

INVESTIGACIÓN ORIGINAL

Eventos clínicos en pacientes con fibrilación auricular y un control de anticoagulación apropiado



Anders Nissen Bonde, MD,^a Laila Staerk, MD,^a Christina J-Y. Lee, MD,^{a,b} Naja Emborg Vinding, MB,^c Casper N. Bang, MD, PhD,^{d,e} Christian Torp-Pedersen, MD, DMSc,^{a,b} Gunnar Gislason, MD, PhD,^{a,e} Gregory Y.H. Lip, MD,^{f,g,*} Jonas Bjerring Olesen, MD, PhD^{a,*}

RESUMEN

ANTECEDENTES En los pacientes con fibrilación auricular (FA) que están en tratamiento con un antagonista de vitamina K (AVK) y muestran un tiempo de permanencia en el rango terapéutico (TRT) $\geq 70\%$ no se recomienda según las guías el cambio a un anticoagulante oral directo.

OBJETIVOS El objetivo de este estudio fue evaluar el TRT futuro y el riesgo de ictus/tromboembolismo y de hemorragia mayor en los pacientes con FA tratados con AVK que tienen un TRT $\geq 70\%$.

MÉTODOS Los autores utilizaron los datos de registros nacionales de Dinamarca para identificar a los pacientes con FA tratados con AVK en el periodo de 1997 a 2011 en los que se dispuso de valores de la ratio normalizada internacional. Los pacientes fueron incluidos en el estudio 6 meses después del inicio del tratamiento con AVK, se dividieron según el TRT y fueron objeto de un seguimiento durante 12 meses tras la inclusión. Se estimaron los valores de *hazard ratio* (HR) con el empleo de modelos de riesgos proporcionales de Cox. El TRT se examinó como variable determinada en la situación inicial y como covariable dependiente del tiempo en los modelos de Cox.

RESULTADOS De los 4772 pacientes con FA incluidos que continuaban con el tratamiento de AVK a los 6 meses del inicio, 1691 (35,4%) presentaron un TRT $\geq 70\%$ y 3081 (65,6%) un TRT $< 70\%$. De los pacientes con un TRT previo $\geq 70\%$ que continuaban en tratamiento a los 12 meses de la inclusión, tan solo 513 (55,7%) continuaban presentando un TRT $\geq 70\%$. En comparación con el TRT previo $\geq 70\%$, el TRT previo $< 70\%$ no se asoció a un mayor riesgo de ictus/tromboembolismo (HR: 1,14, intervalo de confianza [IC] del 95%: 0,77 a 1,70) ni con la hemorragia mayor (HR: 1,12; IC del 95%: 0,84 a 1,49). Al estimar el TRT en función del tiempo durante el seguimiento, los autores observaron que un TRT $< 70\%$ se asociaba a un aumento del riesgo de ictus/tromboembolismo (HR: 1,91; IC del 95%: 1,30 a 2,82) y de hemorragia mayor (HR: 1,34; IC del 95%: 1,02 a 1,76).

CONCLUSIONES De los pacientes con FA tratados con AVK, casi la mitad con un TRT previo $\geq 70\%$ presentaron un TRT $< 70\%$ durante el seguimiento de un año. Un TRT previo $\geq 70\%$ tuvo de por sí un valor pronóstico a largo plazo limitado. (J Am Coll Cardiol 2018;72:1357-65) © 2018 by the American College of Cardiology Foundation. Publicado por Elsevier.



Para escuchar el audio del resumen en inglés de este artículo por el Editor en Jefe del JACC, Dr. Valentin Fuster.



^aCopenhagen University Hospital Herlev and Gentofte, Hellerup, Dinamarca; ^bDepartment of Health Science and Technology, Aalborg University, Aalborg University Hospital, Aalborg, Dinamarca; ^cCopenhagen University Hospital, Rigshospitalet, Copenhagen, Dinamarca; ^dDepartment of Cardiology, Zealand University Hospital Roskilde, Roskilde, Dinamarca; ^eDepartment of Cardiovascular Epidemiology and Research, The Danish Heart Foundation, Copenhagen, Dinamarca; ^fInstitute of Cardiovascular Sciences, University of Birmingham, Birmingham, Reino Unido; and the ^gAalborg Thrombosis Research Unit, Aalborg University, Aalborg, Dinamarca. *Los Drs. Lip y Olesen contribuyeron por igual en este trabajo y ambos son autores sénior. Este estudio fue financiado por una subvención no condicionada de la Región Capital de Dinamarca, Fundación para la Investigación Cardíaca. El Dr. Staerk ha recibido financiación para investigación de Boehringer Ingelheim. El Dr. Bang ha

La fibrilación auricular (FA) se asocia a un aumento de 5 veces en el riesgo de ictus/tromboembolismo (TE), y en la inmensa mayoría de los pacientes con FA se recomienda la anticoagulación para la prevención del ictus (1, 2). Los antagonistas de la vitamina K (AVK) han sido el tratamiento de elección para la prevención del ictus en la FA durante décadas; sin embargo, se ha demostrado que los anticoagulantes orales directos (ACOD) son como mínimo igual de seguros y eficaces que los AVK (3).

Los AVK requieren una supervisión frecuente de la ratio normalizada internacional (INR), y la eficacia y seguridad de esos fármacos están estrechamente relacionadas con el tiempo de permanencia en el rango terapéutico (TRT) con valores de INR de entre 2,00 y 3,00 (4-7). Las guías de práctica clínica recomiendan un TRT elevado (por ejemplo, $\geq 70\%$) con los AVK, y aconsejan cambiar del AVK a un ACOD en los pacientes con un mal control de INR (8, 9). No obstante, el TRT es difícil de predecir y es probable que varíe a lo largo del tiempo en el paciente individual.

Con el empleo de los datos de los registros de Dinamarca, evaluamos las siguientes hipótesis: en primer lugar, un porcentaje elevado de pacientes con un TRT previo $\geq 70\%$ presentarán un TRT subóptimo a lo largo del año siguiente, y en segundo lugar, por esta razón, el TRT previo $\geq 70\%$ no se asocia a un menor riesgo de ictus/TE o de hemorragia mayor. Nuestro objetivo fue evaluar el TRT futuro y los eventos clínicos adversos en los pacientes con FA tratados con AVK que tenían un TRT $\geq 70\%$.

MÉTODOS

A todos los ciudadanos de Dinamarca se les asignó un número de registro civil específico que permite vincular varios registros de ámbito nacional. Obtuvimos los datos de las siguientes fuentes: el Registro Nacional de Pacientes de Dinamarca que incluye información sobre todas las hospitalizaciones del país durante el período de nuestro estudio (10, 11); el Registro de Prescripciones de Dinamarca, en el que se registran todas las prescripciones para las que se solicita el reembolso en las farmacias del

país (12, 13); el Sistema de Registro Civil de Dinamarca, que contiene información sobre el estado vital y la causa de muerte de todos los ciudadanos del país (14); y las bases de datos electrónicas de laboratorios de múltiples hospitales y de médicos generales, que incluyen información sobre los análisis de sangre realizados a aproximadamente 1,5 millones de personas.

