

Efectividad y seguridad del tratamiento anticoagulante con acenocumarol en fibrilación auricular no valvular

CONSTANZA CASTRO^{1,2,a}, LUIS BUSTOS^{1,4,a},
RENATO OCAMPO^{1,2,a}, ELDA MOLINA^{3,b}, PÍA CABRERO^{4,b},
RENÉ VERGARA⁵, FERNANDO LANAS^{1,3,a}

Effectiveness and safety of oral anticoagulation treatment with acenocoumarol in non-valvular atrial fibrillation

Background: Vitamin K antagonists significantly decrease the incidence of stroke but increase the risk of bleeding. **Aim:** To assess the effectiveness and risk of bleeding of vitamin K antagonists in non-valvular atrial fibrillation. **Material and Methods:** Retrospective cohort study of 524 patients, 236 women (45%) and 288 men (55%) with non-valvular atrial fibrillation (NVA) admitted to the oral anticoagulation treatment (OAT) clinic at four public hospitals, between 2009 and 2012. They were followed until March 2013, measuring the quality of OAT, ischemic and bleeding events. **Results:** The mean follow-up was 26.1 months, with 1,154.7 person-years of follow-up accrued. The percentage of time in therapeutic range (TTR) was $35.2 \pm 18\%$; this was deemed to represent the quality of OAT. The cumulative incidence of ischemic events, either stroke or systemic embolism, was 2.25/100 person-years, being greater in patients with previous embolism (Risk ratio 5.21, 95% confidence intervals 2.31– 11.73, $p < 0.01$). The cumulative incidence of major bleeding events -extracranial and intracranial- was 4.08/100 person-years. The main site of extracranial major bleeding was the gastrointestinal tract (32%). **Conclusions:** In our clinical practice, the effectiveness of OAT with acenocoumarol in NVA patients is similar to that published abroad. However, the incidence of bleeding complications is higher. The quality of the OAT measured by the TTR was lower than abroad.

(Rev Med Chile 2017; 145: 1243-1251)

Key words: Acenocoumarol; Anticoagulants; Atrial Fibrillation; Hemorrhage; Stroke.

La fibrilación auricular (FA) es la arritmia sostenida más frecuente en adultos, afectando entre 1 y 2% de la población general¹. La prevalencia aumenta con la edad, desde 0,7% entre los 55 y 59 años, hasta 17% en mayores de 85 años². En Chile no existe información sobre la prevalencia poblacional de FA, sin embargo, se asume -por el número de consultas y hospitalizaciones- que su prevalencia es similar a los estudios internacionales^{3,4}. La fibrilación auricular no valvular

(FAVN) es un factor de riesgo independiente para el accidente cerebrovascular (ACV) isquémico, presentando un riesgo cinco veces mayor al de los pacientes que no tienen FANV⁵. Además, los ACV isquémicos de origen cardioembólico suelen ser más graves y tienen una tasa de supervivencia más baja que otros accidentes cerebrovasculares isquémicos⁶.

Los antagonistas de vitamina K (AVK) -al compararse con el uso de placebo o de aspirina-

¹Centro de Excelencia CIGES, Universidad de La Frontera, Temuco, Chile.

²Servicio de Medicina, Hospital Herminda Martín. Chillán, Chile.

³Servicio de Medicina, Cardiología, Hospital Hernán Henríquez Aravena. Temuco, Chile.

⁴Departamento Salud Pública, Universidad de La Frontera. Temuco, Chile.

⁵Hospital de Villarrica. Chile.

^aMSc.

^bEnfermera universitaria.

Financiamiento: proyecto FONIS SA12I2261.

No existió influencia en el diseño del estudio, en la recolección, análisis o interpretación de los datos; en la preparación, revisión o aprobación del manuscrito.

Recibido el 16 de abril de 2017, aceptado el 3 de octubre de 2017.

Correspondencia a:
Constanza Castro
constanzacastrodeh@gmail.com

han demostrado disminuir significativamente la incidencia de ACV isquémicos, ACV fatales o discapacitantes y mortalidad; manteniendo similares tasas de hemorragias intracraneales y extracraneales que la aspirina^{7,8}. La calidad del tratamiento anticoagulante oral (TACO) se relaciona estrechamente no sólo a la incidencia de complicaciones embólicas y hemorrágicas, si no también con la gravedad letalidad de éstas⁹. El TACO tiene una estrecha ventana terapéutica y múltiples interacciones, por lo que es necesaria la monitorización frecuente con relación normalizada internacional (INR) para mantener a los pacientes dentro del rango terapéutico. En los ensayos clínicos controlados, los pacientes con anticoagulantes orales se mantienen con INR adecuado alrededor de 60-65% del tiempo, sin embargo, en estudios del "mundo real" este porcentaje puede descender a menos de 50% del tiempo¹⁰⁻¹⁴.

