59$ , y durante las hemorragias  $3,17 \pm 1,48$ . El 57,5% de los pacientes tenían una INR de 2-3 durante los ictus y el 48,3% durante las hemorragias. Los pacientes que sufrieron un ictus con una INR fuera de rango durante el episodio presentaron un tiempo en rango terapéutico más bajo que aquellos con la INR en rango ( $49,2 \pm 20,8\%$  frente a  $68,8 \pm 19,4\%$ ;  $p = 0,043$ ).

*Conclusiones.* La mitad de los ictus y hemorragias mayores se producen con valores de la INR «adecuados» (2 a 3). Cambios en la estrategia de anticoagulación pueden ser necesarios para disminuir esta elevada tasa de eventos.

## **Abstract**

*Introduction and objectives.* Atrial fibrillation has a poor prognosis, mainly due to the occurrence of cardioembolic stroke. Despite the use of anticoagulants some patients can develop stroke as well as severe bleeding. Treatment with vitamin K antagonists is usually controlled by means of the international normalized ratio (INR). The aim of this study was to investigate the incidence of stroke and major bleedings, as well the values of INR and the time in therapeutic range within the previous 6 months during these events.

*Methods.* The study included 1483 patients with atrial fibrillation treated with vitamin K antagonists for at least 6 months prior to inclusion, consecutively recruited from June 2013 to October 2014, with a median follow-up of 32.4 months. Those patients admitted due to an episode of stroke or severe bleeding were identified, and an analysis was performed on the INR values obtained for each episode.

*Results.* There was a total of 40 strokes (1.07/100 patients/year) and 120 severe bleedings (3.28/100 patients/year) during the study period. The mean INR value during stroke episodes was  $2.33 \pm 0.59$ , and during severe bleeding  $3.17 \pm 1.48$ , with 57.5% of patients having had an INR of 2-3 during strokes, and 48.3% during bleedings. Patients with an INR out of range during the stroke had a time in therapeutic range lower than those with an INR between 2 and 3 during the event ( $49.2 \pm 20.8\%$  vs.  $68.8 \pm 19.4\%$ ;  $P = .043$ ).

*Conclusions.* More than 50% of strokes and almost 50% of severe bleedings occur with 'adequate' (2 to 3) INR values. Changes in the anticoagulation strategy seem to be necessary to decrease this high rate of severe events.

**Palabras clave:** Fibrilación auricular no valvular; Ictus; Hemorragias graves; Antagonistas de la vitamina K; INR; Tiempo en rango terapéutico

**Keywords:** Non-valvular atrial fibrillation; Stroke; Severe bleeding; Vitamin K antagonists; INR; Time in therapeutic range

**Abreviaturas:** ACOD, anticoagulantes orales de acción directa; AVK, antagonistas de la vitamina K; FANV, fibrilación auricular no valvular; INR, razón internacional normalizada; TRT, tiempo en rango terapéutico.

## **Introducción**

La fibrilación auricular es una arritmia muy prevalente que empeora el pronóstico de los pacientes que la sufren. Recientes estudios poblacionales realizados en España muestran una prevalencia del 4,4% en la población general española mayor de 40 años<sup>1</sup>. El principal riesgo derivado de la existencia de una fibrilación auricular es la producción de un ictus cardioembólico<sup>2</sup>. Para intentar evitar la aparición de un ictus o disminuir su riesgo se utilizan los fármacos anticoagulantes orales, entre los que se encuentran los clásicos antagonistas de la vitamina K (AVK) acenocumarol y warfarina<sup>2,3</sup>. Sin embargo, estos fármacos aumentan el riesgo de hemorragias<sup>3</sup>. Si la razón internacional normalizada (INR) fuera  $< 2$  el paciente seguiría con riesgo de padecer un ictus y si estuviera  $> 3$  sería mayor el riesgo de hemorragias, lo que compromete la vida del paciente.

Sin embargo, algunos pacientes pueden sufrir ictus o hemorragias incluso con una INR en rango terapéutico<sup>4-6</sup>. Existen pocos estudios en la literatura sobre este tema<sup>4-6</sup>, por lo que parece de interés el mejorar nuestros conocimientos sobre este importante aspecto, sobre todo teniendo en cuenta que recientemente se han desarrollado nuevos anticoagulantes orales más efectivos y seguros que los AVK y que no tienen ese estrecho margen terapéutico<sup>7-12</sup>. El objetivo de nuestro estudio fue estudiar la incidencia de ictus y hemorragias mayores y analizar la situación de la anticoagulación con AVK, determinada mediante la INR en el momento del episodio agudo, en pacientes con fibrilación auricular no valvular (FANV) que sufren episodios de dichos eventos, y evaluar la proporción de casos en los que dichos parámetros se encuentran fuera o dentro del rango adecuado.