POBLACIÓN EN ESTUDIO. Se incluyó a los pacientes en el estudio entre el 1 de enero de 1997 y el 22 de agosto de 2011 (el día en el que se empezó a comercializar el dabigatrán en Dinamarca). Incluimos a los pacientes con FA 6 meses después de que iniciaran el tratamiento con AVK. Se excluyeron los pacientes que habían fallecido o abandonado el tratamiento con AVK en los 6 primeros meses de tratamiento, los que presentaban una valvulopatía, los de edad superior a 100 años o inferior a 30, aquellos en los que habían transcurrido más de 50 días entre 2 valores sucesivos de INR y los que disponían de menos de 3 valores de INR antes de la inclusión. La situación inicial se definió como la existente 6 meses después del inicio de la administración de AVK.

TRATAMIENTOS FARMACOLÓGICOS CONCOMITANTES, COMORBILIDAD Y PARÁMETROS DE VALORACIÓN. Los tratamientos farmacológicos concomitantes se definieron con el empleo de las solicitudes de reembolso de las prescripciones a lo largo de los 180 días previos a la situación inicial. La medicación en la situación inicial se clasificó en función de su posible interacción con los AVK, según la base de datos de interacciones farmacológicas de Dinamarca (15). Las comorbilidades se definieron igual que se ha hecho en estudios previos (16-18). Utilizamos 3 parámetros de valoración: 1) ictus/TE, definido con el empleo de los códigos de diagnóstico de ictus, accidente isquémico transitorio y TE sistémico; 2) hemorragia mayor, definida con el empleo de los códigos de diagnóstico de hemorragia intracraneal, gastrointestinal, urogenital o de vías respiratorias; y 3) un TRT $< 70\%$ al final del seguimiento. Los códigos de la

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

- FA = fibrilación auricular
- IC = intervalo de confianza
- ACOD = anticoagulante oral directo
- HR = hazard ratio
- INR = ratio normalizada internacional
- RIC = rango intercuartílico
- OR = odds ratio
- PINRR = proporciones de valores de la ratio normalizada internacional situados dentro del rango
- TE = tromboembolismo
- TRT = tiempo de permanencia en rango terapéutico
- AVK = antagonista de vitamina K

recibido financiación para investigación de la Fundación Danesa del Corazón, Maersk y Spies. El Dr. Torp-Pedersen ha recibido subvenciones de investigación de Bayer y Biotronic; y pagos por conferencias de Bayer. El Prof. Gislason ha recibido subvenciones de investigación de Bristol-Myers Squibb, Pfizer, Boehringer Ingelheim, Bayer y AstraZeneca. El Dr. Lip ha sido consultor de Bayer/Janssen, Bristol-Myers Squibb/Pfizer, Biotronik, Medtronic, Boehringer Ingelheim, Novartis, Verseen y Daiichi-Sankyo; y ha recibido pagos por conferencias de Bayer, Bristol-Myers Squibb/Pfizer, Medtronic, Boehringer Ingelheim y Daiichi-Sankyo. El Dr. Olesen ha recibido pagos por conferencias de Bristol-Myers Squibb, Boehringer Ingelheim, Bayer y AstraZeneca; ha recibido financiación para investigación de Lundbeck Foundation, Bristol-Myers Squibb y la Región Capital de Dinamarca, Fundación para la Investigación Cardíaca; ha sido consultor de Bristol-Myers Squibb, Boehringer Ingelheim y Novo Nordisk; y ha formado parte de un consejo asesor de Novo Nordisk. Todos los demás autores han indicado no tener relaciones relevantes que declarar en relación con el contenido de este artículo.

Original recibido el 22 de febrero de 2018; original revisado recibido el 24 de junio de 2018, aceptado el 25 de junio de 2018.

Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE) y de la clasificación anatómica, terapéutica y química (ATC) que se utilizaron para definir la serie de datos de nuestro estudio se indican en la [tabla 1 online](#).

TRT Y VARIABILIDAD DE INR. Se registraron todos los valores de INR obtenidos durante la anticoagulación en un único registro para cada paciente. Se excluyeron los valores de INR obtenidos durante la hospitalización ya que los pacientes podían haber recibido un tratamiento puente para una intervención o podían haberse interrumpido transitoriamente los AVK. Evaluamos el TRT con el empleo del método de Rosendaal en el que se realiza una interpolación lineal entre 2 análisis de INR consecutivos y se asigna a cada día un valor de INR (19). El TRT se definió como el porcentaje de días con un INR de entre 2,00 y 3,00. El TRT se definió como el TRT durante los primeros 6 meses de tratamiento con AVK, es decir, los 6 meses comprendidos entre el inicio del AVK y la situación inicial. Se utilizaron los valores de INR obtenidos entre la inclusión (6 meses después del inicio del AVK) y el final del seguimiento (12 meses después de la inclusión) para calcular el TRT durante el seguimiento. El TRT durante el seguimiento se actualizó con cada nuevo valor de INR, y cada paciente tuvo un TRT en cada momento de valoración a lo largo del seguimiento. El cálculo del TRT se censuró durante el seguimiento si habían transcurrido más de 90 días sin disponer de un valor de INR, o si el paciente había abandonado el tratamiento con AVK o había fallecido. El abandono del AVK se definió como un período sin tratamiento de más de 30 días. Se calculó un TRT durante el seguimiento en los pacientes que continuaban con vida y en tratamiento con AVK con el TRT disponible 1 año después del inicial.

Se realizó un análisis de sensibilidad calculando diversas medidas diferentes del control previo de INR. Recalculamos el TRT inicial excluyendo los 3 primeros meses de AVK ya que los pacientes se encuentran con más frecuencia fuera del rango terapéutico durante la fase de inicio del tratamiento con AVK. Calculamos las proporciones de valores de INR situados dentro del rango (PINRR), con el número de valores de INR dentro del margen terapéutico dividido por el número total de valores de INR. Por último, calculamos la variabilidad de INR con el empleo del método de Fihn, que mide en qué medida se aparta el INR de un paciente del valor previo (20).

ANÁLISIS ESTADÍSTICO. Las variables continuas se presentan en forma de mediana y rango intercuartílico (RIC) o de media \pm DE. Las covariables iniciales se compararon con el empleo de la prueba de χ^2 para las variables categóricas y con la prueba de la U de Mann-Whitney para las variables continuas. Se utilizó el estimador de Aalen Johansen para calcular la incidencia acumulada sin

ajustar de ictus/TE y de hemorragia mayor en los pacientes con un TRT previo $\geq 70\%$ y con un TRT $< 70\%$, respectivamente. La muerte se consideró un riesgo competitivo. Calculamos los valores de *odds ratio* (OR) ajustados de alcanzar un TRT $< 70\%$ durante el seguimiento con el empleo de modelos de regresión logística en los pacientes que continuaban con vida y en tratamiento con AVK en los que se dispuso del TRT 1 año después de la inclusión. Calculamos los valores de *hazard ratio* (HR) ajustados del ictus/TE y de la hemorragia mayor asociados a un TRT $< 70\%$ con el empleo de modelos de riesgos proporcionales de Cox. Se realizó un seguimiento de los pacientes a partir de la situación inicial y hasta lo que sucediera primero de lo siguiente: abandono del tratamiento con AVK, emigración o fecha de 1 año después de la situación inicial del evento de interés. El TRT $< 70\%$ se examinó en los modelos como variable inicial y también como variable dependiente del tiempo. Se elaboraron modelos dependientes del tiempo con un ajuste respecto a los cambios del TRT durante el seguimiento, permitiendo el cambio de grupo de TRT de los pacientes después de la situación inicial según lo descrito por Powell *et al.* (21). Para los análisis de sensibilidad, repetimos los análisis de regresión de Cox, con el empleo de medidas diferentes del control previo de INR: 1) variabilidad de INR previa $\geq 0,62$; 2) PINRR previo $< 70\%$; 3) TRT previo $< 65\%$; 4) TRT previo $< 70\%$ con la exclusión de los valores de INR obtenidos durante los 6 primeros meses de tratamiento con AVK; y 5) clasificando a los pacientes con valores insuficientes de INR como pacientes con un TRT $< 70\%$. Realizamos también análisis de sensibilidad examinando el riesgo de ictus/TE y de hemorragia mayor según el TRT previo cuando no se aplicaba una censura para el análisis en el momento de abandono del AVK durante el seguimiento en los modelos de Cox, y estimamos la estabilidad de INR y el riesgo de ictus/TE y de hemorragia mayor según el TRT previo, al incluir a los pacientes en el mes 12 y en el mes 24 después del inicio del AVK, respectivamente. Todos los análisis se realizaron con el programa estadístico SAS versión 9.4 (SAS Institute, Cary, North Carolina) y el programa R versión 3.4.1 (R Foundation for Statistical Computing, Viena, Austria).

