

Discontinuación de la anticoagulación y sus factores asociados en la fibrilación auricular

Discontinuation of Anticoagulation and Associated Factors in Atrial Fibrillation

JOSÉ L. NAVARRO ESTRADA¹, EMILIANO ROSSI¹, SANTIAGO SÁNCHEZ BUSTAMANTE¹, ANA L. GAMARRA¹, DIEGO PÉREZ DE ARENAZA¹, GUSTAVO MAID¹, RODOLFO PIZARRO¹

RESUMEN

Introducción: El objetivo del estudio fue comparar si existe diferencia en la discontinuación de los antagonistas de la vitamina K y los anticoagulantes directos y evaluar sus factores asociados en la fibrilación auricular de reciente diagnóstico.

Material y métodos: Se realizó un estudio de cohortes prospectivo. El período de seguimiento fue de 12 meses. Debido a que la asignación del tratamiento no fue al azar, se realizó una ponderación por puntaje de propensión considerando las características basales potencialmente asociadas a la exposición y al resultado. Se evaluaron factores asociados a la discontinuación del anticoagulante mediante un modelo de Cox ponderado.

Se incluyeron 379 pacientes con una edad media de 78 años ($DE \pm 9$) y una prevalencia de sexo femenino del 58%. La mediana de seguimiento fue de 362 días (rango intercuartilo: 347-370 días). La pérdida de seguimiento fue del 1%.

Resultados: El modelo de tiempo a la discontinuación del tratamiento anticoagulante ponderado evidenció un HR crudo de 1,40 (IC 95%: 0,79-2,48) y uno ajustado por edad, tipo de fibrilación auricular, ablación por radiofrecuencia, sangrado, cantidad de fármacos crónicos y de consultas médicas durante el seguimiento de 1,26 (IC 95%: 0,75-2,12) para el grupo tratado con anticoagulantes directos en comparación con el tratado con antagonistas de la vitamina K.

Conclusiones: En nuestro medio, la discontinuación de los anticoagulantes en la fibrilación auricular no se asociaría con el tipo de fármaco empleado, la edad o el tipo de arritmia. La ablación por radiofrecuencia, la ocurrencia de sangrado y el número de consultas médicas se asociaron con la discontinuación.

Palabras clave: Fibrilación auricular - Anticoagulantes - Cumplimiento de la medicación - Pronóstico

ABSTRACT

Background: The aim of the study was to compare if there were any differences between discontinuation of vitamin K antagonists and direct oral anticoagulants and evaluate the factors associated with such discontinuation in newly diagnosed nonvalvular atrial fibrillation.

Methods: We conducted a prospective cohort study. Patients were followed-up for 12 months. Since the assignment of anticoagulation treatment was not randomized, propensity score weighting was used considering the baseline characteristics potentially associated with the exposure and result. Factors associated with the discontinuation of anticoagulant treatment were analyzed with a weighted Cox proportional hazards model.

A total of 379 patients were included; mean age was 78 years ($SD \pm 9$) and 58% were women. Median follow-up was 362 days (interquartile range: 347-370 days) and 1% was lost to follow-up.

Results: The model of time to discontinuation based on inverse probability treatment weighting showed a crude HR of 1.40 (95% CI, 0.79-2.48, and of 1.26 (95% CI, 0.75-2.12, after adjustment for age, type of atrial fibrillation, radiofrequency catheter ablation, bleeding, number of chronic medications and number of medical visits during follow-up for the group treated with direct oral anticoagulants compared with the vitamin K antagonists.

Conclusions: In our setting, anticoagulant discontinuation in nonvalvular atrial fibrillation would not be associated with the type of drug used, age or type of atrial fibrillation. Radiofrequency catheter ablation, bleeding events and the number of medical visits were associated with treatment discontinuation.

Key words: Atrial fibrillation - Anticoagulants - Medication Adherence - Prognosis

REV ARGENT CARDIOL 2021;89:315-322. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v89.i4.20413>

Recibido:14/05/2020 - Aceptado: 08/07/2021

Dirección para separatas: Dr. Emiliano Rossi - E-mail: emiliano.rossi@hospitalitaliano.org.ar - Tte. Gral. J. D. Perón 4190, C1199ABB, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Fuentes de apoyo: Subvención irrestricta del laboratorio Boehringer Ingelheim

¹Servicio de Cardiología, Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina

INTRODUCCIÓN

La anticoagulación oral ha demostrado reducir la incidencia de eventos embólicos asociados a la fibrilación auricular; sin embargo, se ha reportado que la adherencia al tratamiento es subóptima.(1-6)

Tradicionalmente, la anticoagulación oral se realizó con antagonistas de la vitamina K. En la actualidad, se dispone como alternativa de anticoagulantes que actúan como inhibidores directos de la trombina o del factor Xa; como estos no requieren monitoreo de laboratorio, es posible utilizarlos a dosis fijas. La discontinuación de los anticoagulantes directos observada en los ensayos clínicos podría no ser representativa del mundo real debido a la inclusión de poblaciones seleccionadas y al contexto controlado de los estudios. (7-10)

Nuestro hospital posee un seguro de salud en el que los afiliados que realizan consultas cardiológicas representan una población envejecida, por lo que la prevalencia de fibrilación auricular con indicación de anticoagulación oral es elevada. La discontinuación del tratamiento en estos casos no solo implica consecuencias adversas para los pacientes, sino también para el sistema de salud. Sin embargo, no se dispone en nuestro medio de estudios de la práctica clínica habitual que comparen la tasa de discontinuación del tratamiento entre los antagonistas de la vitamina K y los anticoagulantes directos.