El objetivo del estudio es evaluar la efectividad y seguridad del TACO con AVK que se realiza en hospitales públicos chilenos.

Materiales y Método

Se realizó un estudio de cohorte retrospectivo de pacientes con FANV que se hayan controlado en el policlínico de TACO de cuatro centros hospitalarios públicos de diferente complejidad. Los hospitales participantes fueron el Hospital Hernán Henríquez Aravena (Temuco, hospital tipo 1), el Hospital Herminda Martín (Chillán, hospital tipo 1), el Hospital de Villarrica (Villarrica, tipo 2) y Hospital de San Carlos (San Carlos, tipo 2).

Cálculo de tamaño de muestra

El tamaño de muestra se calculó en base a la incidencia de ACV isquémico¹⁵, un intervalo de confianza de 95%, precisión absoluta de 1,25% y una población estimada 260.000 personas con FA en el país (2% población general)¹⁵. Se utilizó el programa EPIDAT versión 3.1, dando como resultado 505 años persona.

Participantes

Se evaluaron a todos los pacientes con diagnóstico de FANV o aleteo auricular que ingresaron por primera vez al policlínico de TACO de los hospitales referidos desde el año 2009 hasta el 31 de marzo del 2012. El seguimiento finalizó el 31 de marzo del 2013 o en la fecha de deceso.

Criterios de inclusión

Se incluyeron pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de FANV o aleteo auricular no valvular, en tratamiento con acenocumarol, sin contraindicación de TACO y con riesgo de embolización moderado o alto ($CHADS_2 \geq 1$)¹⁰.

Criterios de exclusión

Estenosis mitral moderada o severa, prótesis valvular mecánica o enfermedad tromboembólica venosa, participación en estudios clínicos de algún otro anticoagulante oral, cambio de policlínico de TACO (por ejemplo, debido a cambio de ciudad) y haber iniciado el TACO en otro centro al menos tres meses previo al ingreso al policlínico de los hospitales señalados.

Se recolectaron datos de las fichas clínicas, registros hospitalarios y tarjetas TACO. Se entrevistó a los pacientes o familiares directos para complementar la información, especialmente eventos no registrados en la ficha clínica del hospital. En caso de abandonos, se contactó telefónicamente a los pacientes.

Se registraron características demográficas, tipo de arritmia, puntaje CHA_2DS_2-VASc , puntaje HAS-BLED, y presencia de otros diagnósticos relevantes al momento de ingreso al programa^{16,17}. Los valores de creatinemia y peso fueron obtenidos de la ficha clínica, en caso de no existir registro al ingreso, se utilizaron valores de creatinemia y peso hasta un año antes y después del ingreso. Se cuantificó el número de controles y calidad del TACO durante el seguimiento de los pacientes, para lo cual fueron excluidos los que tuvieron menos de 3 meses de control en el policlínico. La calidad del TACO se midió a través del tiempo dentro del rango terapéutico (TRT) usando el método de Rosendaal, incluyendo las interrupciones¹⁸.

Se determinó la incidencia de ACV isquémico, embolización periférica, ACV hemorrágico, hemorragia intracraneal (HIC), hemorragia mayor, infarto agudo al miocardio y hemorragia no mayor clínicamente significativa, utilizándose las definiciones del estudio ARISTOTLE¹⁹. El ACV isquémico y embolías sistémicas se analizaron según intención de tratamiento, pero para las complicaciones hemorrágicas, se incluyeron sólo los eventos que se produjeron estando activos en TACO en el momento del suceso. En el caso de los pacientes que fallecieron durante el seguimiento,

se revisó la ficha clínica y el certificado de defunción del Registro Civil. Se registró la suspensión de tratamiento, la cual podía ser por indicación médica de alta del policlínico TACO, o por abandono. Se definió como la inasistencia mayor a 60 días desde el término de la última prescripción médica²⁰.

El estudio fue presentado y aprobado por los comités de ética correspondientes (Servicio de Salud Araucanía Sur y Hospital Herminda Martín). A los pacientes que se encontraban activos en el hospital, se solicitó consentimiento informado para el uso de la ficha clínica. Todos los datos fueron codificados para asegurar la confidencialidad de los participantes, conociendo la identidad de éstos sólo los encuestadores.