ÉTICA. En Dinamarca no es necesaria la revisión por parte de un comité de ética para los estudios retrospectivos basados en registros. El estudio fue aprobado por la Agencia de Protección de Datos de Dinamarca (número de referencia: 2007-58-0015/GEH-2014-012 I-Suite número: 02720).

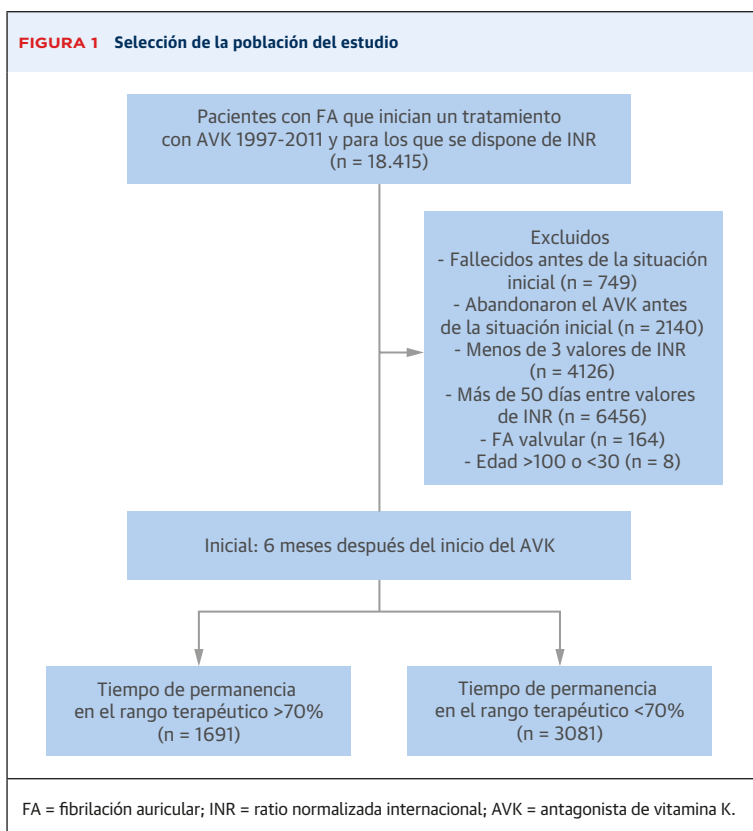
RESULTADOS

Identificamos a 18.415 pacientes con FA que iniciaron un tratamiento con AVK durante el período de estudio y

para los que se dispuso de valores de INR (figura 1). Durante los 6 primeros meses de tratamiento con AVK, fallecieron 749 (4,1%) y 2140 (11,6%) abandonaron el tratamiento con AVK. De los pacientes restantes, 4126 (22,4%) fueron excluidos porque disponían de <3 valores de INR, y 6456 (35,1%) fueron excluidos porque habían transcurrido más de 50 días entre 2 valores sucesivos de INR. En la situación inicial, 8 pacientes (0,04%) tenían más de 100 años o menos de 30, y 164 pacientes (0,9%) presentaban una FA valvular. De los 4772 pacientes incluidos en nuestros análisis, 1691 (35,4%) tenían un TRT previo $\geq 70\%$, y 3081 (64,6%) tenían un TRT previo <70%.

En la tabla 1 se muestran las características iniciales de la población del estudio. Los pacientes con un TRT previo $\geq 70\%$ tenían menos enfermedades vasculares, menos abuso de alcohol, menos enfermedad renal crónica, menos cáncer y recibían menos medicación que pudiera causar interacciones. La distribución de edad y sexo, y los antecedentes previos de ictus y de hemorragia fueron comparables en los 2 grupos. En el 35% de los pacientes incluidos, el control del INR estaba a cargo de un médico de atención primaria. Los pacientes con un TRT $\geq 70\%$ tenían una mediana de 10 (RIC: 7 a 14) valores de INR durante los primeros 6 meses de tratamiento con AVK, en comparación con 12 (RIC: 9 a 16) valores de INR en los pacientes con un TRT <70%. En los pacientes con un TRT previo $\geq 70\%$ y con un TRT <70%, la mediana del TRT previo fue de 82% (RIC: 76% a 90%) y 49% (RIC: 36% a 60%), respectivamente, y la media de TRT previo fue del 83,6% ($\pm 9,3\%$) y del 46,9% ($\pm 17,3\%$), respectivamente. En general, el TRT fue inferior durante los 3 primeros meses de tratamiento (mediana 51,3%, RIC: 31,2% a 72,3%) en comparación con los 3 meses siguientes (mediana 67,5%, RIC: 44,9% a 88,5%).

En la figura 2 se muestra la distribución del TRT, la censura de valores para el análisis y la incidencia acumulada de ictus/TE y de hemorragia durante el primer año tras la situación inicial, según el TRT previo. De los pacientes con un TRT previo $\geq 70\%$ que continuaban con el tratamiento y para los que se disponía del TRT 12 meses después de la inclusión, 513 (55,7%), 168 (18,2%) y 242 (26,2%) presentaron un TRT $\geq 70\%$, un TRT del 60% al 70% y un TRT <60%, respectivamente. De los pacientes con un TRT previo <70%, 702 (45,7%), 257 (16,7%) y 576 (37,5%) presentaron un TRT $\geq 70\%$, del 60% al 70% y <60%, respectivamente. Durante el primer año de seguimiento, fallecieron 50 pacientes (3,0%) en el grupo de TRT previo $\geq 70\%$ y 144 pacientes (4,7%) en el grupo de TRT previo <70%. En un total de 213 (12,6%) y 355 (11,5%) pacientes de los grupos de TRT $\geq 70\%$ y TRT <70%, respectivamente, hubo períodos de tiempo más prolongados de falta de determinaciones del INR durante el seguimiento y, por esta razón, se censuró su cálculo de TRT para el análisis.



Además, abandonaron el tratamiento con AVK 505 (29,9%) y 1047 (34,0%) pacientes con un TRT previo $\geq 70\%$ y con un TRT previo <70%, respectivamente. Los pacientes con un TRT previo $\geq 70\%$ no presentaron una incidencia acumulada de ictus/TE ni de hemorragia mayor inferior a la de los pacientes con un TRT previo <70%.