El propósito del presente estudio fue comparar si existe alguna diferencia en la incidencia de discontinuación durante el primer año entre los antagonistas de la vitamina K y los anticoagulantes directos y evaluar cuáles son los factores que se asocian a dicha discontinuación en pacientes con fibrilación auricular no valvular de reciente diagnóstico.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio de cohortes prospectivo en el que se incluyeron en forma consecutiva todos los pacientes elegibles durante el periodo 04/2018 a 09/2019. Se consideró como cohorte expuesta al grupo que recibió anticoagulantes directos y como no expuesta al que recibió antagonistas de la vitamina K. El período de seguimiento fue de 12 meses por paciente. El grupo investigador observó la discontinuación durante el seguimiento del anticoagulante prescripto al momento del diagnóstico de fibrilación auricular por los médicos tratantes (ajenos al estudio).

El estudio se desarrolló en un hospital universitario que cuenta con una capacidad de internación de 750 camas y posee una red de atención de 18 centros ambulatorios. La historia clínica electrónica está centrada en el paciente y tiene integración de todos los ámbitos de atención (certificación HIMSS Analytics Stage 6+).

Los criterios de inclusión fueron pertenecer al seguro de salud de la institución, edad mayor de 18 años, atención en cualquier ámbito hospitalario (unidad de cuidados intensivos cardiológicos, guardia o consultorios ambulatorios) e indicación de anticoagulación oral por fibrilación auricular no valvular de reciente diagnóstico, con expectativa inicial de uso no menor de 1 año. Los criterios de exclusión fueron la negativa a participar, el uso de anticoagulantes orales durante los 6 meses previos, la presencia de prótesis valvular mecánica

o de insuficiencia renal crónica con *clearance* de creatinina menor que 30 ml/min (estimado por método MDRD). (11)

Se realizó una entrevista telefónica de ingreso y la revisión de historia clínica electrónica en la que se relevaron los datos demográficos, los antecedentes patológicos y la medicación crónica. Durante el seguimiento, se realizaron entrevistas telefónicas y revisión de las historias clínicas a los 6 y 12 meses, para relevar si hubo discontinuación de la anticoagulación oral, sus motivos y la ocurrencia de eventos de sangrado o embólicos.

Definición operativa de variables

Fibrilación auricular. Se incluyeron las siguientes formas clínicas: a) paroxística, entendida como aquella arritmia >1 episodio y autolimitada dentro de los 7 días de su inicio; b) persistente, cuando el episodio duró ≥ 7 días o requirió su terminación por cardioversión eléctrica o farmacológica pasadas las 48 horas iniciales; c) permanente, cuando la cardioversión no fue exitosa o no se intentó; d) indeterminada, cuando al momento de la evaluación inicial no se pudo definir con certeza alguna de las formas clínicas mencionadas por tratarse de pacientes asintomáticos. Se consideró como de reciente diagnóstico a aquellas arritmias diagnosticadas durante los 30 días anteriores al inicio de la anticoagulación.

Anticoagulación crónica. Se consideró anticoagulación crónica la terapia con antagonistas de la vitamina K (acenocumarol o warfarina) o con anticoagulantes directos (dabigatrán, rivaroxabán o apixabán) iniciada durante una internación, una atención por guardia o una consulta ambulatoria, con una expectativa inicial de uso no menor de un año.

Discontinuación de la anticoagulación. Se consideró discontinuación si el paciente suspendió la medicación durante al menos 30 días seguidos (para excluir interrupciones transitorias) o si hubo entrecruzamiento entre grupos farmacológicos (antagonistas de vitamina K y anticoagulantes directos). A los fines del análisis del punto final primario se consideró la fecha de la primera discontinuación.

Factores posiblemente asociados a la discontinuación. Estos fueron edad, sexo, nivel educativo, comorbilidades (hipertensión arterial, diabetes mellitus, dislipidemia, tabaquismo activo, infarto agudo de miocardio, accidente cerebrovascular, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, insuficiencia renal crónica), fragilidad (dependencia para realizar actividades de la vida diaria, número de internaciones durante el año previo, número de caídas durante el año previo), trombocitopenia, medicación concomitante que predispone al sangrado (antiagregantes), consumo de alcohol, alteraciones del hepatograma, antecedentes de sangrado mayor, tipo de fibrilación auricular, ámbito de atención, número de fármacos crónicos y, durante el seguimiento, procedimientos de ablación, eventos de sangrado y cantidad de consultas médicas. El costo de los anticoagulantes se consideró como un atributo constante dentro de cada grupo (elevado en caso de anticoagulantes directos y bajo en el caso de antagonistas de la vitamina K).