Resultados

Se identificaron 169 pacientes del Hospital Hernán Henríquez Aravena, 248 pacientes del Hospital Herminda Martín, 106 pacientes del Hospital San Carlos y 6 del Hospital de Villarrica. Se excluyeron tres pacientes del Hospital Herminda Martín porque sus fichas estaban extraviadas o incompletas, y dos pacientes del Hospital de San Carlos, quienes rechazaron participar. La cohorte incluyó 524 pacientes, 236 mujeres (45%) y 288 hombres (55%). El promedio de edad de ingreso al programa de TACO fue de 72,9 años (\pm 9,65). Las características demográficas y clínicas de los pacientes al ingreso al programa están descritas en la Tabla 1. El promedio de puntaje CHA₂DS₂-VASc al ingreso al programa fue 4,13 \pm 1,52 y la distribución de la cohorte según el puntaje CHA₂DS₂-VASc está presentada en la Figura 1. El promedio de puntaje HAS-BLED al ingreso al programa fue 2,7 \pm 0,88, y la distribución de la cohorte según puntaje HAS-BLED está presentada en la Figura 2. La distribución porcentual de los pacientes según *clearance* de creatinina calculado al momento de ingreso al programa se presenta en la Figura 3. Otros diagnósticos relevantes que se registraron al momento del ingreso fueron insuficiencia renal crónica (8,2%), daño hepático crónico (2,9%), dislipidemia (20,1%), antecedente de hemorragia digestiva (3,8%), úlcera digestiva (1,2%), gastritis (5,2%), y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (9,4%). El 15,6% de los pacientes utilizaban algún antiagregante plaquetario y 34% un inhibidor de secreción gástrica.

Tabla 1. Características demográficas y clínicas de los pacientes al momento de ingreso al programa TACO

Variable	Resultado
Edad al ingreso (años)	Promedio, DE
Mujeres	74 \pm 8,7
Hombres	71 \pm 10,19
Total	72,9 \pm 9,65
Tipo de arritmia al ingreso	n (%)
FA permanente	373 (71,9%)
FA paroxística	120 (23,1%)
Flutter auricular	26 (5%)
Sin diagnóstico	5 (1%)
Presencia de factores de riesgo embolización	n (%)
Insuficiencia cardíaca	235 (44,9%)
HTA	487 (92,9%)
Edad \geq 75 años	245 (46,8%)
DM	154 (29,4%)
Antecedentes de TIA o ACV isquémico	158 (30,2%)
Antecedente de enfermedad vascular	61 (11,6%)
Edad entre 65 y 74 años	178 (34%)
Sexo femenino	236 (45%)
Riesgo de embolización	Promedio, DE
CHADS ₂	2,73 \pm 1,16
CHA ₂ DS ₂ -VASc	4,12 \pm 1,52
Riesgo de hemorragia	
HAS-BLED	2,70 \pm 0,88
Función renal	Promedio, DE
Creatinina mg/dl*	1,09 \pm 0,74
Peso kg**	73,6 \pm 15,5
<i>Clearance</i> de creatinina según Cockcroft-Gault ml/min***	68,7 \pm 28,3

HTA: Hipertensión arterial; DM: Diabetes mellitus; TIA: Accidentes vascular transitorio; ACV: accidente cerebrovascular; CHADS₂ y CHA₂DS₂-VASc: acrónimos de escalas de riesgo de embolización para pacientes con fibrilación auricular no valvular. HAS-BLED: acrónimo de escala de riesgo de hemorragia en pacientes con fibrilación auricular no valvular en tratamiento anticoagulante. *Datos de 499 pacientes. **Datos de 333 pacientes. ***Datos de 325 pacientes.

El tiempo de seguimiento de la cohorte promedió 26,4 \pm 11,2 meses, con un seguimiento mínimo de un día (paciente que falleció al día siguiente de inicio TACO) y un seguimiento máximo de 51,8 meses, completando un total de 1.154,7 años persona. Durante el seguimiento, 110 pacientes (20,9%) suspendieron el programa