En la tabla 2 se muestra el control de la anticoagulación durante el primer año posterior a la situación inicial, en función del TRT previo. Los pacientes con un TRT previo $\geq 70\%$ presentaron una mediana de TRT del 71,3% (RIC: 41,7% a 89,5%), y una media de TRT de 62,5% ($\pm 32,9\%$), en comparación con una mediana de TRT de 63,9% (RIC: 30,2% a 85,5%) y una media de TRT de 56,6% ($\pm 33,8\%$) en los pacientes con un TRT previo <70%. Globalmente, la mediana de TRT fue de 66,6% (RIC: 35,0% a 86,9%) y la media TRT fue de 58,7% ($\pm 33,6\%$) durante el primer año posterior a la situación inicial. En la tabla 3 se muestra la OR de alcanzar un TRT $\geq 70\%$. La enfermedad arterial periférica (OR: 1,97, intervalo de confianza [IC] del 95%: 1,11 a 3,50), el sexo femenino (OR: 1,20; IC del 95%: 1,02 a 1,42), la edad inferior a 60 años (OR: 1,41; IC del 95%: 1,09 a 1,82), la insuficiencia cardíaca (OR: 1,30; IC del 95%: 1,05 a 1,61) y el abuso de alcohol (OR: 2,61; IC del 95%: 1,12 a 6,12), tras aplicar un ajuste, mostraron una asociación significativa con un aumento de la probabilidad de que el

TABLA 1 Características en la situación inicial en relación con el TRT previo

	TRT previo <70% (n = 3081)	TRT previo ≥70% (n = 1691)	Valor de p
Varones	1850 (60,0)	1027 (60,7)	0,665
Edad, años	72,6 (64,8-79,2)	72,7 (65,0-78,8)	0,86
Mediana de TRT durante los 6 primeros meses, %	49,2 (35,2-60,8)	82,7 (76,2-90,5)	<0,001
Media de TRT durante los 6 primeros meses, %	46,9 ± 17,3	83,6 ± 9,3	<0,001
Valores de INR, n	12 (9-16)	10 (7-14)	<0,001
CHA ₂ DS ₂ -VASC	3 (2-4)	3 (2-4)	0,006
HAS-BLED	2 (1-3)	2 (1-2)	0,024
Hipertensión	1704 (55,3)	944 (55,8)	0,753
Diabetes	306 (9,9)	132 (7,8)	0,015
Ictus/TE previo	492 (16,0)	248 (14,7)	0,251
Enfermedad vascular	727 (23,6)	321 (19,0)	<0,001
Enfermedad renal crónica	89 (2,9)	19 (1,1)	<0,001
Abuso de alcohol	61 (2,0)	12 (0,7)	0,001
Hepatopatía crónica	17 (0,6)	14 (0,8)	0,343
Hemorragia mayor previa	191 (6,2)	94 (5,6)	0,223
Cáncer	239 (7,8)	103 (6,1)	0,038
Medicamentos causantes de interacciones	1727 (56,1)	838 (49,6)	<0,001
Ácido acetilsalicílico	732 (23,8)	379 (22,4)	0,309
Betabloqueador	1922 (62,4)	1056 (62,4)	0,989
Calcioantagonista	990 (32,1)	564 (33,4)	0,407
Digoxina	1635 (53,1)	844 (49,9)	0,040
IECA/ARA II	1353 (43,9)	723 (42,8)	0,458
Diuréticos del asa	1245 (40,4)	546 (32,3)	<0,001
Estatina	727 (23,6)	388 (22,9)	0,636
AINE	330 (10,7)	142 (8,4)	0,012

Los valores corresponden a n (%), mediana (rango intercuartílico) o media ± DE. El TRT previo se definió como el TRT entre el inicio del AVK y la inclusión en el estudio (6 meses después del inicio del AVK).

INR = ratio normalizada internacional; AINE = fármaco antiinflamatorio no esteroideo; IECA: inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina; ARA II: antagonista del receptor de la angiotensina II; TE = tromboembolismo; TRT = tiempo de permanencia en el rango terapéutico; AVK = antagonista de vitamina K.

TRT fuera <70% durante el seguimiento en nuestro estudio. El TRT previo ≥70% se asoció a una reducción de la probabilidad de que el TRT fuera <70% (OR: 0,71; IC del 95%: 0,60 a 0,84).

En la **figura 3** se muestran los valores ajustados de ictus/TE y de hemorragia mayor según el TRT previo y según el TRT dependiente del tiempo. El TRT previo <70% no mostró una asociación significativa con el ictus/TE (HR: 1,14; IC del 95%: 0,77 a 1,70) ni con la hemorragia mayor (HR: 1,12; IC del 95%: 0,84 a 1,49). Al calcular el TRT dependiente del tiempo a lo largo de todo el periodo de seguimiento, un TRT <70% se asoció a un aumento del riesgo de ictus/TE (HR: 1,91; IC del 95%: 1,30 a 2,82) y de hemorragia mayor (HR: 1,34; IC del 95%: 1,02 a 1,76).

ANÁLISIS DE SENSIBILIDAD. En la **tabla 2 online** se muestran los valores de *hazard ratio* de ictus/TE y de hemorragia mayor asociados a diferentes medidas del TRT previo. El TRT previo <65%, la variabilidad previa del INR ≥0,62, el TRT previo <70% en el mes 3 a 6 de anticoagulación y el TRT previo <70%/valores de INR insu-

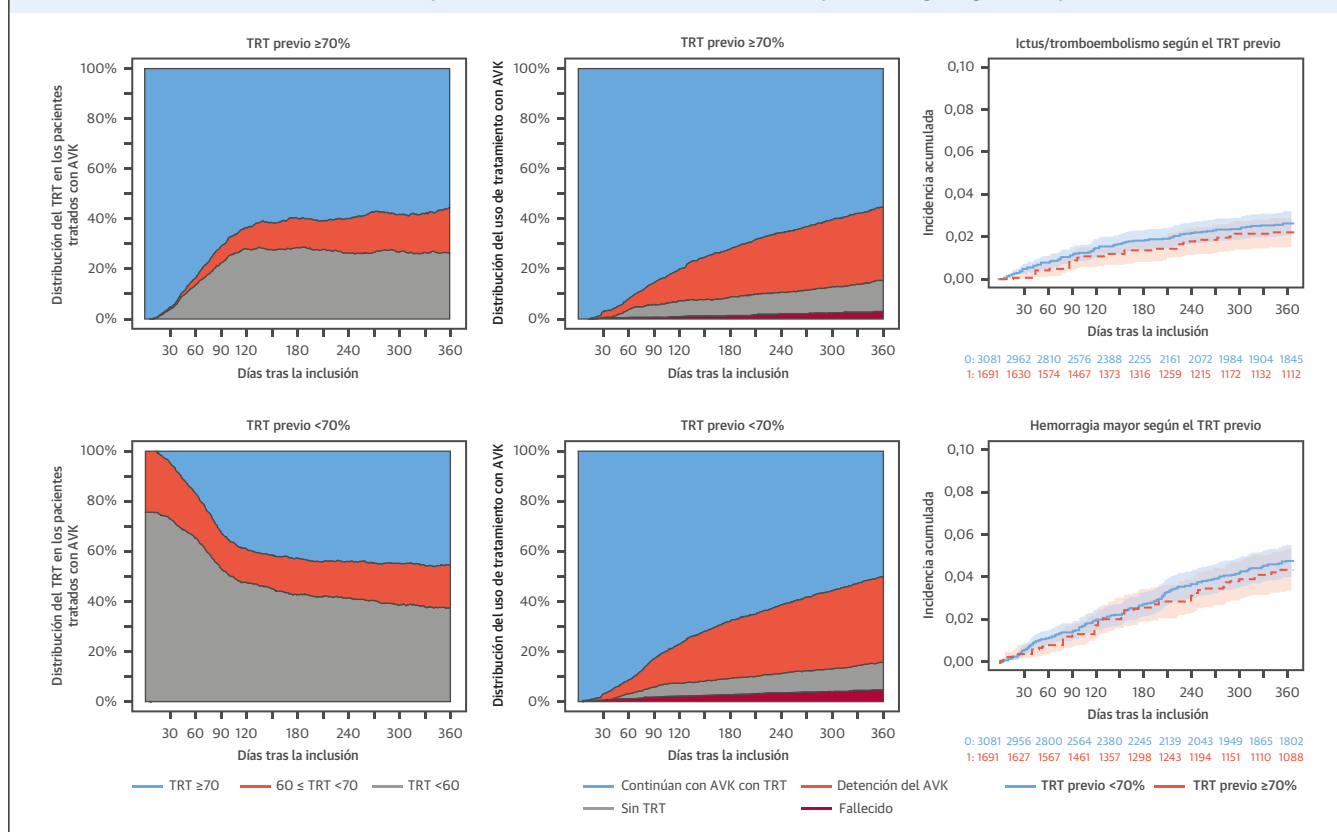
ficientes no se asociaron a un aumento del riesgo de ictus/TE ni de hemorragia mayor. El TRT previo <70% no se asoció a un aumento del riesgo de ictus/TE ni de hemorragia mayor cuando no se aplicó la censura para el análisis al abandonar el AVK durante el seguimiento. En la **tabla 3 online** se muestra el control del INR y el riesgo de ictus/TE y de hemorragia mayor durante el primer año siguiente a la inclusión, al incluir a los pacientes en el mes 12 y el mes 24 tras el inicio del AVK, respectivamente. Los resultados principales no se vieron afectados por el cambio en el día de inclusión. En la **tabla 4 online** se muestran las características iniciales clasificadas en función de que los pacientes hubieran tenido un período sin determinaciones de >50 días o faltara el INR en la situación inicial. No se observaron diferencias importantes entre los pacientes incluidos y los pacientes con valores de INR insuficientes.

