



UNIVERSIDAD DE MURCIA

ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO

Comportamiento en Vida Real de los Anticoagulantes Orales de Acción Directa en Pacientes con Fibrilación Auricular no Valvular. Estudio en Poblaciones Especiales

**Dña. Begoña Navarro Almenzar
2021**



**COMPORTAMIENTO EN VIDA REAL DE LOS ANTICOAGULANTES
ORALES DE ACCIÓN DIRECTA EN PACIENTES CON FIBRILACIÓN
AURICULAR NO VALVULAR. ESTUDIO EN POBLACIONES
ESPECIALES**

Doctoranda

Begoña Navarro Almenzar

2021

Tutor

José María Moraleda Jiménez

Directores

Faustino García Candel

Juan José Cerezo Manchado

Agradecimientos

Mi eterno agradecimiento a mis directores de tesis Faustino García Candel y Juan José Cerezo Manchado, por ofrecerme siempre su ayuda y motivarme desde el principio. A José María Moraleda por su supervisión y experiencia.

A todos aquellos que colaboraron en la ardua tarea de recolección de datos para crear el registro. Al servicio de Cardiología por el diseño del registro y su colaboración en la publicación de trabajos científicos.

A mi familia, sin la cual no sería lo que soy a día de hoy.

A mi otra familia, la del Hospital Virgen de la Arrixaca, donde me he formado como hematóloga y como persona. Mención especial a mis residentes pequeños y mayores, compañeros de incertidumbres, de lloros y de alegrías.

A Antonio, ejemplo de dedicación y pasión por su trabajo, que me contagia día a día. Por estar siempre ahí. Gracias.

ABREVIATURAS

AAS	Ácido acetil salicílico
ABC	Age, Biomarkers, Clinical history
ACOD	Anticoagulantes orales de acción directa
ACV	Accidente cerebrovascular
AINES	Antiinflamatorios no esteroideos
AIT	Accidente isquémico transitorio
ATRIA	Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation
AVK	Antagonistas de la vitamina K
CG	Cockroft-Gault
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology
ClCr	Aclaramiento de creatinina
Cr	Creatinina
DM	Diabetes Mellitus
EHRA	Evaluated Heartvalves, Rheumatic or Artificial
ERC	Enfermedad renal crónica
ESC	European Society of Cardiology
FA	Fibrilación auricular
FANV	Fibrilación auricular no valvular
FDA	Food and Drug Association
FG	Filtrado glomerular
HBV	Hospital de la Vega Baja
HCN	Hospital Comarcal del Noroeste
HCUVA	Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca

HR	Hazard ratio
HTA	Hipertensión arterial
ICC	Insuficiencia cardiaca congestiva
IMC	Índice de masa corporal
INR	International Normalised Ratio
ISTH	International Society of Thrombosis and Haemostasis
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
OR	Odds ratio
ORBIT	Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation
P-gp	Glicoproteína P
PK	Farmacocinética
PD	Farmacodinámica
TAS	Tensión arterial sistólica
TAD	Tensión arterial diastólica
TRT	Tiempo en rango terapéutico
SEEDO	Sociedad Española para el Estudio De la Obesidad

ÍNDICE

1. Introducción	1
1.1 Fibrilación auricular. Concepto y epidemiología	3
1.2 Riesgo trombótico	6
1.3 Riesgo hemorrágico	11
1.4 Mortalidad	14
1.5 Anticoagulantes orales	16
1.5.1. Antagonistas de la vitamina K	16
1.5.2. Anticoagulantes orales de acción directa	17
1.5.3. Estudios en vida real	23
1.6 Poblaciones especiales	24
1.6.1 Pacientes de edad avanzada	24
1.6.2 Pacientes con insuficiencia renal	26
1.6.3 Pacientes con obesidad mórbida	28
1.7 Dosificación	30
2. Justificación del estudio	33
3. Hipótesis y objetivos	37