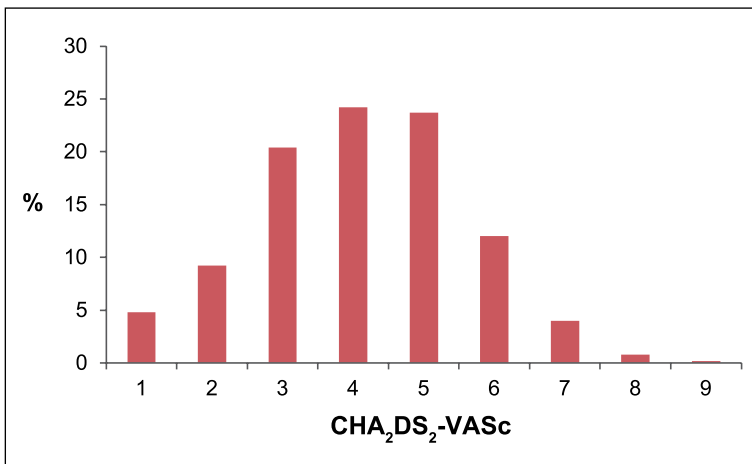


Figura 1. Distribución porcentual de pacientes según CHA₂DS₂-VASc al ingreso al programa. CHA₂DS₂-VASc: acrónimo de escala de riesgo. (Insuficiencia cardíaca congestiva o fracción de eyección ventrículo izquierdo < 40%, hipertensión arterial, edad mayor a 75 años, diabetes, antecedentes de accidente vascular isquémico o accidente vascular transitorio, enfermedad vascular, edad > 65 y sexo femenino).

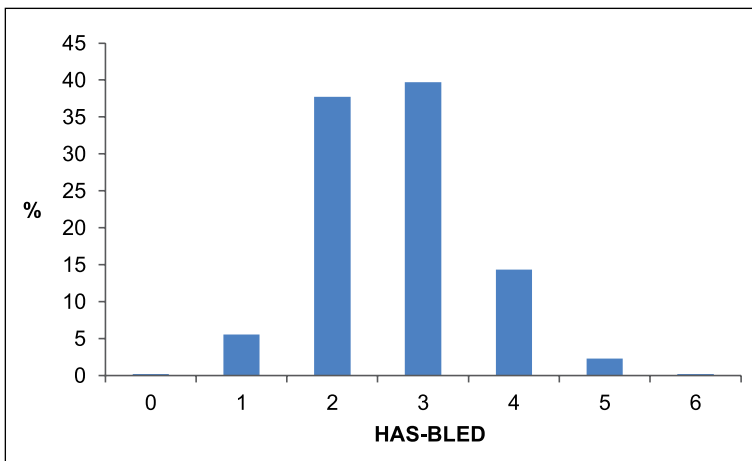


Figura 2. Distribución porcentual de pacientes según HAS-BLED al ingreso al programa. HAS-BLED: acrónimo de escala de riesgo de hemorragia en pacientes con FA no valvular. (Hipertensión arterial, función hepática o renal alterada, accidente cerebrovascular previo, historia de sangrado, INR lábil, edad > 65 años, consumo de fármacos que aumentan riesgo de sangrado y consumo de alcohol).

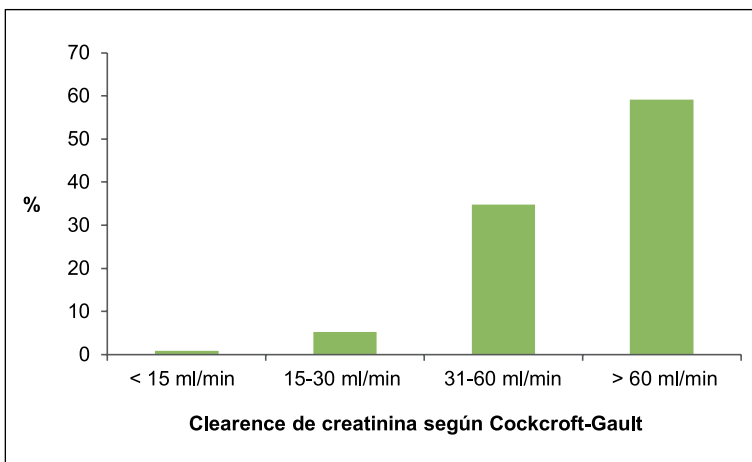


Figura 3. Distribución de pacientes según rangos de *clearance* de creatinina (datos de 325 pacientes).

al menos en una ocasión; de estos, 35,5% lo hizo por indicación médica. De los 71 pacientes que abandonaron, 42,3% retornó al programa. La duración promedio del abandono fue 7,7 meses. Las principales causas identificadas de abandono de tratamiento fueron dificultades para el traslado al control (22%), dificultades para conseguir horas (15%) y falta de red de apoyo (12%). Solo en dos pacientes en abandono no se logró completar su seguimiento. Se verificó su estado vital a través del Servicio de Registro Civil e Identificación y se revisó que no hubieran tenido eventos a través de sus consultorios y registros hospitalarios de su provincia. Dado estos antecedentes, se incorporaron al análisis como abandono, sin eventos.