Análisis estadístico

Las variables continuas se expresaron como media y desviación estándar (DE) o mediana y rango intercuartil (RIC), según la distribución observada. Las variables categóricas se expresaron como frecuencia absoluta y relativa.

Debido a que la asignación del tratamiento anticoagulante no fue al azar, antes del análisis del punto final se realizó una ponderación por puntaje de propensión utilizando la inversa de la probabilidad de tratamiento (IPT). En este procedimiento, se consideraron las características basales potencialmente asociadas a la exposición (elección del grupo anticoagulante) y al resultado (discontinuación) en forma simultánea y las

asociadas solo al resultado. El puntaje de propensión es la probabilidad del sujeto de ser seleccionado para el tratamiento, condicionada por las covariables basales observadas. Ponderar a los sujetos por la inversa de la probabilidad del tratamiento recibido permitió crear una muestra sintética en la cual la asignación del tratamiento fue independiente de las covariables basales medidas. (12)

Para estimar el puntaje de propensión, se realizó un modelo de regresión logística en el que se incluyeron los factores mencionados como posiblemente asociados a la discontinuación presentes al momento del ingreso y los asociados a la elección del anticoagulante. Se determinó el soporte común, es decir, el rango de valores del puntaje de propensión en el cual ambos grupos de tratamiento coincidieron. Se evaluó el balance de covariables entre los grupos a través de las diferencias de medias y proporciones estandarizadas y de la comparación gráfica de la distribución de las variables continuas luego de la ponderación.

La tasa de discontinuación entre pacientes tratados con antagonistas de la vitamina K y anticoagulantes orales directos se graficó mediante curvas de Kaplan-Meier ponderadas. La comparación de estas se efectuó mediante el test para datos ponderados.

Se evaluaron factores asociados a la discontinuación del tratamiento anticoagulante mediante un modelo multivariable de riesgos proporcionales de Cox ponderado por IPT. Las covariables incluidas en el modelo fueron las características basales que no se pudieron balancear adecuadamente mediante la ponderación por puntaje de propensión (método de ajuste doblemente robusto) y las que estaban posiblemente asociadas a la discontinuación.

La medida utilizada para comparar los dos grupos fue el efecto promedio del tratamiento.

Se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0,05$ con pruebas a dos colas.

Se empleó para el análisis el software STATA 13.1 (StataCorp LP, College Station, TX).

Consideraciones éticas

El protocolo del estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la institución y se llevó a cabo de acuerdo con la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial, las Normas de Buenas Prácticas Clínicas y las normas legales vigentes que regulan la investigación en humanos en Argentina.

RESULTADOS

Se incluyeron 379 pacientes con una edad media de 78 años ($DE \pm 9$) y una prevalencia de sexo femenino del 58% (flujograma de inclusión en Material Complementario). Sus características basales antes y después de la ponderación por puntaje de propensión se comparan en la Tabla 1. En la Figura 1, se observa el adecuado balance de covariables basales, excepto para el caso de la edad (por lo que esta se debió ajustar posteriormente en el modelo de Cox). Los anticoagulantes prescriptos fueron acenocumarol en 192 pacientes (50,7%), warfarina en 3 (0,8%), dabigatrán en 116 (30,6%), rivaroxabán en 14 (3,7%) y apixabán en 54 (14,2%). Solo 6 pacientes tuvieron antecedente de sangrado mayor, el cual se asoció en todos los casos a la indicación de antagonistas de la vitamina K (3% vs. 0%, $p = 0,016$). Presentaron síntomas al momento del diagnóstico de fibrilación auricular 108 (55,4%) de los pacientes del

grupo antagonistas de la vitamina K vs. 115 (62,5%) de los del grupo anticoagulantes directos ($p = 0,16$).

Luego de evaluar el soporte común de la ponderación por IPT, se incorporaron al modelo de tiempo al evento 343 pacientes (91% del total). La mediana de seguimiento fue de 362 días (RIC 347-370 días). La pérdida de seguimiento fue del 1%. La probabilidad de sobrevida libre de discontinuación durante el seguimiento, ponderada por IPT según el grupo de anticoagulantes, se muestra en la Figura 2. La incidencia acumulada de discontinuación no ponderada se muestra en la Tabla 2.

La mediana de tiempo a la discontinuación fue de 154 días (RIC: 81-209 días) en todos los pacientes que suspendieron o rotaron el tratamiento y de 158 días (RIC: 107-200 días) en el subgrupo que lo hizo luego de una ablación o cardioversión.