DISCUSIÓN

Los principales resultados obtenidos en este amplio análisis de registros fueron los siguientes (**ilustración central**): 1) una minoría de los pacientes con FA tratados con AVK (35,4%) alcanzaron el TRT ≥70% que recomiendan las guías; 2) tan solo poco más de la mitad (56,6%) de los pacientes con FA y un TRT previo ≥70% continuaron presentando un TRT ≥70% a lo largo del año siguiente; y 3) los pacientes con un TRT ≥70% mostraron una reducción del riesgo de ictus/TE y de hemorragia tan solo al tener en cuenta los cambios del TRT durante el seguimiento (**figura 3**).

Los niveles de INR de 2,00 a 3,00 se asocian a una reducción del riesgo de ictus/TE en los pacientes tratados con AVK, y el TRT determinado mediante interpolación lineal ha pasado a ser la medida estándar de la calidad del control de anticoagulación, a pesar de que su uso ha sido discutido (22, 23). Registramos la calidad previa del control de anticoagulación con el empleo de varias medidas diferentes (TRT, variabilidad del INR y PINRR), pero ninguna de las medidas del control de anticoagulación previo fue superior al TRT en la predicción del ictus/TE y de la hemorragia mayor en nuestro estudio. Algunos estudios previos se han centrado en las características iniciales de los pacientes individuales que se asocian al TRT (24, 25). La enfermedad arterial periférica, el sexo femenino, la edad <60 años, la insuficiencia cardiaca y el abuso de alcohol mostraron una asociación significativa con un aumento de la probabilidad de un TRT <70% durante el seguimiento en nuestro estudio, mientras que un TRT previo ≥70% se asoció a una reducción de la probabilidad de un TRT <70%. Sin embargo, anteriormente se ha observado que las características individuales explican tan solo una pequeña parte de la variación del TRT (26).

FIGURA 2 Distribución del TRT, censura de valores para el análisis e incidencia acumulada de ictus/TE y de hemorragia, según el TRT previo.



Los recuadros de la izquierda muestran la distribución del TRT previo en 3 categorías en cada momento de valoración durante el seguimiento, según el TRT previo en los pacientes que continuaban en tratamiento con AVK. El TRT se actualizó con cada nuevo valor de INR. En los recuadros centrales se muestra la distribución del tratamiento con AVK en cada momento de valoración durante el seguimiento, según el TRT previo. Los recuadros de la derecha muestran la incidencia acumulada de ictus/tromboembolismo y de hemorragia mayor según el TRT previo. La incidencia acumulada se calculó con el empleo del estimador de Nelson-Aalen. La muerte se consideró un riesgo competitivo. El TRT previo se definió como el TRT entre el inicio del AVK y la inclusión en el estudio (6 meses después del inicio del AVK). Se utilizaron los valores de INR entre la inclusión y el final del seguimiento (12 meses después de la inclusión) para calcular los valores de TRT durante el seguimiento que se muestran en los recuadros de la izquierda. TE = tromboembolismo; TRT = tiempo de permanencia en el rango terapéutico; AVK = antagonista de vitamina K.

Tal como se ha observado en otros estudios del uso de AVK en la FA en la práctica clínica real (27, 28), un porcentaje elevado de los pacientes abandonaron el tratamiento durante el seguimiento, tanto en los pacientes con un TRT previo $\geq 70\%$ como en los que tenían un TRT previo $< 70\%$. El porcentaje de pacientes que fallecieron durante el seguimiento fue menor en los pacientes con un TRT previo $\geq 70\%$ que en los que tenían un TRT previo $< 70\%$, pero dado que la incidencia acumulada de ictus/TE y de hemorragia fue similar en los dos grupos, y puesto que los pacientes con un TRT previo $\geq 70\%$ tuvieron menos cánceres, menos enfermedad renal crónica y menos abuso de alcohol, es probable que esta observación no estuviera relacionada con el control de la anticoagulación.

Igual que en otros estudios de la práctica clínica real (25, 29, 30), en nuestro estudio observamos un control subóptimo de la anticoagulación, con una mediana de

TABLA 2 Control de INR durante el primer año tras la inclusión, según el TRT previo

	TRT previo $< 70\%$ (n = 3081)	TRT previo $\geq 70\%$ (n = 1691)
Fallecidos durante el primer año de seguimiento	144 (4,7)	50 (3,0)
Abandono del AVK, %	1047 (34,0)	505 (29,9)
Censura del TRT para el análisis a causa de períodos de tiempo excesivos entre los valores de INR	355 (11,5)	213 (12,6)
Pacientes vivos en tratamiento con AVK para los que se dispone del TRT 1 año después de la situación inicial	1535	923
Valores de INR disponibles, n	9 (4-14)	9 (5-13)
Mediana de TRT, %	63,9 (30,2-85,5)	71,3 (41,7-89,5)
Media de TRT, %	56,6 \pm 33,8	62,5 \pm 32,9
TRT $\geq 70\%$	702 (45,7)	513 (55,7)
TRT 60%-69%	257 (16,7)	168 (18,2)
TRT $< 60\%$	576 (37,5)	242 (26,2)

Los valores corresponden a n (%), n, mediana (rango intercuartílico) o media \pm DE. El TRT previo se definió como el TRT entre el inicio del AVK y la inclusión en el estudio (6 meses después del inicio del AVK). Se calculó un TRT durante el seguimiento en los pacientes que continuaban con vida y en tratamiento con AVK con el TRT disponible 1 año después del inicial. Se utilizaron los valores de INR obtenidos entre la inclusión y el final del seguimiento (12 meses después de la inclusión) para calcular el TRT durante el seguimiento.