El tiempo que la cohorte se mantuvo en TACO promedió $23,6 \pm 12,1$ meses, con seguimiento mínimo de un día (paciente que falleció al día siguiente de inicio TACO) y seguimiento máximo de 51,8 meses, completando un total de 1.029,8 años persona. La dosis promedio semanal de acenocumarol fue $12,2 \pm 5,9$ mg con un rango entre 3 a 46 mg. El promedio de controles mensuales fue $1 \pm 0,2$, con un rango de 0,3 a 2,7. La calidad de la anticoagulación de los pacientes de la cohorte medida a través del TRT promedió $35,2 \pm 18\%$ y el porcentaje de test dentro del rango fue 29,6%. Sólo el 8,2 % de los pacientes alcanzaron un TRT $\geq 60\%$ (Figura 4).

La incidencia de eventos embólicos, ya sea

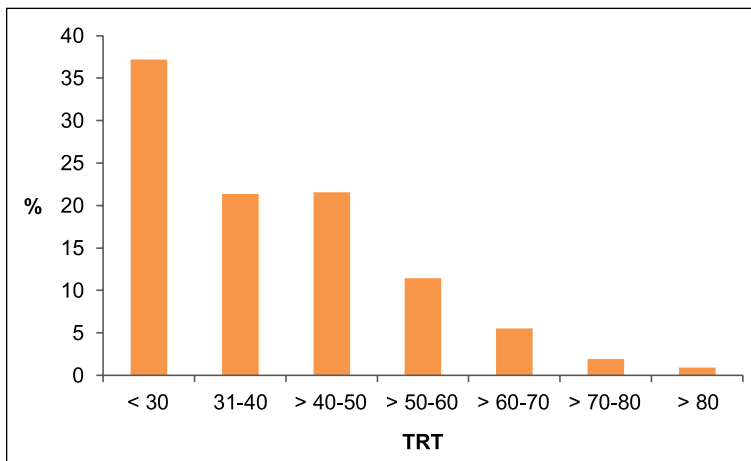


Figura 4. Distribución porcentual de pacientes según rangos de tiempo dentro del rango terapéutico. TRT: porcentaje del tiempo en rango terapéutico. *Se excluyeron los pacientes que tenían menos de tres meses de TACO²⁶.

Tabla 2. Frecuencia e incidencia acumulada de accidente vascular cerebral isquémico y embolizaciones sistémicas

Evento	n	Incidencia acumulada
ACV isquémico leve	7	0,61/100 pacientes año
ACV isquémico moderado	4	0,35/100 pacientes año
ACV isquémico severo	4	0,35/100 pacientes año
ACV isquémico fatal	7	0,61/100 pacientes año
ACV isquémico total	22	1,91/100 pacientes año
Embolización sistémica no fatal	2	0,17/100 pacientes año
Embolización sistémica fatal	2	0,17/100 pacientes año
Embolización sistémica total	4	0,35 /100 pacientes año
Total eventos embólicos	26	2,25/100 pacientes año

ACV: accidente cerebrovascular.

ACV isquémico o embolización sistémica, fue de 2,25/100 pacientes año (Tabla 2). La letalidad al mes del evento ACV isquémico fue 31,8% y de embolización sistémica fue 50%. Ningún paciente presentó dos veces el mismo evento durante el seguimiento.

El análisis de asociación de distintas variables con eventos embólicos se muestra en la Tabla 3. Los pacientes que presentaron eventos embólicos tenían mayor puntaje CHA₂DS₂-VAsC (5,0 vs 4,0, t test p < 0,00), TRT menor (25,4 vs 35,7%, p < 0,01), sin presentar diferencia en la frecuencia de controles ni dosis de acenocumarol.

En relación a los eventos embólicos fatales, los pacientes con antecedentes de embolización, diabetes mellitus (DM) y enfermedad vascular tu-

vieron significativamente más eventos embólicos (RR 8,11 p < 0,004; RR 4,9 p < 0,02; RR 6,07 p 0,01; respectivamente).

La incidencia de eventos hemorrágicos mayores extracraneales e intracraneales (ACV hemorrágicos, HIC y otras hemorragias mayores) fue de 4,08/100 pacientes año (Tabla 4). El sitio de sangrado de las otras hemorragias mayores más frecuente fue el gastrointestinal (32%). Otro evento medido fue la hemorragia no mayor clínicamente relevante (HNMCr), con 33 eventos (3,24 /100 pacientes año).

No se encontraron asociaciones con eventos hemorrágicos en el análisis crudo con las variables estudiadas excepto con TRT < 40%.

La incidencia de infarto al miocardio no fatal fue 0,26/100 pacientes año (n = 3) y de infarto fatal 0,53/100 pacientes años (n = 6). La mortalidad por eventos embólicos fue 0,61/100 pacientes año y por eventos hemorrágicos fue 1,28/100 pacientes año. La mortalidad general durante seguimiento fue de 8,43/100 pacientes año (n = 96), lo cual se asociaba a TRT < 50% (RR 2,77; IC95% 1,32 - 5,81; p 0,03).