El modelo de tiempo a la discontinuación del tratamiento ponderado por IPT mostró, para el grupo de anticoagulantes directos, un HR no ajustado de 1,40 (IC 95%: 0,79-2,48, $p = NS$) y uno ajustado por edad, tipo de fibrilación auricular, ablación por radiofrecuencia, episodios de sangrado, cantidad de fármacos crónicos y consultas médicas durante el seguimiento de 1,26 (IC 95%: 0,75-2,12, $p = NS$) (Tabla 3).

DISCUSIÓN

La fibrilación auricular es la causa más frecuente de accidente cerebrovascular isquémico de origen cardíaco y representa, aproximadamente, un 20-30% de los casos. (13) En esta patología, se ha demostrado que el tratamiento antitrombótico con dicumarínicos o anticoagulantes directos logra una significativa reducción de eventos embólicos y reduce la morbimortalidad, por lo que las guías de práctica clínica recomiendan su uso en carácter de indicación Clase I-A. (14,15) En la última guía europea sobre el diagnóstico y manejo de la FA, se recomienda el uso de anticoagulantes directos por sobre los antagonistas de la vitamina K (salvo que los pacientes tengan prótesis valvulares mecánicas o estenosis mitral moderada a grave). Esta recomendación surge de metaanálisis realizados con la población de los ensayos clínicos aleatorizados y controlados de anticoagulación (RE-LY, ROCKET AF, ARISTOTLE y ENGAGE AF) y se ve reflejada en la tendencia global al incremento del uso de anticoagulantes directos, (16-21) aunque los datos disponibles en nuestro país marcan una realidad distinta. (22).

En nuestro estudio, los pacientes tratados con anticoagulantes directos fueron relativamente más jóvenes, tuvieron mayor independencia funcional, presentaron menores valores de creatinina sérica, menor uso de fármacos crónicos, menos antecedentes de caídas e interacciones en el año previo y menor puntaje CHA₂DS₂-VASc. Al comparar la población de los estudios pivotales (RE-LY, ARISTOTLE y ROCKET-AF) con los pacientes de nuestro trabajo, se evidenció en ellos mayor predo-

Tabla 1. Características basales de los pacientes antes y después de la ponderación por IPT

	Total n = 379	Antagonistas vit K n = 195	Anticoagulantes directos n = 184	p valor no ponderado	Diferencia estandarizada ponderada por IPT
Edad, media (DE), años	78 (9)	81 (8)	75 (8)	<0,001	0,107
Sexo femenino, %	58	59	56	0,56	0,041
Nivel educativo alcanzado, %					
Ninguno	6,9	9,2	4,3	0,11	-0,052
Primario	33,8	37,9	29,3		
Secundario	35,6	34,9	36,4		
Universitario	23,7	17,9	29,9		
Medicación asociada a sangrado, %	18,5	19,5	17,4	0,6	-0,025
N.º de fármacos crónicos, mediana (RIC)	5 (4-6)	5 (4-7)	4 (3-6)	<0,001	-0,035
N.º caídas durante el último año, mediana (RIC)	0 (0-0)	0 (0-1)	0 (0-0)	0,002	0,057
N.º internaciones durante el último año, mediana (RIC)	0 (0-1)	0 (0-1)	0 (0-0)	<0,001	-0,023
Actividades de la vida diaria con necesidad de ayuda ‡, %					
0-1	80,2	69,2	91,8	<0,001	-0,064
2-4	13,7	21,5	5,4		
5-8	6,1	9,2	2,7		
Consumo habitual de alcohol, %	6,3	5,6	7,1	0,57	0,008
Tabaquismo activo, %	5,3	3,6	7,1	0,13	0,044
Dislipidemia, %	47,4	49,2	45,4	0,45	-0,032
Hipertensión arterial, %	72,6	79,5	65,2	0,002	0,021
Diabetes, %	10	9,7	10,3	0,85	-0,006
Insuficiencia cardíaca previa, %	13,5	17,9	8,7	0,008	0,011
Infarto de miocardio previo, %	6,9	7,7	6	0,51	-0,015
Accidente cerebrovascular previo, %	5,8	5,1	6,5	0,56	0,010
EPOC, %	2,1	2,1	2,7	0,67	0,011
Alteración del hepatograma, %	13,7	14,4	13	0,71	-0,012
Recuento plaquetas, media (DE)	224 429 (± 74 978)	223 270 (± 75 279)	225 657 (± 74 843)	0,76	-0,040
Creatinemia, mg/dl, media (DE)	0,93 (± 0,28)	0,98 (± 0,31)	0,89 (± 0,23)	<0,001	0,001
Tipo de fibrilación auricular, %					
Indeterminada					
Paroxística	48	44,1	52,2	0,021	-0,032
Persistente/	33	31,8	34,8		
Permanente	19	24,1	13		
Ambito de atención, %					
Ambulatorio	29,8	27,7	32,1	0,001	0,023
Guardia	49,3	44,1	54,9		
Cuidados intensivos	20,8	28,2	13		
HAS Bled, mediana (RIC)	1 (1-2)	1 (1-2)	1 (1-2)	0,31	†
CHA ₂ DS ₂ -VASC, mediana (RIC)	3 (3-4)	4 (3-4)	3 (2-4)	<0,001	†

DE: desviación estándar; RIC: rango intercuartilo; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; IPT: inversa de la probabilidad de tratamiento

† Se consideraron sus componentes en forma individual para la ponderación.