4. Material y métodos	41
4.1 Diseño y población de estudio	43
4.2 Muestra	44
4.3 Instrumentos para la recogida de datos	44
4.4 Controles de calidad	45
4.5 Variables	45
4.6 Periodo de observación	51
4.7 Análisis estadístico	51
4.8 Aspectos éticos	52
5. Resultados	53
5.1 Características de la cohorte del registro	55
5.2 Pacientes de edad avanzada	57
5.3 Pacientes con insuficiencia renal	64
5.4 Pacientes con obesidad mórbida	72
5.5 Dosificación	79
6. Discusión	85
6.1 Pacientes de edad avanzada	87
6.2 Pacientes con insuficiencia renal	89
6.3 Pacientes con obesidad mórbida	91

6.4 Dosificación	93
6.5 Limitaciones	95
7. Conclusiones	99
8. Referencias	103
9. Anexos	117

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Factores de riesgo de desarrollo de fibrilación auricular	5
Tabla 2. Factores de riesgo tromboembólico asociados a FA	7
Tabla 3. Escala de riesgo tromboembólico CHADS ₂	8
Tabla 4. Escala de riesgo tromboembólico CHA ₂ DS ₂ -VASc	8
Tabla 5. Escala de riesgo tromboembólico ATRIA	10
Tabla 6. Escala de riesgo trombótico ABC	10
Tabla 7. Factores de riesgo hemorrágico en pacientes anticoagulados	11
Tabla 8. Escala de riesgo hemorrágico HAS-BLED	12
Tabla 9. Escala de riesgo hemorrágico ATRIA	13
Tabla 10. Escala de riesgo hemorrágico ORBIT	13
Tabla 11. Escala de riesgo hemorrágico ABC	14
Tabla 12. Factores de riesgo de mortalidad	15
Tabla 13. Hazard ratio de los ensayos clínicos sobre eficacia y seguridad de los ACOD frente a Warfarina en la prevención del ictus y embolia sistémica en pacientes con FANV	22
Tabla 14. Semivida de los ACOD en función del aclaramiento renal	27
Tabla 15. Grados de obesidad	29
Tabla 16. Estudios en población con obesidad mórbida	29

Tabla 17. Criterios de ajuste de dosis según ficha técnica	31
Tabla 18. Características basales de la población	55
Tabla 19. Características basales de la población ≥ 80 años vs. < 80 años	57
Tabla 20. Eventos en la población ≥ 80 años vs. < 80 años	59
Tabla 21. Eventos según ACOD en la población mayor de 80 años	61
Tabla 22. Regresión de Cox para muerte en la población mayor de 80 años	62
Tabla 23. Regresión de Cox para ictus en la población mayor de 80 años	63
Tabla 24. Regresión de Cox para sangrado en la población mayor de 80 años	63
Tabla 25. Características basales de la población con aclaramiento renal < 50 ml/min vs. ≥ 50 ml/min	65
Tabla 26. Eventos en la población con aclaramiento renal < 50 ml/min vs. ≥ 50 ml/min	67
Tabla 27. Eventos según ACOD en la población con insuficiencia renal	69
Tabla 28. Regresión de Cox para muerte en la población con insuficiencia renal	69
Tabla 29. Regresión de Cox para ictus en la población con insuficiencia renal	70
Tabla 30. Regresión de Cox para sangrado en la población con insuficiencia renal	71
Tabla 31. Características basales de la población con obesidad mórbida vs. sin obesidad mórbida	72

Tabla 32. Eventos en la población con obesidad mórbida vs. sin obesidad mórbida	74
Tabla 33. Eventos según ACOD en la población con obesidad mórbida	76
Tabla 34. Regresión de Cox para muerte en la población con obesidad mórbida	77
Tabla 35. Regresión de Cox para ictus en la población con obesidad mórbida	78
Tabla 36. Regresión de Cox para sangrado en la población con obesidad mórbida	79
Tabla 37. Eventos según el ajuste de los ACOD en la población general	82
Tabla 38. Regresión logística binaria para la infradosificación	83
Tabla 39. Regresión logística binaria para la sobredosificación	83