Tabla 3. Asociación de variables con eventos embólicos total

Variable	RR (IC 95%)	p
Hombre	0,8	0,69
Mujer	1,2	0,38
Edad > 65 años	1,21	0,67
Edad > 75 años	0,98	1
Hipertensión arterial	-	0,24
Diabetes mellitus	1,27	0,52
Cardiopatía	1,05	1
ACV previo	5,21 (2,31-11,73)	0,00
Enfermedad vascular	1,3	0,52
Interrupción tratamiento		
Suspensión TACO	2,35 (1,09-5,03)	0,04
Abandono	2,35 (1,03-5,39)	0,06
Indicación médica	0,78	1
CHA₂DS₂-VAsC		
3	2,92 (1,02-8,36)	0,04
4	3,18 (1,41-7,19)	0,00
5	2,09	0,11
6	6,07 (2,77-13,29)	0,00
7	4,15	0,23
8	0	1
TTR		
< 30%	3,7 (1,63-8,41)	0,01
< 40%	2,86 (1,09-7,51)	0,04
< 50%	2,8	0,19
< 60%	1,03	1
< 70%	0,67	0,51
< 80%	0,05	1

Discusión

Existen diversos estudios de cohorte sobre la efectividad y seguridad del uso de TACO en pacientes con FANV en la práctica clínica en Europa y Norteamérica²¹. Un análisis compartido de estos estudios realizado por Ogilvie estima una incidencia de embolizaciones y hemorragias mayores de 1,7 y 1,8 eventos/100 pacientes año, respectivamente²¹.

Estudios más recientes se basan en poblaciones de mayor riesgo. Burton publicó en 2006 una cohorte regional retrospectiva de pacientes con FANV persistente que se controlaban en atención primaria de una región de Escocia²². El promedio de edad era 77 años y 46% de los pacientes tenían antecedentes de embolización. La incidencia de eventos embólicos fue 2,2/100 pacientes año, similar a la obtenida en nuestra cohorte, y la incidencia de hemorragias mayores fue menor (2,6/100 pacientes año). La calidad del TACO fue mayor a nuestra cohorte, con un TRT promedio de 68%.

Poli, en 2009, publicó un estudio de cohorte prospectiva de pacientes con FANV en TACO que

Tabla 4. Frecuencia e incidencia acumulada de los eventos hemorrágicos

Evento	n	Incidencia
ACV hemorrágico leve	1	0,1 /100 pacientes año
ACV hemorrágico moderado	0	0 /100 pacientes año
ACV hemorrágico severo	0	0 /100 pacientes año
ACV hemorrágico fatal	8	0,78/100 pacientes año
ACV hemorrágico total	9	0,87/100 pacientes año
HIC no fatal	1	0,1/100 pacientes año
HIC fatal	7	0,68/100 pacientes año
HIC total	8	0,78/100 pacientes año
Hemorragia mayor no fatal	20	1,94/100 pacientes año
Hemorragia mayor fatal	5	0,49/100 pacientes año
Hemorragia mayor total	25	2,42/100 pacientes año
Total eventos hemorrágicos	42	4,08/100 pacientes año

ACV: accidente cerebrovascular; HIC: hemorragia intracraneal.

Tabla 5. Asociación de variables con eventos hemorrágicos mayores

Variable	RR (IC 95%)	p
Hombre	0,82	0,59
Mujer	1,35	0,38
Edad > 65 años	0,70	0,45
HTA	2,51	0,49
Función renal alterada	1,93	0,8
Función hepática alterada	2,12	0,25
ACV previo	1,43	0,33
Historia de sangrado	1,32	0,37
INR lábil	0,45	0,13
Medicación predisponente	0,29	0,34
Alcoholismo	1,4	0,64
HAS-BLED*		
> 0	-	-
> 1	2,04	0,71
> 2	0,98	1
> 3	1,06	0,81
> 4	0	-
> 5	0	-
TTR		
< 30%	3,98 (1,58-10,84)	0,01
< 40%	2,61 (0,99-8,09)	0,04
< 45%	1,54	0,39
> 60%	0,85	1

*No hubo eventos hemorrágicos mayores en pacientes con HAS-BLED 0, 5 ni 6.

se controlaban en una clínica universitaria de la Universidad de Florencia, Italia²³. La población estudiada era también similar a nuestra cohorte: promedio de edad 75 años, 34% antecedentes de embolización, pero con menos pacientes hipertensos (60% versus 92%) y menos pacientes con insuficiencia cardíaca (21% versus 44,9%). La incidencia de eventos embólicos fue menor a la observada en nuestra cohorte (1,67/ 100 pacientes año) y, además, hubo menos embolizaciones fatales (5,5%) y la mayoría fueron leves (44% Rankin modificado 1-2). La calidad de TACO fue similar a los otros estudios, con TRT promedio de 68%.