‡ Actividades de la vida diaria: preparación de comidas, realización de compras, transporte, realización de llamadas telefónicas, limpieza del hogar, lavado de ropa, manejo del dinero y toma de medicación

Fig. 1. Diferencias estandarizadas de medias y proporciones de las características basales antes y después de la ponderación por IPT. EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica IPT: Inversa de la Probabilidad de Tratamiento.

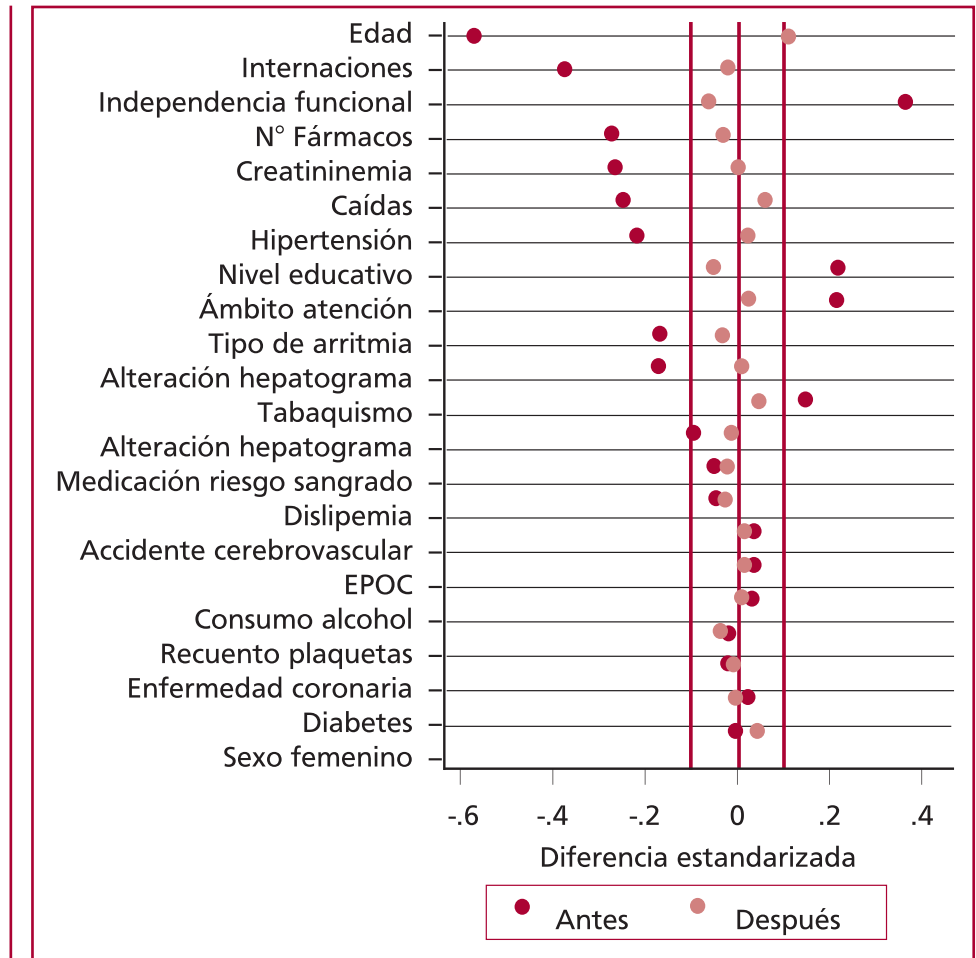
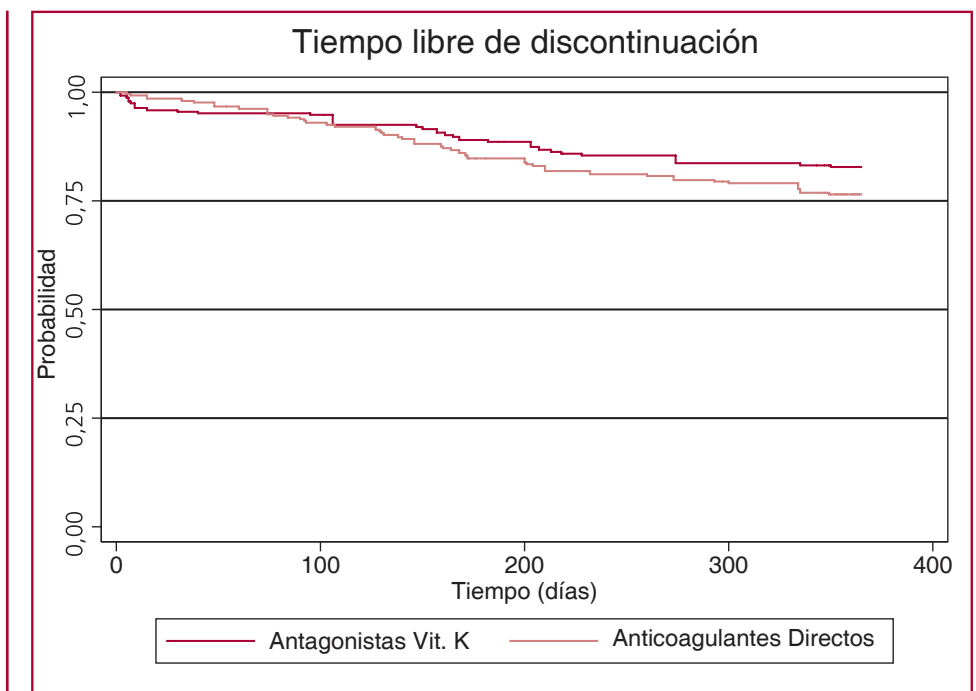