## **Métodos**

Se trata de un estudio observacional, prospectivo y multicéntrico, en el que se incluyeron pacientes con FANV anticoagulados con AVK, consecutivamente vistos en 100 consultas de cardiología, medicina interna y atención primaria en España, desde junio de 2013 hasta octubre de 2014, y seguidos durante 3 años ( $n = 1.483$ ). Se identificaron aquellos casos que sufrieron un ictus o una hemorragia mayor durante el seguimiento. El estudio fue aprobado por el Comité Ético del Hospital San Juan de Alicante y cumple con las normas éticas de la Declaración de Helsinki para la investigación con seres humanos y las normas

de confidencialidad de la Ley Orgánica de Protección de Datos de Carácter Personal (Ley 15/1999). Se incluyeron en el análisis todos los pacientes con FANV con una edad  $\geq 18$  años, anticoagulados con AVK, que firmaron su consentimiento informado para participar en el registro y que ingresaron por un ictus o una hemorragia mayor durante el periodo de estudio. Se excluyeron los pacientes  $< 18$  años, aquellos con fibrilación auricular valvular (portadores de prótesis valvular mecánica o estenosis mitral significativa), los que no estuvieron recibiendo AVK en los 6 meses previos, o aquellos que rehusaron otorgar el consentimiento informado.

La variable principal fue el valor de la INR en el momento del ictus o la hemorragia mayor. Se consideró que un paciente sufrió un ictus cuando este diagnóstico se especificó en la historia clínica o en los informes de alta. La hemorragia mayor se definió mediante los criterios de la *International Society of Thrombosis and Haemostasia*<sup>13</sup>. El diagnóstico de ictus incluyó los ictus isquémicos, incluyendo los transitorios, y hemorrágicos. Si un paciente sufrió un ictus hemorrágico se contabilizó y analizó como un episodio de ictus y otro de hemorragia mayor. Si un paciente sufrió varios episodios, se analizaron las características durante todos ellos, aunque para calcular la incidencia solo se tuvo en cuenta el primer episodio. En todos los pacientes se evaluó la INR en el momento del ingreso o la visita a urgencias. Se estudió la proporción de pacientes con ictus o hemorragia mayor que tenían una INR entre 2-3 o fuera de dicho rango y se compararon las características de ambos grupos de pacientes.

### *Análisis estadístico*

La descripción de las características de la muestra estudiada se hizo mediante la media y la desviación estándar para las variables cuantitativas, y los porcentajes para las variables cualitativas. Una vez comprobada la distribución normal de la muestra mediante el test de Kolmogorof, para la comparación de las variables cuantitativas se utilizó el test de la *t* de Student, y para la comparación de las variables cualitativas el test de la  $\chi^2$ . Se compararon mediante estas pruebas las características de los grupos de pacientes con la INR en rango o fuera de rango durante los episodios de ictus y de hemorragias mayores, y los valores del tiempo en rango terapéutico (TRT). Se compararon igualmente mediante dichas pruebas las características de los grupos de pacientes con ictus o sin ictus, y con hemorragia mayor o sin ella, así como un estudio multivariable mediante un test de

regresión logística de Cox para identificar los factores predictores independientes asociados al desarrollo de ictus o de hemorragia mayor, con sus *hazard ratio* (HR) y los intervalos de confianza del 95% (IC95%). Se consideró estadísticamente significativa una  $p < 0,05$ .

## Resultados

Entre los 1.483 pacientes con FANV anticoagulados con AVK incluidos durante el periodo de estudio, se identificaron 40 episodios de ictus en 38 pacientes (2 pacientes tuvieron 2 ictus y 36 enfermos un solo episodio de ictus) (tasa anual de ictus de 1,07 por 100 pacientes/año), y 120 episodios de hemorragias mayores en 114 pacientes (6 sufrieron 2 episodios de hemorragia mayor y 108 un solo episodio) (tasa anual de hemorragias mayores de 3,28 por 100 pacientes/año). Ningún enfermo sufrió un ictus y una hemorragia mayor. En la tabla 1 se muestran las características principales de los pacientes con ictus y en la tabla 2 las de los enfermos con hemorragia mayor. En los pacientes con ictus, la edad media fue de  $75,8 \pm 9,4$  años, y el 37,5% fueron mujeres. En los enfermos con hemorragia mayor, la edad media fue de  $75,3 \pm 9,2$  años, el 40% fueron mujeres. Entre los ictus, 32 de los 40 fueron isquémicos (80%) y los otros 8 hemorrágicos. La mayor parte de las hemorragias mayores fueron digestivas (81 de las 120), seguidas de las urológicas (25 de las 120). Se produjeron también 8 ictus hemorrágicos, 2 hemorragias subaracnoideas, 2 hemorragias articulares y 2 hematomas de pared abdominal y vaina de los rectos.