El registro GARFIELD-AF es un registro multicéntrico que incluye a pacientes con diagnóstico reciente de FA. Recientemente fueron publicados los desenlaces a un año del inicio de TACO, informando una incidencia de embolizaciones y hemorragias mayores 1,13 y 1,27 eventos/100 pacientes año, respectivamente. Estos resultados son muy diferentes a los de nuestra cohorte, pero hay que considerar que el perfil de riesgo es menor (menor edad, CHA₂DS₂-VASc y HAS-BLED)²⁴.

La calidad de anticoagulación en nuestra cohorte, medida a través del TRT, es marcadamente menor a lo publicado en la literatura²⁵. Sin embargo, en la interpretación de este resultado debe considerarse que —a diferencia de muchos estudios— el TRT se calculó incluyendo los tiempos de interrupción con el objeto de representar mejor la realidad.

En relación al estudio de asociación, la incidencia de los desenlaces es baja y el análisis realizado es univariado, por lo que los resultados deben ser interpretados con cautela. A pesar de ello, estos concuerdan con los factores y escalas de riesgo de embolización conocidas, asignándose mayor riesgo al antecedente de embolización, mayor puntaje CHA₂DS₂-VAsC, menor calidad de TACO, y suspensión de TACO. En relación a esto último, este estudio revela la dificultad de nuestros pacientes para permanecer en TACO por razones de accesibilidad, ya sea por dificultades de transporte, dificultad para obtener horas clínicas y falta de red de apoyo. Esto requiere un análisis multidisciplinario con el objeto de facilitar el acceso al tratamiento que ha probado ser eficaz.

La principal limitación de este estudio es que se basa en una cohorte retrospectiva, por lo que la calidad de la información es menor al compararla con estudios prospectivos. Para compensar esto, se utilizaron diversas fuentes de información, contactando prácticamente todos los casos vivos. En relación a esto mismo, se decidió no incluir como eventos las crisis isquémicas transitorias, cuyo diagnóstico es más impreciso. En las fortalezas del estudio debemos mencionar que, en nuestro conocimiento, no existe otro estudio sobre la efectividad y seguridad del TACO en FANV en Chile. El seguimiento fue muy alto, lo que fortalece la validez interna del estudio. Por último, al incluir centros de diversa complejidad y con población rural y urbana, creemos que es representativo de la realidad nacional en el sistema público chileno.

En resumen, si bien la efectividad del TACO en nuestro medio está dentro de los estándares internacionales, la alta incidencia y letalidad de los eventos hemorrágicos demuestran un déficit en la seguridad de este, lo cual pudiese ser explicado por la calidad de TACO.

Agradecimientos: Agradecemos a las personas que apoyaron este proyecto en los diferentes centros, como a Patricio Gajardo e Ivonne Navarrete del CIGES, a Juana Urra del Hospital de San Carlos, a Juana Cifuentes del Hospital Hernán Henríquez Aravena, y Florentina Llanos y Aurelia Coloma del Hospital Herminda Martín. Por último, agradecemos especialmente a Carlos Vallejos, quien apoyó en el diseño y análisis del proyecto.