Abreviaturas como en la tabla 1.

TABLA 3 Asociación entre las características iniciales individuales y el control subóptimo de la anticoagulación (TRT <70%)

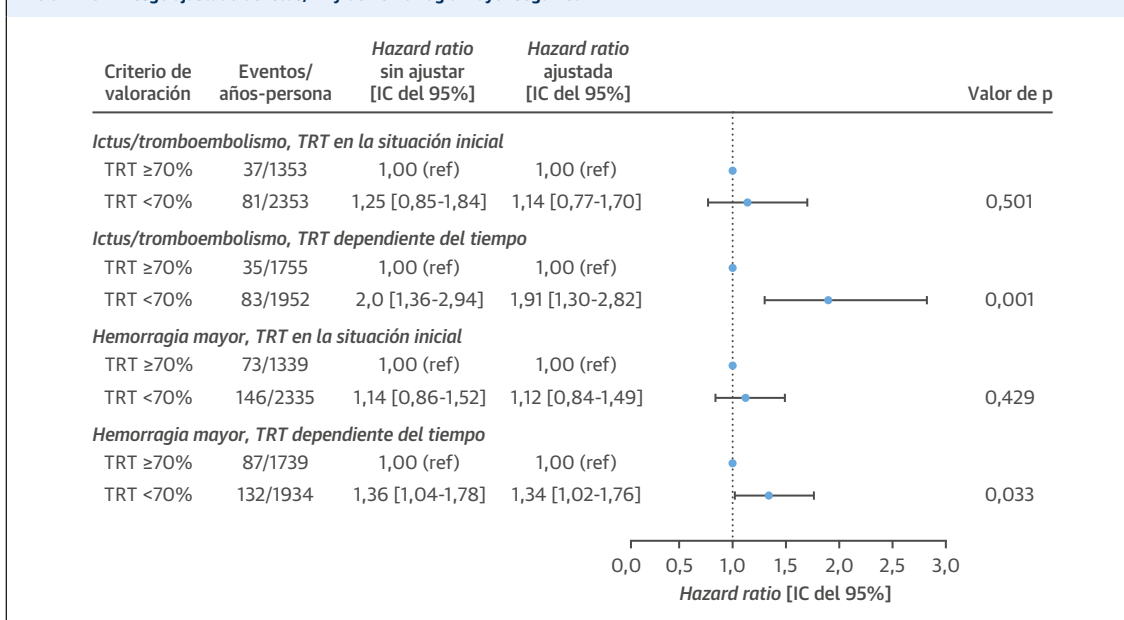
	Pacientes con ausencia de la característica inicial	Pacientes con presencia de la característica inicial	Odds ratio sin ajustar (IC del 95%)	Odds ratio ajustada (IC del 95%)
TRT previo ≥70%	54,3 (833/1535)	44,4 (410/923)	0,67 (0,57-0,79)	0,71 (0,60-0,84)
Edad <60 años	49,7 (1083/2181)	57,8 (160/277)	1,39 (1,08-1,78)	1,41 (1,09-1,82)
Mujeres	49,1 (721/1467)	52,7 (522/991)	1,15 (0,98-1,35)	1,20 (1,02-1,42)
Abuso de alcohol	50,2 (1219/2426)	75,0 (24/32)	2,97 (1,33-6,64)	2,61 (1,12-6,12)
Hipertensión	51,3 (575/1121)	50,0 (668/1337)	0,95 (0,81-1,11)	0,89 (0,75-1,05)
Diabetes	49,9 (1122/2247)	57,4 (121/211)	1,35 (1,01-1,79)	1,24 (0,92-1,66)
Ictus	50,2 (1023/2038)	52,4 (220/420)	1,09 (0,88-1,35)	1,08 (0,87-1,34)
IAM	50,5 (1161/2298)	51,3 (82/160)	1,03 (0,75-1,42)	0,91 (0,65-1,26)
ERC diagnosticada	50,4 (1213/2409)	61,2 (30/49)	1,56 (0,87-2,78)	1,25 (0,69-2,27)
Hepatopatía	50,5 (1232/2441)	65,7 (11/17)	1,80 (0,66-4,88)	1,18 (0,49-3,53)
EAP	50,2 (1204/2401)	68,4 (39/57)	2,15 (1,23-3,79)	1,97 (1,11-3,50)
Insuficiencia cardiaca	49,0 (971/1982)	57,1 (272/476)	1,39 (1,34-1,70)	1,30 (1,05-1,61)
EPOC	49,9 (1129/2263)	58,5 (114/195)	1,41 (1,04-1,90)	1,33 (0,98-1,80)
Medicamentos causantes de interacciones	48,4 (583/1205)	52,7 (660/125)	1,19 (1,01-1,39)	1,11 (0,94-1,31)

Los valores corresponden a % (n/N) salvo que se indique lo contrario. El TRT previo se definió como el TRT entre el inicio del AVK y la inclusión en el estudio (6 meses después del inicio del AVK). Se calculó un TRT durante el seguimiento en los pacientes que continuaban con vida y en tratamiento con AVK con el TRT disponible 1 año después del inicial (n = 2458). Se utilizaron los valores de INR obtenidos entre la inclusión y el final del seguimiento (12 meses después de la inclusión) para calcular el TRT durante el seguimiento. Los modelos se ajustaron respecto a todas las características iniciales de la tabla.

IAM = infarto agudo de miocardio; IC = intervalo de confianza; ERC = enfermedad renal crónica; EPOC = enfermedad pulmonar obstructiva crónica; EAP = enfermedad arterial periférica; otras abreviaturas como en la **tabla 1**.

TRT del 66,6% y una media de TRT del 58,7% en los pacientes tratados con AVK. Hay pocos estudios en los que se haya evaluado anteriormente la estabilidad del control de la anticoagulación en pacientes con FA tratados con

AVK. En un estudio de Pokorney *et al.* (31), el 58% de los pacientes con un TRT estable continuaron teniendo un TRT estable, y en un estudio de Lianne *et al.* (32), el 57% de los pacientes continuaron con un TRT estable. Sin em-

FIGURA 3 Riesgo ajustado de ictus/TE y de hemorragia mayor según el TRT

El TRT previo se definió como el TRT entre el inicio del AVK y la inclusión en el estudio (6 meses después del inicio del AVK). Se utilizaron los valores de INR obtenidos entre la inclusión y el final del seguimiento (12 meses después de la inclusión) para calcular el TRT durante el seguimiento. Se elaboraron modelos dependientes del tiempo con un ajuste para los cambios del TRT durante el seguimiento, permitiendo que los pacientes cambiaran de grupo de TRT después de la inclusión. Modelo con el ictus/TE como criterio de valoración ajustado respecto a edad, sexo, diabetes, enfermedad vascular, ictus previo, insuficiencia cardiaca congestiva, hipertensión, medicamento con interacción (véase la definición en la **tabla 1 online**) y abuso de alcohol. Modelo con la hemorragia como criterio de valoración ajustado respecto a edad, sexo, hepatopatía, enfermedad renal crónica, ictus previo, hemorragia previa, abuso de alcohol, hipertensión, uso de bloqueadores de receptores de ADP, fármacos antiinflamatorios no esteroideos y ácido acetilsalicílico. IC = intervalo de confianza; otras abreviaturas como en la **figura 2**.

bargo, ninguno de estos dos estudios evaluó el riesgo de ictus/TE o de hemorragia mayor asociado al TRT previo.