En la tabla 3 se muestran las características de los pacientes con y sin ictus y de aquellos con y sin hemorragias mayores en el seguimiento. Fueron factores predictores independientes de ictus en el estudio multivariado la historia de ictus previo (HR = 2,24; IC95%, 1,06-4,74;  $p = 0,035$ ) y la clase funcional de la *European Heart Rhythm Association* (HR = 3,30; IC95%, 1,36-7,98;  $p < 0,001$ ). Para las hemorragias mayores, fueron factores predictores independientes la insuficiencia renal previa (HR = 1,79; IC95%, 1,25-2,06;  $p = 0,001$ ), la historia de hemorragia (HR = 2,77; IC95%, 1,59-4,85;  $p < 0,001$ ) y la clase funcional de la *European Heart Rhythm Association* (HR = 3,86; IC95%, 1,60- 9,28;  $p < 0,001$ ).

El valor medio de la INR durante los episodios de ictus fue de  $2,33 \pm 0,59$  (valor mediano de 2,40) y durante la hemorragia mayor de  $3,17 \pm 1,48$  (valor mediano de 2,80). El 57,5% de los pacientes tenían una INR de entre 2 y 3 durante los ictus y el 48,3% durante las hemorragias. En la figura 1 se muestran las proporciones de pacientes con la INR < 2, entre 2 y 3, y > 3 en ambos tipos de eventos. Cuando se analizaron los valores de la INR en los distintos tipos de ictus, isquémicos (n = 32, 7 de ellos accidentes isquémicos transitorios) y hemorrágicos (n = 8), no hubo diferencias significativas, como se aprecia en la tabla 4. En la tabla 1 se comparan las características de los pacientes con ictus con la INR en rango y fuera de rango durante el episodio de ictus, y en la tabla 2 la misma comparación para las hemorragias mayores. Como se puede observar, no hubo ninguna diferencia estadísticamente significativa entre los 2 subgrupos, tanto para los ictus como para las hemorragias, en ninguna característica demográfica, clínica ni de tratamiento.

El TRT en los 6 meses previos al evento fue del  $55,7 \pm 21,9\%$  para los casos de ictus y del  $59,3 \pm 27,0\%$  para los de hemorragias mayores, valores similares al TRT medio durante el seguimiento de los pacientes que no presentaron ictus ( $56,3 \pm 20,8\%$ ) ni hemorragias mayores ( $59,1 \pm 25,8\%$ ). La proporción de pacientes con TRT < 70% en los 6 meses previos fue también similar en los pacientes con la INR en rango o fuera de él durante los episodios de ictus o hemorragia mayor. Para los ictus, el 50% de los pacientes con una INR durante el episodio en rango (entre 2 y 3) y el 58,3% de los pacientes con la INR fuera de rango durante el episodio presentaron un TRT < 70%, en los 6 meses previos (no significativo, p = 0,726). Para las hemorragias mayores, esas cifras fueron del 48,8 y 60,8%, respectivamente (no significativo, p = 0,287). Cuando se definió el TRT adecuado según la normativa de la administración sanitaria española (> 65%), los resultados fueron similares. Para los pacientes con ictus, un 50% de los enfermos con la INR durante el episodio entre 2 y 3 y un 50% de los pacientes con la INR fuera de rango tuvieron un TRT < 65%. Y para las hemorragias mayores, estos porcentajes fueron del 46,3 y 58,7% (p = 0,287, no significativo). Los pacientes que sufrieron un ictus y que tenían una INR fuera de rango durante el episodio presentaron un TRT significativamente más bajo que aquellos con la INR en rango ( $49,2 \pm 20,8\%$  frente a  $68,8 \pm 19,4\%$ ; p = 0,043), y sin diferencias entre los distintos tipos de ictus (tabla 4). En los casos de hemorragias mayores, el TRT también fue ligeramente peor en los casos de la INR durante el episodio

fuera de rango, aunque sin alcanzar diferencias estadísticamente significativas (TRT: 56,7 ± 31,3% frente a 61,7 ± 22,8%; p = 0,478, no significativo).