Fig. 2. Curva de Kaplan-Meier de la discontinuación por grupo de anticoagulante, ponderada por IPT.



p valor = 0,25 (test de Wald)

Tabla 2. Incidencia de eventos no ponderados durante el seguimiento

	Antagonistas vit K n = 166	Anticoagulantes directos n = 177	p valor no ponderado
Discontinuación anticoagulación, n (%)	26 (15,8)	43 (24,6)	0,043*
Tipo de discontinuación, n (%)			
Suspensión	14 (54)	24 (56)	0,87
Rotación	12 (46)	19 (44)	
Motivo de suspensión, n (%)			
Riesgo elevado de sangrado	10 (71)	2 (11)	
Episodio de sangrado	1 (7)	5 (26)	
Intolerancia	0 (0)	1 (5)	
Posablación/poscardioversión	3 (21)	11 (58)	0,004
Motivo de rotación, n (%)			
Riesgo elevado de sangrado	2 (17)	0 (0)	
Intolerancia	1 (8)	2 (10,5)	<0,001
Económico	0 (0)	15 (79)	
Otro †	9 (75)	2 (10,5)	
Fármaco al que se rotó, n (%)			na
Acenocumarol			
Warfarina		18 (95)	
Dabigatrán	2 (17)	1 (5)	
Rivaroxabán	3 (25)		
Apixabán	7 (58)		
Ablación, n (%)	3 (1,8)	14 (7,9)	0,009
Embolia, n (%)	5 (3)	1 (0,6)	0,084
Sangrado, n (%)	4 (2,4)	8 (4,5)	0,29
Sitio de sangrado, n (%)			
Gastrointestinal	1 (25)	5 (62,5)	
Genitourinario	1 (25)	0 (0)	
Epistaxis	1 (25)	0 (0)	0,083
Sistema Nervioso Central	1 (25)	0 (0)	
Indeterminado	0 (0)	3 (37,5)	
Gravedad del sangrado, n (%)			
Mínimo	2 (50)	2 (25)	
Menor	0 (0)	2 (25)	0,058
Mayor	0 (0)	4 (50)	
Amenaza la vida	2 (50)	0 (0)	
Muerte, n (%)	7 (4,2)	3 (1,7)	0,17

* Modelo de Cox no ponderado univariable

† En caso de anticoagulantes directos, reemplazo valvular con prótesis mecánica y en caso de antagonistas de la vitamina K, RIN subóptimo/lábil.

Tabla 3. Modelo de tiempo a la discontinuación del anticoagulante ponderado por IPT

	HR	IC 95%	p valor
Anticoagulantes directos*	1,26	0,75-2,12	0,38
Edad	0,97	0,94-1,01	0,11
Tipo de FA			
Paroxística	1,26	0,71-2,27	0,43
Persistente/Permanente	1,11	0,50-2,46	0,80
Ablación	3,15	1,36-7,31	0,008
Sangrado	3,58	1,97-6,51	<0,001
N.º fármacos	1,01	0,92-1,13	0,72
N.º consultas	0,91	0,84-0,99	0,032

* Comparados con antagonistas de la vit. K

FA: fibrilación auricular IPT: inversa de la probabilidad de tratamiento

minio de hombres (62% vs. 42%), cohortes más jóvenes (edad media 71 vs. 78 años) y menor prevalencia de comorbilidades (mediana de CHA₂DS₂-VASc 2 vs. 3), lo que concuerda con las diferencias reportadas entre los pacientes participantes en ensayos clínicos y los de registros del mundo real. (23-25)

La discontinuación de la anticoagulación que observamos fue de un 24,6% en el grupo anticoagulantes directos y de un 15,6% en el grupo antagonistas de la vitamina K; estos hallazgos son similares a los que surgen de los estudios pivotaes, que muestran que el cese de la anticoagulación varía entre un 15 y 25% con anticoagulantes directos y entre un 10 y 27% con antagonistas de la vitamina K. (25) El modelo de tiempo a la discontinuación del tratamiento anticoagulante ponderado por IPT, es decir, el que consideró las características basales de los pacientes incluidos, evidenció un HR crudo y uno ajustado (por edad, tipo de fibrilación auricular, ablación por radiofrecuencia, sangrado, cantidad de fármacos crónicos y consultas médicas durante el seguimiento) que no presentaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos.