Desde la introducción de los ACOD para la prevención del ictus en la FA, los médicos han tenido la posibilidad de cambiar el tratamiento de los pacientes de los AVK a los ACOD. Nuestros resultados tienen importancia clínica respecto a esta decisión. Teniendo en cuenta las diversas interacciones existentes entre el TRT del centro y beneficio de los ACOD en comparación con los AVK en los ensayos clínicos aleatorizados (33, 34), en las guías se recomienda continuar con los AVK en los pacientes con FA que están siendo tratados con estos fármacos y presentan un TRT $\geq 70\%$ (9). El TRT del centro se registra retrospectivamente, y es difícil interpretar su valor pronóstico para el paciente individual. Dado que casi la mitad de los pacientes con FA que tenían un TRT $\geq 70\%$ de nuestro estudio presentaron un TRT subóptimo durante el año siguiente, un TRT previo $\geq 70\%$ tuvo un valor pronóstico a largo plazo limitado en los pacientes con FA tratados con AVK. En consecuencia, nuestros resultados indican que los médicos no deben abstenerse de cambiar a un ACOD basándose tan solo en la presencia de un TRT $\geq 70\%$.

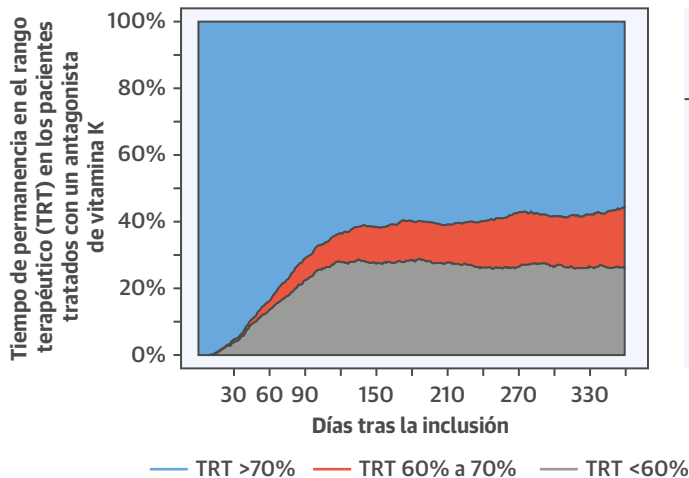
PUNTOS FUERTES Y LIMITACIONES DEL ESTUDIO. El principal punto fuerte de nuestro estudio es que se trata de una cohorte de la práctica clínica real, sin criterios de

exclusión y sin pérdidas del seguimiento. Es probable que el control del INR en nuestra cohorte esté más próximo a lo que sucede en la práctica clínica real de lo que lo están los datos de los ensayos clínicos y de los registros financiados. Los diagnósticos de FA y de ictus en los registros daneses están bien validados, puesto que son una proporción importante de los diagnósticos de comorbilidades (35-37). Tuvimos acceso a valores analíticos de aproximadamente un 20% de la población danesa, y no pudimos presentar estimaciones de ámbito nacional del TRT; sin embargo, dado que las estimaciones en la situación inicial en los pacientes incluidos y los pacientes excluidos a causa de falta de valores de INR fueron comparables, no tenemos ningún motivo para pensar que hayamos introducido un sesgo de selección grave. Nuestros resultados reflejan el control de la anticoagulación en la práctica clínica real, y en 213 (12,6%) y 355 (11,5%) pacientes de los grupos de TRT $\geq 70\%$ y de TRT $< 70\%$, respectivamente, se censuraron los datos de TRT para el análisis durante el seguimiento a causa de la falta de valores de INR. Aunque es posible que en un cierto porcentaje de estos pacientes se determinara el INR y no hubiera sido incluido en nuestras bases de datos, no creemos que esto afectara a nuestras conclusiones principales, ya que el número de pacientes con falta de datos de INR durante

ILUSTRACIÓN CENTRAL Estabilidad del control de la anticoagulación de alta calidad y relación con los resultados adversos

Un 45% de los pacientes con fibrilación auricular y un ratio normalizada internacional (INR) estable durante el tratamiento con warfarina presentaron un control subóptimo de la anticoagulación durante el año siguiente

La estabilidad previa del INR en la situación inicial no se asoció a una reducción del riesgo de ictus/tromboembolismo ni de hemorragia mayor



Criterio de valoración	Hazard ratio [IC del 95%]	Valor de p
Ictus/tromboembolismo		
TRT >70%	ref	
TRT <70%	1,14 [0,77-1,70]	0,5
Hemorragia mayor		
TRT >70%	ref	
TRT <70%	1,12 [0,84-1,49]	0,43

Bonde, A.N. et al. J Am Coll Cardiol. 2018;72(12):1357-65.

De los pacientes con fibrilación auricular y un INR estable con el tratamiento con antagonistas de la vitamina K, casi la mitad tuvieron un mal control de la anticoagulación durante el año siguiente (izquierda) y la estabilidad previa del INR no mostró una asociación significativa con el riesgo de ictus/tromboembolismo y de hemorragia (derecha). Nuestros resultados sugieren que la estabilidad previa del INR no debiera disuadir de por sí a los médicos de cambiar el tratamiento de los pacientes de un antagonista de la vitamina K a un anticoagulante oral directo. IC = intervalo de confianza.

el seguimiento fue similar en los 2 grupos. Además, los pacientes con falta de datos de INR durante el seguimiento tuvieron un seguimiento completo por lo que respecta a los parámetros de valoración de ictus/TE y de hemorragia mayor. No tuvimos acceso a los valores de INR medidos con dispositivos de vigilancia domiciliaria; sin embargo, en los pacientes incluidos en nuestro estudio hubo una mediana de 11 determinaciones de INR durante los 6 primeros meses previos a la inclusión, y no transcurrieron más de 50 días entre 2 determinaciones sucesivas.

CONCLUSIONES

En los pacientes con FA tratados con AVK y con un TRT previo $\geq 70\%$, casi la mitad presentaron luego un TRT subóptimo a lo largo del año siguiente. Los pacientes con FA y un TRT $\geq 70\%$ mostraron una reducción del riesgo de ictus/TE y de hemorragia mayor en comparación con los que tenían un TRT subóptimo $< 70\%$ tan solo al tener en cuenta los cambios del TRT durante el seguimiento. Un TRT previo $\geq 70\%$ durante el tratamiento con AVK tuvo un valor pronóstico a largo plazo limitado.

DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA: Dr. Anders Nissen Bonde, Department of Cardiology, Copenhagen

University Hospital Herlev and Gentofte, Post 635, Kildegaardsvvej 28, 2900 Hellerup, Dinamarca. Correo electrónico: Andersnissbonde@gmail.com. Twitter: @uni_copenhagen, @unibirmingham.

PERSPECTIVAS

COMPETENCIAS EN LA ASISTENCIA DE LOS PACIENTES:

La inestabilidad de la intensidad de la anticoagulación es frecuente en los pacientes con FA tratados con AVK, a pesar de que el control de la anticoagulación haya sido satisfactorio en el pasado. Dado que el buen control previo de la anticoagulación no predice de manera fiable la evolución futura, la presencia de un TRT $\geq 70\%$ no debe disuadir a los médicos de recomendar el reemplazo por un anticoagulante de diana específica (ACOD).