## **Discusión**

La aparición de un ictus es el principal riesgo en los pacientes que padecen fibrilación auricular<sup>2</sup>. En pacientes no tratados con anticoagulantes se estima que la probabilidad de sufrir un ictus isquémico es del 4-5% por año, aunque estas tasas dependen del riesgo tromboembólico del paciente, estimado en la actualidad mediante la escala CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc<sup>3,14</sup>. Los anticoagulantes orales reducen de forma significativa este riesgo, pero aumentan la posibilidad de sufrir una hemorragia<sup>3</sup>. Hasta la aparición de los anticoagulantes orales de acción directa (ACOD), se disponía de los AVK, acenocumarol y warfarina sódica, siendo el acenocumarol el AVK mayoritariamente usado en España. Estos fármacos son eficaces para reducir el riesgo de ictus<sup>2,3</sup>, pero tienen un estrecho margen terapéutico, debido a sus características farmacocinéticas. El control de una correcta anticoagulación con estos fármacos se realiza mediante determinaciones rutinarias y seriadas de la INR, y se considera que un paciente está bien anticoagulado cuando la INR está entre 2 y 3. Los nuevos ACOD reducen la mortalidad, el riesgo de ictus y las hemorragias graves en comparación con los AVK<sup>8-11</sup>, pero debido a las restricciones impuestas por las autoridades sanitarias españolas, solo se usan en la actualidad en un porcentaje bajo de pacientes con FANV<sup>7</sup>.

En pacientes con FANV tratados con AVK, cuando la INR está fuera de rango, persistiría el riesgo de padecer un ictus si fuera < 2 y el riesgo de hemorragias si fuera > 3. Nuestro estudio pone de manifiesto que incluso cuando la INR está en un rango adecuado, entre 2 y 3, los enfermos siguen teniendo un riesgo importante de sufrir un ictus o una hemorragia mayor. En concreto, el 57,5% de los pacientes tenían una INR de entre 2 y 3 durante los episodios de ictus y el 48,3% durante los de hemorragias mayores, y los valores medios y medianos de la INR durante los ictus estaban en rangos adecuados (media 2,33 ± 0,59 y mediana 2,40). El valor medio de la INR durante las hemorragias mayores fue algo más elevado (3,17 ± 1,48), pero el valor mediano estaba entre 2 y 3 (2,80). Estos datos indican que aproximadamente la mitad de los pacientes con FANV tratados con AVK que sufren un ictus o una hemorragia mayor en nuestro medio están «correctamente» anticoagulados. Y tampoco existieron diferencias en relación con los



valores de INR entre los distintos tipos de ictus, isquémico o hemorrágico, como se observa en la tabla 3.

Existen pocos estudios que hayan analizado hasta la fecha este problema<sup>4-6</sup>, y solo para los episodios de ictus. Cano et al. analizaron 107 casos de ictus que aparecieron en pacientes bajo tratamiento con AVK entre 2011 y 2013 en su centro, encontrando que un 28% tenían una INR > 2 en el momento del ictus<sup>4</sup>. Pujol et al., en un estudio de 112 casos de ictus isquémico bajo tratamiento con AVK, hallaron que en el 46% de los pacientes la INR era > 2<sup>5</sup>. En el estudio multicéntrico español ANITA-FA<sup>6</sup> Zapata-Wainberg et al. estudiaron 1.240 pacientes que sufrieron un ictus mientras recibían anticoagulantes (80,4% AVK y 19,6% ACOD) e ingresados en servicios de neurología durante 2015, y encontraron que en los pacientes tratados con AVK la INR al ingreso era > 2 en el 36,7% de los casos. En nuestro estudio, la proporción de pacientes con ictus que tienen una INR en rango, entre 2 y 3, al ingreso es incluso mayor, 57,5%, más parecido al estudio de Pujol et al.<sup>5</sup>. Incluso, como se observa en la figura 1, hasta un 15% del total tenían una INR > 3 durante el ictus, siendo esta cifra del 7,7% en el estudio de Zapata-Wainberg et al.<sup>6</sup>. Y para las hemorragias mayores, aunque un 43,3% las desarrollaron con una INR > 3, casi la mitad de los pacientes, 48,3%, tenían una INR entre 2 y 3 e incluso casi el 10% (8,3%) sufrieron una hemorragia mayor con una INR < 2, como se observa en la figura 1.

Estos resultados ponen de manifiesto 2 interesantes aspectos. En primer lugar, que una importante proporción de pacientes con FANV tratados con AVK, que en nuestro estudio alcanza al 50% o más de los casos, están mal anticoagulados, con valores de la INR < 2 o > 3, y que esto aumenta el riesgo de sufrir un ictus o una hemorragia mayor. Y en segundo lugar, que el estar «bien» anticoagulados (con la INR en rangos adecuados, entre 2 y 3) no previene del riesgo de ictus o hemorragia. Incluso con la INR > 3 se pueden desarrollar ictus y con la INR < 2 hemorragias mayores (fig. 1).