El motivo principal de suspensión de la anticoagulación en el grupo que empleaba antagonistas de la vitamina K fue el riesgo elevado de sangrado, mientras que en el grupo que utilizaba anticoagulantes directos, fue haber realizado la ablación de la arritmia o haber tenido cardioversión, si bien la suspensión se observó solo en algunos de los pacientes ablacionados (6/17) y fue decidida por el médico de cabecera durante el seguimiento posterior. Cuando se analizan los motivos principales de rotación del anticoagulante entre un grupo y el otro, estos fueron el RIN subóptimo/lábil en el grupo en tratamiento con antagonistas de la vitamina K y motivos económicos en el grupo tratado con anticoagulantes directos.

Al comparar los motivos de discontinuación observados en nuestro estudio con los de los estudios pivotaes de anticoagulantes directos, notamos la escasa información disponible en estos últimos, tal vez, debido a que el propósito principal de estos ensayos fue

probar la hipótesis de no inferioridad o superioridad en la prevención del accidente cerebrovascular.

En 2016, Yao y colaboradores publicaron los resultados de una cohorte retrospectiva de pacientes pertenecientes a un seguro médico tratados con anticoagulantes por fibrilación auricular. (26) En esta población, la adherencia al tratamiento con antagonistas de la vitamina K al año fue del 40,2%, mientras que con anticoagulantes directos fue del 47,5%. Según estos autores, el bajo porcentaje de adherencia al tratamiento podría explicarse porque la anticoagulación es un tratamiento preventivo sin repercusión directa en los síntomas.

En el estudio ORBIT-AF, se observó que la interrupción de los antagonistas de la vitamina K fue, en su mayoría, debido a la preferencia del médico, la negativa del paciente y los episodios de sangrado. Este motivo guarda relación con los hallazgos de nuestro estudio para el mismo grupo de fármacos.

Si bien nuestro estudio no fue diseñado para evaluar la seguridad y eficacia del tratamiento anticoagulante, hay que resaltar que en ninguno de los sangrados del grupo anticoagulantes directos se produjo amenaza de la vida o sangrado intracraneal.

Encontramos que la ablación fue más frecuente en el grupo tratado con anticoagulantes directos. Una explicación posible sería que los pacientes de este grupo fueron menos frágiles, lo que permitió la elección de una estrategia invasiva para el control de ritmo.

Las limitaciones de este trabajo son que se trata de un estudio unicéntrico que incluyó solamente pacientes pertenecientes a un seguro de salud, por lo cual la elección del anticoagulante y su discontinuación pueden obedecer a una realidad distinta a la de otros centros asistenciales y regiones del país. Dado el tamaño del efecto y el número de eventos observados, el poder estadístico fue <80%. Se trató de un estudio observacional, es decir, la asignación del tratamiento no fue al azar. Para superar esta limitación, antes del análisis del punto final se realizó una ponderación por puntaje de propensión.

En nuestro medio, la ablación por radiofrecuencia, la ocurrencia de eventos de sangrado y el número de consultas médicas durante el seguimiento presentan asociación con la discontinuación del tratamiento.

Declaración de conflictos de intereses

Los gastos administrativos del estudio fueron financiados con una subvención irrestricta del laboratorio Boehringer Ingelheim.

(Véase formulario de conflicto de intereses de los autores en la web / Material suplementario).