PERSPECTIVA TRASLACIONAL:

Serán necesarios nuevos estudios para orientar la toma de decisiones clínicas en los pacientes con FA que han sido controlados satisfactoriamente con anticoagulantes AVK.

BIBLIOGRAFÍA

- Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1991;22:983-8.
- Lip GYH, Freedman B, De Caterina R, Potpara TS. Stroke prevention in atrial fibrillation: past, present and future. Comparing the guidelines and practical decision-making. *Thromb Haemost* 2017;60:1230-9.
- 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 randomised trials. *Lancet* 2014;383:955-62.
- Connolly SJ, Pogue J, Eikelboom J, et al. Benefit of oral anticoagulant over antiplatelet therapy in atrial fibrillation depends on the quality of international normalized ratio control achieved by centers and countries as measured by time in therapeutic range. *Circulation* 2008;118:2029-37.
- Hylek EM, Go AS, Chang Y, et al. Effect of intensity of oral anticoagulation on stroke severity and mortality in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2003;349:1019-26.
- Björck F, Renlund H, Lip GYH, Wester P, Svensson PJ, Själander A. Outcomes in a warfarin-treated population with atrial fibrillation. *JAMA Cardiol* 2016;1:172-80.
- Wan Y, Heneghan C, Perera R, et al. Anticoagulation control and prediction of adverse events in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2008;1:84-91.
- Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Europace* 2016;18:1609-78.
- Senoo K, Lau YC, Lip GY. Updated NICE guideline: management of atrial fibrillation (2014). *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2014;12:1037-40.
- Andersen TF, Madsen M, Jorgensen J, Mellemkjoer L, Olsen JH. The Danish National Hospital Register. A valuable source of data for modern health sciences. *Dan Med Bull* 1999;46: 263-8.
- Lynge E, Sandegaard JL, Rebolj M. The Danish National Patient Register. *Scand J Public Health* 2011;39 Suppl:30-3.
- Kildemoes HW, Sorensen HT, Hallas J. The Danish National Prescription Registry. *Scand J Public Health* 2011;39 Suppl:38-41.
- Gaist D, Sorensen HT, Hallas J. The Danish prescription registries. *Dan Med Bull* 1997;44: 445-8.
- Pedersen CB. The Danish Civil Registration System. *Scand J Public Health* 2011;39 Suppl:22-5.
- The Danish Health Authority. Available at: <http://pro.medicin.dk/>. Accessed November 21, 2017.
- Olesen JB, Lip GY, Kamper AL, et al. Stroke and bleeding in atrial fibrillation with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2012;367: 625-35.
- Staerk L, Fosbøl EL, Lip GYH, et al. Ischaemic and haemorrhagic stroke associated with nonvitamin K antagonist oral anticoagulants and warfarin use in patients with atrial fibrillation: a nationwide cohort study. *Eur Heart J* 2017;38: 907-15.
- Bonde AN, Lip GYH, Kamper A-L, et al. Effect of reduced renal function on time in therapeutic range among anticoagulated atrial fibrillation patients. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:752-3.
- Rosendaal FR, Cannegieter SC, van der Meer FJ, Briët E. A method to determine the optimal intensity of oral anticoagulant therapy. *Thromb Haemost* 1993;69:236-9.
- Fihn SD, Gadisseur AAP, Pasterkamp E, et al. Comparison of control and stability of oral anticoagulant therapy using acenocoumarol versus phenprocoumon. *Thromb Haemost* 2003;90: 260-6.
- Powell TM, Bagnell ME. Your "survival" guide to using time-dependent covariates. In: SAS Institute. Proceedings of the SAS® Global Forum 2012 Conference. Cary, NC: SAS Institute, 2012: 168-2012.
- Reiffel JA. Time in the therapeutic range for patients taking warfarin in clinical trials: useful, but also misleading, misused, and overinterpreted. *Circulation* 2017;135:1475-7.
- Razouki Z, Burgess JF, Ozonoff A, Zhao S, Berlowitz D, Rose AJ. Improving anticoagulation measurement: novel warfarin composite measure. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2015;8:600-7.

24. Apostolakis S, Sullivan RM, Olshansky B, Lip GY. Factors affecting quality of anticoagulation control among patients with atrial fibrillation on warfarin: the SAME-TT(2)R(2) score. *Chest* 2013; 144:1555-63.
25. Rose AJ, Hylek EM, Ozonoff A, Ash AS, Reisman JI, Berlowitz DR. Patient characteristics associated with oral anticoagulation control: results of the Veterans Affairs Study to Improve Anticoagulation (VARIA). *J Thromb Haemost* 2010;8:2182-91.
26. Van Spall HGC, Wallentin L, Yusuf S, et al. Variation in warfarin dose adjustment practice is responsible for differences in the quality of anticoagulation control between centers and countries: an analysis of patients receiving warfarin in the randomized evaluation of long-term anticoagulation the. *Circulation* 2012;126: 2309-16.
27. Fang MC, Go AS, Chang Y, et al. Warfarin discontinuation after starting warfarin for atrial fibrillation. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2010; 3:624-31.
28. Lamberts M, Staerk L, Olesen JB, et al. Major bleeding complications and persistence with oral anticoagulation in non-valvular atrial fibrillation: Contemporary findings in real-life Danish patients. *J. Am. Heart Assoc* 2017;6:e004517.
29. Dlott JS, George RA, Huang X, et al. National assessment of warfarin anticoagulation therapy for stroke prevention in atrial fibrillation. *Circulation* 2014;129:1407-14.
30. Haas S, Ten Cate H, Accetta G, et al. Quality of vitamin k antagonist control and 1-year outcomes in patients with atrial fibrillation: a global perspective from the GARFIELD-AF registry. *PLoS One* 2016;11:1-15.
31. Pokorney SD, Simon DN, Thomas L, et al. Stability of international normalized ratios in patients taking long-term warfarin therapy. *JAMA* 2016; 316:8-10.
32. Dallalzadeh LO, Go AS, Chang Y, Borowsky LH, Fang MC, Singer DE. Stability of high quality warfarin anticoagulation in a community based atrial fibrillation cohort: the Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) study. *J Am Heart Assoc* 2016;5:e003482.
33. Wallentin L, Yusuf S, Ezekowitz MD, et al. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin at different levels of international normalized ratio control for stroke prevention in atrial fibrillation: an analysis of the RE-LY trial. *Lancet* 2010;376:975-83.
34. Piccini JP, Hellkamp AS, Lokhnygina Y, et al. Relationship between time in therapeutic range and comparative treatment effect of rivaroxaban and warfarin: results from the ROCKET AF trial. *J Am Heart Assoc* 2014;3:e000521.
35. Frost L, Andersen LV, Vestergaard P, Husted S, Mortensen LS. Trend in mortality after stroke with atrial fibrillation. *Am J Med* 2007;120:47-53.
36. Krarup LH, Boysen G, Janjua H, Prescott E, Truelsen T. Validity of stroke diagnoses in a National Register of Patients. *Neuroepidemiology* 2007;28: 150-4.
37. Sundbøll J, Adelborg K, Munch T, et al. Positive predictive value of cardiovascular diagnoses in the Danish National Patient Registry: a validation study. *BMJ Open* 2016;6:e012832.

PALABRAS CLAVE fibrilación auricular, hemorragia, ratio normalizada internacional, ictus, tiempo de permanencia en el rango terapéutico, antagonista de vitamina K

APÉNDICE Pueden consultarse las tablas complementarias en la versión de este artículo online.