Referencias

1. Go A, Hylek E, Phillips K, Chang Y, Henault L, Selby J, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: National implications for rhythm management and stroke prevention: The anticoagulation and risk factors in atrial fibrillation (ATRIA) study. *JAMA* 2001; 285: 2370-5.
2. Heeringa J, van der Kuip D, Hofman A, Kors J, van Herpen G, Stricker B, et al. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: The Rotterdam study. *European Heart Journal* 2006; 27: 949-53.
3. Ortiz M. Hospitalizaciones asociadas al diagnóstico de fibrilación auricular en Chile: Tendencia creciente en la última década. *Rev Chil Cardiol* 2011; 30: 193-7.
4. Santelices E. Programa ACG y GRD. Departamento de desarrollo estratégico. Ministerio de Salud Chile, 2013.
5. Wolf P, Abbott R, Kannel W. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: The Framingham Study. *Stroke* 1991; 22: 983-8.
6. Kolominsky-Rabas P, Weber M, Gefeller O, Neundoerfer B, Heuschmann P. Epidemiology of ischemic stroke subtypes according to toast criteria: Incidence, recurrence, and long-term survival in ischemic stroke subtypes: A population-based study. *Stroke* 2001; 32: 2735-40.
7. Aguilar M, Hart R, Pearce L. Oral anticoagulants versus antiplatelet therapy for preventing stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation and no history of stroke or transient ischemic attacks. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2007: CD006186. Disponible en www.bvsalud.org [Consultado el 17 de abril de 2017].
8. Saxena R, Koudstaal P. Anticoagulants versus antiplatelet therapy for preventing stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation and a history of stroke or transient ischemic attack. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2004: CD000187. Disponible en www.bvsalud.org [Consultado el 17 de abril de 2017].
9. Hylek E, Go A, Chang Y, Jensvold N, Henault L, Selby J, et al. Effect of intensity of oral anticoagulation on stroke severity and mortality in atrial fibrillation. *NEJM* 2003; 349: 1019-26.
10. Camm A, Kirchhof P, Lip G, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, et al. Guías de práctica clínica para el manejo de la fibrilación auricular. *Rev Esp Cardiol* 2011; 64: 439-40.
11. Ansell J, Hirsh J, Hylek E, Jacobson A, Crowther M, Palareti G. Pharmacology and management of the vitamin k antagonists: American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2008; 133: 160S-98S.
12. Chan P, Li W, Hai J, Chan E, Wong I, Tse H, et al. Time

- in therapeutic range and percentage of international normalized ratio in the therapeutic range as a measure of quality of anticoagulation control in patients with atrial fibrillation. *Canadian Journal of Cardiology* 2016; 32 (10): 1247.e23-8.
13. Haas S, Ten Cate H, Accetta G, Angchaisuksiri P, Bassand JP, Camm AJ, 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: e0164076. Disponible en www.pubmed.com [Consultado el 17 de abril de 2017].
 14. Esposti D, Sangiorgi D, Di Pascale G, Gensini G, Iori I, Buda S, et al. Adherence to treatment and anticoagulation control in vitamin-k antagonists treated-patients: An administrative databases analysis in a large italian population. *Farmeconomia* 2011; 12: 63-9.
 15. Hart R, Pearce L, Aguilar M. Meta-analysis: Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007; 146: 857-67.
 16. Lip G, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane D, Crijns H. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: The Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Chest*. 2010; 137: 263-72.
 17. Lip G, Andreotti F, Fauchier L, Huber K, Hylek E, Knight E, et al. Bleeding risk assessment and management in atrial fibrillation patients. Executive summary of a position document from the European Heart Rhythm Association [EHRA], endorsed by the European Society of Cardiology [ESC] working group on thrombosis. *Thromb Haemos* 2011; 106: 997-1011.
 18. Rosendaal F, Cannegieter S, van der Meer F, Briet E. A method to determine the optimal intensity of oral anti-coagulant therapy. *Thromb Haemos* 1993; 69: 236-9.
 19. Lopes R, Alexander J, Al-Khatib S, Ansell J, Díaz R, Easton JD, et al. Apixaban for reduction in stroke and other thromboembolic events in atrial fibrillation (ARISTOTLE) trial: Design and rationale. *Am Heart J* 2010; 159: 331-9.
 20. Fang M. Warfarin discontinuation after starting warfarin for atrial fibrillation. *Cardiovasc Qual Outcomes* 2010; 3: 624-31.
 21. Ogilvie I, Welner S, Cowell W, Lip G. Ischaemic stroke and bleeding rates in 'real-world' atrial fibrillation patients. *Thromb Haemos* 2011; 106: 34-44.
 22. Burton C, Isles C, Norrie J, Hanson R, Grubb E. The safety and adequacy of antithrombotic therapy for atrial fibrillation: A regional cohort study. *The British Journal of General Practice* 2006; 56: 697-702.
 23. Poli D, Antonucci E, Marcucci R, Mannini L, Falciani M, Abbate R, et al. The quality of anticoagulation on functional outcome and mortality for tia/stroke in atrial fibrillation patients. *International Journal of Cardiology* 2009; 132: 109-13.
 24. Camm AJ, Accetta G, Ambrosio G, Atar D, Bassand JP, Berge E, et al. Evolving antithrombotic treatment patterns for patients with newly diagnosed atrial fibrillation. *Heart* 2017; 103: 307-14.
 25. Mearns E, White C, Kohn C, Hawthorne J, Song J, Meng J, et al. Quality of vitamin k antagonist control and outcomes in atrial fibrillation patients: A meta-analysis and meta-regression. *Thrombosis Journal* 2014; 12: 14.