¿Cómo prevenir este grave problema? Una alternativa sería mejorar el control de la anticoagulación con AVK, para disminuir el número de pacientes con la INR fuera de rango. Sin embargo, esto no es fácil, ya que recientes estudios realizados en España ponen de manifiesto que aproximadamente la mitad de los pacientes tratados con estos anticoagulantes están mal controlados<sup>15,16</sup>. Y, además, entre la tercera parte y la mitad de todos los ictus, según los datos de nuestro análisis y de los otros estudios citados<sup>4-6</sup>, ocurren con la INR en rango terapéutico. Otra alternativa sería tratar de identificar a

aquellos pacientes con mayor riesgo de sufrir un ictus o una hemorragia mayor con la INR en rango, pero en nuestra serie no se han hallado diferencias en ninguna característica entre los pacientes con ictus con la INR en rango o fuera de rango (tabla 1) ni entre los pacientes con hemorragias (tabla 2). Podría pensarse que un valor aislado de la INR en el momento del evento no es indicativo de la calidad global de la anticoagulación con AVK, y que el análisis del TRT en los meses previos permitiría identificar mejor a los pacientes en riesgo. Sin embargo, en nuestro estudio, el TRT en los 6 meses previos tampoco ayuda a identificar a estos pacientes, ya que, para el ictus, los pacientes con una INR en rango al ingreso tenían un TRT mejor que aquellos con una INR fuera de rango durante el ictus ( $68,8 \pm 19,4\%$  frente a  $49,2 \pm 20,8\%$ ,  $p = 0,043$ ). Es decir, pacientes con un correcto control de la anticoagulación con AVK en los 6 meses previos al ictus pueden sufrir el ictus con una INR adecuada en ese momento. La tercera alternativa, probablemente la más razonable a la luz de nuestros datos y de los mejores resultados obtenidos con los ACOD en sus estudios frente a los AVK<sup>8-11</sup>, sería cambiar el tipo de anticoagulante y favorecer el uso de los ACOD frente a los AVK, en línea con lo recomendado por la Sociedad Española de Cardiología y otras sociedades científicas<sup>7</sup>. Aunque el riesgo de ictus y de hemorragias lógicamente no desaparece por completo con estos nuevos anticoagulantes, su incidencia es menor, y se reduce en mayor medida la tasa de la complicación más grave, la hemorragia intracraneal<sup>8-11,17</sup>. En registros de vida real, todos los ACOD reducen de forma significativa la incidencia de ictus hemorrágicos, entre un 35 y un 62%, y la de mortalidad entre un 19 y un 34% ( $p < 0,001$ ), en relación con los AVK<sup>17</sup>. Algunos estudios indican que incluso en caso de que se presente un ictus en pacientes con los ACOD, su gravedad es menor y las secuelas inferiores<sup>6</sup>.

## **Conclusiones**

En los 1.483 pacientes con FANV tratados con AVK, la incidencia de ictus fue de 1,07 por 100 pacientes/año y la de hemorragia mayor de 3,28 por 100 pacientes/año. En torno a la mitad de los ictus y hemorragias mayores se produjeron con valores de la INR «adecuados» (2 a 3), sin existir características diferenciales que permitieran identificar a esos pacientes. No hubo diferencias con respecto a la INR entre los casos de ictus isquémico y hemorrágico. Por tanto, parecen necesarios cambios en la estrategia de

anticoagulación, incluido el uso de los ACOD, para disminuir esta elevada tasa de eventos.

### **Financiación**

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

### **Conflicto de intereses**

M. Anguita Sánchez ha recibido honorarios por ponencias y consultorías de Pfizer, Bristol-Myers Squibb, Daiichi-Sankyo y Bayer. M. Ruiz Ortiz 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 Fillat ha recibido honorarios por ponencias y becas de Abbott, BioSense, Boston Scientific, Medtronic, Cordis, BioMEMs, OrbusNeich y de la Sociedad Española de Cardiología, y honorarios por ponencias de AstraZeneca, Amgen, Bayer, Biotronik, Boehringer-Ingelheim y Daiichi-Sankyo, Laboratorios Ferrer, Sanofi y Terumo. J. Muñoz García ha recibido honorarios por trabajos de la Sociedad Española de Cardiología y por análisis estadístico de Astellas Pharma. F. Marín Ortuño ha recibido honorarios por ponencias y consultorías de Boehringer- Ingelheim, Daiichi-Sankyo y AFNET, ayudas para asistencia a congresos de Daiichi-Sankyo, y becas de Bristol-Myers Squibb- Pfizer y de la Sociedad Española de Cardiología.