BIBLIOGRAFÍA

- Deitelzweig SB, Buysman E, Pinsky B, Lacey M, Jing Y, Wiederkehr D, et al. Warfarin use and stroke risk among patients with nonvalvular atrial fibrillation in a large managed care population. *Clin Ther* 2013;35:1201-10. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2013.06.005>.
- Chen S-Y, Wu N, Gulseth M, LaMori J, Bookhart BK, Boulanger L, et al. One-year adherence to warfarin treatment for venous thromboembolism in high-risk patients and its association with long-term risk of recurrent events. *J Manag Care Pharm* 2013;19:291-301. <https://doi.org/10.18553/jmcp.2013.19.4.291>.
- Thorne K, Jayathissa S, Dee S, Briggs N, Taylor J, Reid S, et al. Adherence and outcomes of patients prescribed dabigatran (Pradaxa) in routine clinical practice. *Intern Med J* 2014;44:261-5. <https://doi.org/10.1111/imj.12370>.
- Zhou M, Chang H-Y, Segal JB, Alexander GC, Singh S, et al. Adherence to a Novel Oral Anticoagulant Among Patients with Atrial Fibrillation. *J Manag Care Spec Pharm* 2015;21:1054-62. <https://doi.org/10.18553/jmcp.2015.21.11.1054>.
- Abdou JK, Auyeung V, Patel JP, Arya R. Adherence to long-term anticoagulation treatment, what is known and what the future might hold. *Br J Haematol* 2016;174:30-42. <https://doi.org/10.1111/bjh.14134>.
- Zalesak M, Siu K, Francis K, Yu C, Alvrtsyan H, Rao Y, et al. Higher persistence in newly diagnosed nonvalvular atrial fibrillation patients treated with dabigatran versus warfarin. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2013;6:567-74. doi:10.1161/CIRCOUTCOMES.113.000192.
- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139-51. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0905561>.
- Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al. Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:981-92. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1107039>.
- Patel MR, Mahaffey KW, Garg J. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:883-91. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1009638>.
- Suryanarayan D, Schulman S. When the Rubber Meets the Road: Adherence and Persistence with Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants and Old Oral Anticoagulants in the Real World-A Problem or A Myth? *Semin Thromb Hemost* 2014;40:852-9. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1395156>.
- Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 1999;130:461-70. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-130-6-199903160-00002>.
- Austin PC. An Introduction to Propensity Score Methods for Reducing the Effects of Confounding in Observational Studies. *Multivariate Behav Res* 2011;46:399-424. <https://doi.org/10.1080/0273171.2011.568786>.
- Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1991;22:983-8 <https://doi.org/10.1161/01.STR.22.8.983>.
- Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, et al.; ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2021;42:373-498. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa612>. PMID: 32860505.
- Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al.; ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* 2016;37:2893-962. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw210>.
- Reilly PA, Lehr T, Haertter S, Connolly SJ, Yusuf S, Eikelboom JW, et al.; RE-LY Investigators. The effect of dabigatran plasma concentrations and patient characteristics on the frequency of ischemic stroke and major bleeding in atrial fibrillation patients: the RE-LY Trial (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy). *J Am Coll Cardiol* 2014;63:321-8. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.07.104>.
- ROCKET AF Study Investigators. Rivaroxaban-once daily, oral, direct factor Xa inhibition compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation: rationale and design of the ROCKET AF study. *Am Heart J* 2010;159:340-7. e1. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2009.11.025>.
- Lopes RD, Alexander JH, Al-Khatib SM, Ansell J, Diaz R, Easton JD, et al.; ARISTOTLE Investigators. Apixaban for reduction in stroke and other Thromboembolic events in atrial fibrillation (ARISTOTLE) trial: design and rationale. *Am Heart J* 2010;159:331-9. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2009.07.035>. Erratum in: *Am Heart J* 2010;159:1162. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2009.07.035>.
- Kato ET, Giugliano RP, Ruff CT, Koretsune Y, Yamashita T, Kiss RG, et al. Efficacy and Safety of Edoxaban in Elderly Patients With Atrial Fibrillation in the ENGAGE AF-TIMI 48 Trial. *J Am Heart Assoc* 2016;5:e003432. <https://doi.org/10.1161/JAHA.116.003432>.
- 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. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62343-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62343-0).
- Jia B, Lynn HS, Rong F, Zhang W. Meta-analysis of efficacy and safety of the new anticoagulants versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *J Cardiovasc Pharmacol* 2014;368-74. <https://doi.org/10.1097/FJC.000000000000129>.
- Roel V, Moukarzel J, Zaidel E, Galli M, Da Rosa W, Leiva R et al. Estrategias antitrombóticas en fibrilación auricular. Registro CONAREC XIX. *Rev Argent Cardiol* 2015;83:210-6. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v83.i3.5723>.
- Steinberg BA, Gao H, Shrader P, Pieper K, Thomas L, Camm AJ, et al. GARFIELD-AF; ORBIT-AF Investigators. International trends in clinical characteristics and oral anticoagulation treatment for patients with atrial fibrillation: Results from the GARFIELD-AF, ORBIT-AF I, and ORBIT-AF II registries. *Am Heart J* 2017;194:132-40. <http://doi.org/gcrbd2>.
- Castillo Costa YB, Mauro V, Barsotti A, HSU L, Charask A, Fairman E, et al. Predictores de la elección de nuevos anticoagulantes directos en la fibrilación auricular y su adherencia al año. *Rev Argent Cardiol* 2019;87:365-70. <https://doi.org/10.7775/rac.es.v87.i5.15198>.
- Suryanarayan D, Schulman S. When the Rubber Meets the Road: Adherence and Persistence with Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants and Old Oral Anticoagulants in the Real World-A Problem or A Myth? *Semin Thromb Hemost* 2014;40:852-9. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1395156>.
- Yao X, Abraham NS, Alexander GC, Crown W, Montori VM, Sangaralingham LR, et al. Effect of adherence to oral anticoagulants on risk of stroke and major bleeding among patients with atrial fibrillation. *J Am Heart Assoc* 2016;5:e003074. <https://doi.org/10.1161/JAHA.115.003074>.