### **Bibliografía**

1. Gómez-Doblas JJ, Muñoz J, Martín JJ, et al. Prevalence of atrial fibrillation in Spain. OFRECE study results. *Rev Esp Cardiol*. 2014;67:259–269.
2. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2016;37:2893–2962.
3. 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

- CHA(2)DS(2)-VASc score in patients with low-moderate embolic risk. *Rev Esp Cardiol.* 2012;65:382–383.
4. Cano LM, Cardona P, Quesada B, Lara B, Rubio F. Ischaemic stroke in patients treated with oral anticoagulants. *Neurologia.* 2016;31:395–400.
  5. Pujol VA, Ameriso S, Povedano GP, Ameriso SF. Ischemic stroke in patients with atrial fibrillation receiving oral anticoagulation. *J Neurol Sci.* 2013;334:139–142.
  6. Zapata-Wainberg G, Masjuan J, Quintas S, et al. The neurologists' approach to cerebral infarct and transient ischemic attack in patients receiving anticoagulant treatment for non-valvular atrial fibrillation. The ANITA-FA study. *Eur J Neurol.* 2019;26:230–237.
  7. Roldán I, Marín F, Cardiovascular Thrombosis Group of the Spanish Society of Cardiology and the proposal development Committee, et al. 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.
  8. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365:981–992.
  9. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2009;361:1139–1151.
  10. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2013;369:2093–2104.
  11. 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.
  12. Arribas F, Roldán I, Luis Merino J, et al. Comments on the 2016 ESC guidelines for the management of atrial fibrillation. *Rev Esp Cardiol.* 2017;70:2–8.
  13. Schulman S, Kearon C. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. *J Thromb Haemost.* 2005;3:692–694.
  14. 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.
  15. Barrios V, Escobar C, Prieto L, et al. Anticoagulation control in patients with nonvalvular atrial fibrillation attended at primary care centers in Spain: The PAULA study. *Rev Esp Cardiol.* 2015;68:769–776.
  16. Esteve-Pastor MA, Rivera-Caravaca JM, Roldán-Rabadán I, et al. Quality of oral anticoagulation with vitamin K antagonists in 'real-world' patients with atrial fibrillation:

a report from the prospective multicentre FANTASIA registry. *Europace*. 2018;20:1435–1441.

17. Graham DJ, Baro E, Zhang R, et al. Comparative stroke, bleeding and mortality risks in older Medicare patients treated with oral anticoagulants for nonvalvular atrial fibrillation. *Am J Med*. 2019;132:596–604.e11.

**Tabla 1** – Características principales de los pacientes con ictus y comparación entre los subgrupos con INR en rango (INR = 2-3) y fuera de rango en el evento

	Grupo total (n = 40)	INR en rango (n = 17)	INR fuera de rango (n = 23)	p
Edad (años)	75,8 ± 9,4	78,3 ± 8,1	74,9 ± 10,3	0,436
Sexo: mujeres	15 (37,5%)	6 (35,3%)	9 (39,1%)	0,986
Hipertensión arterial	34 (85,0%)	16 (94,1%)	18 (78,2%)	0,626
Diabetes mellitus	9 (22,5%)	22 (37,9%)	5 (21,7%)	0,975
Insuficiencia renal	12 (30,0%)	8 (47,1%)	17 (27,4%)	0,269
Ictus previo	12 (30,0%)	8 (47,1%)	4 (17,4%)	0,416
Insuficiencia cardiaca previa	17 (42,5%)	10 (58,8%)	7 (30,4%)	0,277
Enfermedad coronaria previa	14 (35,0%)	4 (23,5%)	10 (43,5%)	0,139
Hemorragia mayor previa	2 (5,0%)	0 (0%)	2 (8,7%)	0,516
Fibrilación auricular permanente	28 (70,0%)	8 (47,1%)	20 (86,9%)	0,116
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc	4,41 ± 1,51	5,01 ± 1,61	4,10 ± 1,37	0,118
HAS-BLED	2,67 ± 1,21	3,17 ± 1,03	2,35 ± 1,27	0,053
FEVI	56,7 ± 14,5	54,1 ± 14,9	58,7 ± 14,5	0,190
Hemoglobina (g/dl)	13,2 ± 1,7	13,7 ± 2,1	12,9 ± 1,3	0,212
Tratamiento con IECA o ARA-II	29 (72,5%)	8 (47,1%)	21 (91,3%)	0,130
Tratamiento con antiagregantes	7 (17,5%)	2 (11,8%)	5 (21,7%)	0,370
Tratamiento bloqueadores beta	38 (95,0%)	17 (100%)	21 (91,3%)	0,274
Tratamiento con digoxina	12 (30,0%)	3 (17,6%)	9 (39,1%)	0,248

ARA-II: antagonista del receptor de la angiotensina II; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; INR: razón internacional normalizada.

**Tabla 2** – Características principales de los pacientes con hemorragia mayor y comparación entre los subgrupos con la INR en rango (INR = 2-3) y fuera de rango en el evento

	Grupo total (n = 120)	INR en rango (n = 58)	INR fuera de rango (n = 62)	p
Edad (años)	75,3 ± 9,2	76,2 ± 8,1	74,7 ± 9,5	0,671
Sexo: mujeres	48 (40,0%)	20 (34,5%)	28 (45,2%)	0,390
Hipertensión arterial	97 (80,8%)	47 (81,1%)	50 (80,6%)	0,952
Diabetes mellitus	47 (39,2%)	22 (23,5%)	25 (40,3%)	0,829
Insuficiencia renal	38 (31,6%)	21 (36,2%)	17 (27,4%)	0,119
Ictus previo	25 (20,8%)	17 (29,3%)	8 (12,9%)	0,076
Insuficiencia cardiaca previa	42 (35,0%)	22 (37,9%)	20 (32,2%)	0,661
Enfermedad coronaria previa	29 (24,2%)	14 (24,1%)	15 (24,2%)	0,805
Hemorragia mayor previa	8 (6,6%)	4 (6,9%)	4 (6,4%)	0,864
Fibrilación auricular permanente	78 (65,0%)	41 (70,7%)	37 (59,7%)	0,878
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc	4,11 ± 1,60	4,24 ± 1,52	4,07 ± 1,65	0,607
HAS-BLED	2,27 ± 1,01	2,54 ± 1,35	2,16 ± 0,89	0,162
FEVI	56,6 ± 10,9	58,4 ± 11,3	55,7 ± 10,9	0,227
Hemoglobina (g/dl)	12,7 ± 1,9	12,8 ± 2,1	12,7 ± 1,9	0,952
Tratamiento con IECA o ARA-II	97 (80,8%)	55 (94,8%)	42 (72,6%)	0,168
Tratamiento con antiagregantes	17 (14,2%)	7 (12,1%)	10 (16,1%)	0,770
Tratamiento bloqueadores beta	82 (68,3%)	41 (70,7%)	41 (66,1%)	0,492
Tratamiento con digoxina	29 (24,2%)	14 (24,1%)	15 (24,2%)	0,885

ARA-II: antagonista del receptor de la angiotensina II; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; INR: razón internacional normalizada.

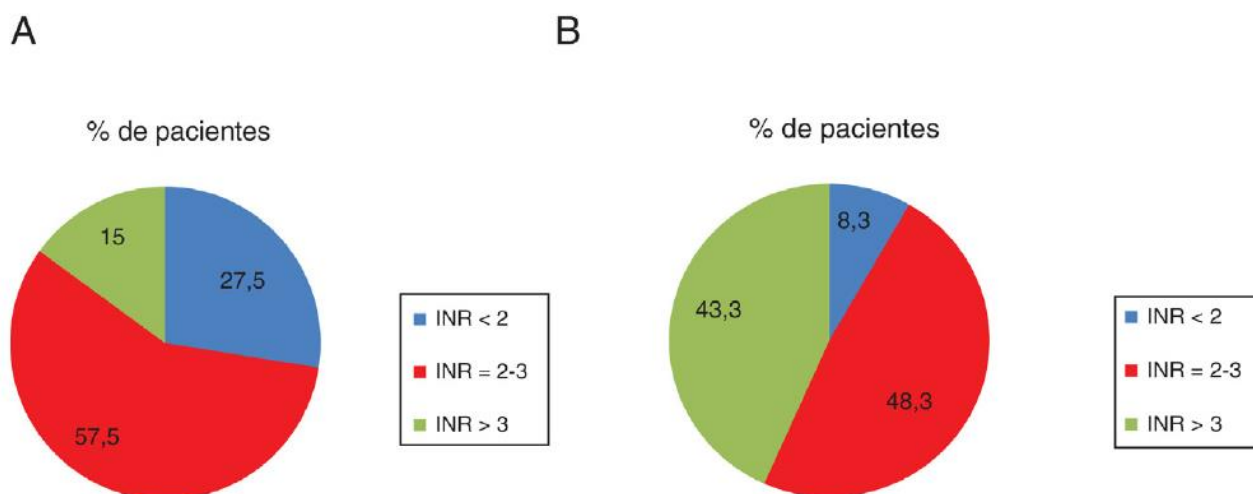
**Tabla 3** – Comparación de las características basales de los pacientes con y sin ictus y con y sin hemorragias mayores en el seguimiento

Ictus	Sí	No	p
Edad (años)	75,8 ± 9,4	73,8 ± 9,2	0,013
Sexo: mujeres	15 (37,5%)	605 (41,9%)	0,342
Hipertensión arterial	34 (85,0%)	1.124 (78,0%)	0,002
Diabetes mellitus	9 (22,5%)	346 (24,1%)	0,253
Insuficiencia renal	12 (30,0%)	230 (15,9%)	< 0,001
Ictus previo	12 (30%)	259 (17,9%)	< 0,001
Insuficiencia cardíaca previa	17 (42,5%)	370 (25,6%)	< 0,001
Enfermedad coronaria previa	14 (35,0%)	244 (16,9%)	< 0,001
Hemorragia mayor previa	2 (5,0%)	41 (2,8%)	0,056
Fibrilación auricular permanente	28 (70,0%)	662 (45,9%)	< 0,001
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc	4,41 ± 1,51	3,69 ± 1,49	0,002
HAS-BLED	2,67 ± 1,21	2,11 ± 1,18	0,039
FEVI	56,7 ± 14,5	58,9 ± 14,2	0,316
Hemoglobina (g/dl)	13,2 ± 1,7	13,7 ± 1,7	0,158
Tratamiento con IECA o ARA-II	29 (72,5%)	1.022 (70,9%)	0,258
Tratamiento con antiagregantes	7 (17,5%)	129 (8,9%)	0,023
Tratamiento con bloqueadores beta	38 (95%)	850 (58,9%)	0,002
Tratamiento con digoxina	12 (30,5%)	258 (17,9%)	0,033
<b>Hemorragias mayores</b>			
Edad (años)	75,3 ± 9,2	73,9 ± 9,1	0,011
Sexo: mujeres	48 (40,0%)	568 (41,7%)	0,256
Hipertensión arterial	97 (80,8%)	1.061 (77,5%)	0,034
Diabetes mellitus	47 (39,2%)	308 (22,5%)	0,004
Insuficiencia renal	38 (31,6%)	204 (14,6%)	< 0,001
Ictus previo	25 (20,8%)	246 (17,9%)	0,125
Insuficiencia cardíaca previa	42 (35%)	345 (25,2%)	0,002
Enfermedad coronaria previa	29 (24,2%)	229 (16,7%)	0,024
Hemorragia mayor previa	8 (6,6%)	35 (25,6%)	< 0,001
Fibrilación auricular permanente	78 (65,0%)	712 (52,1%)	0,045
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc	4,11 ± 1,60	3,79 ± 1,51	0,003
HAS-BLED	2,27 ± 1,01	1,97 ± 1,01	0,006
FEVI	56,6 ± 10,9	58,9 ± 11,0	0,231



Hemoglobina (g/dl)	12,7 ± 1,9	13,8 ± 1,7	0,005
Tratamiento con IECA o ARA-II	97 (80,8%)	954 (69,7%)	0,032
Tratamiento con antiagregantes	17 (14,2%)	119 (8,7%)	0,041
Tratamiento con bloqueadores beta	82 (68,3%)	806 (58,9%)	0,063
Tratamiento con digoxina	29 (24,2%)	241 (17,6%)	0,055

ARA-II: antagonista del receptor de la angiotensina II; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina.



**Figura 1** – A) Distribución de los valores de la INR entre los pacientes que sufrieron un ictus durante el episodio de ictus (n = 40). B) Distribución de los valores de la INR entre los pacientes que sufrieron una hemorragia mayor durante el episodio de hemorragia (n = 120). INR: razón internacional normalizada.

**Tabla 4** – Comparación de los valores de la INR y el TRT entre los distintos tipos de ictus

	Ictus hemorrágicos (n = 8)	AIT (n = 7)	Ictus establecidos (n = 25)	p
INR al ingreso	2,77 ± 0,78	2,28 ± 0,57	2,30 ± 0,57	0,245
TRT 6 meses previos	60,3 ± 20,4%	61,9 ± 19,5%	62,2 ± 19,1%	0,318
Pacientes con INR entre 2 y 3	4 (50%)	4 (57,1%)	15 (60%)	0,362

AIT: accidentes isquémicos transitorios; INR: razón internacional normalizada; TRT: tiempo en rango terapéutico.