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Contracción ineficaz en la fibrilación auricular	3
Figura 2. Prevalencia global de la fibrilación auricular	4
Figura 3. Mecanismo trombogénico de la fibrilación auricular	6
Figura 4. Riesgo anual de ictus (%) según la puntuación en la escala CHADS ₂ y CHA ₂ DS ₂ -VASc	9
Figura 5. Cascada de la coagulación. Dianas terapéuticas de los distintos tipos de anticoagulantes orales	16
Figura 6. Prevalencia de fibrilación auricular por edad	25
Figura 7. Aclaramiento renal de cada anticoagulante oral de acción directa	27
Figura 8. Eventos (%) según rango de edad	60
Figura 9. Eventos (%) según grado de insuficiencia renal	68
Figura 10. Eventos (%) según rango de IMC	76
Figura 11. Dosificación en cada una de las poblaciones (%)	80
Figura 12. Dosificación por tipo de ACOD (%)	80
Figura 13. Prescripción de ACOD según especialidad	81
Figura 14. Incorrecta dosificación según especialidad (%)	81

RESUMEN

La fibrilación auricular es la arritmia cardiaca más frecuente, donde se produce una asincronía en la contracción auricular, lo cual favorece la estasis sanguínea en las aurículas, aumentando así el riesgo tromboembólico, siendo el evento más frecuente el ictus isquémico. Para disminuir este riesgo, los pacientes inician tratamiento anticoagulante, clásicamente antagonistas de la vitamina K, y más recientemente, anticoagulantes orales de acción directa. Actualmente se disponen de cuatro anticoagulantes orales de acción directa – dabigatran, rivaroxaban, apixaban y edoxaban – los cuales han demostrado en los ensayos clínicos ser, al menos, igual de efectivos en la reducción de eventos tromboembólicos que los antagonistas de la vitamina K, con la ventaja de producir menor tasa de hemorragia intracraneal. Sin embargo, generalizar esta afirmación a todos los grupos de riesgo es muy ambicioso, ya que subgrupos como la edad avanzada, con insuficiencia renal o con obesidad mórbida, estuvieron infrarrepresentados en los ensayos. Por tanto, son dichas poblaciones el objeto de este estudio, para lo cual se diseñó un registro retrospectivo multicéntrico en el que participaron tres centros españoles, donde se incluyeron 2492 pacientes con fibrilación auricular que iniciaron tratamiento con un anticoagulante oral de acción directa entre enero de 2013 y diciembre de 2016, con un seguimiento medio de 1,6 años. Se analizaron los eventos tromboembólicos, hemorrágicos y la mortalidad. Los resultados obtenidos fueron los siguientes:

1. El 42 % de la población tenía ≥ 80 años. En este subgrupo observamos una mayor tasa de eventos isquémicos y mortalidad, siendo estas tasas mayores conforme aumenta la edad. En cuanto a los eventos hemorrágicos, también se observó una tendencia a una mayor tasa de sangrados.
2. En el grupo con insuficiencia renal (aclaramiento renal < 50 ml/min), que suponía el 21 % de la población, se encontró una mayor tasa de eventos isquémicos, hemorrágicos y mortalidad. Además, cuanto peor era la función renal, se observó mayor tasa de muerte y una tendencia a una mayor tasa de ictus.

3. La población con obesidad mórbida ($IMC \geq 40$ o peso ≥ 120 kg) sólo representó el 5 % de toda la cohorte, donde no se encontraron diferencias significativas en los principales eventos estudiados.

Al analizar la correcta o incorrecta dosificación de estos fármacos en base a sus respectivas fichas técnicas, observamos que el 23 % de la población de nuestra cohorte estaba recibiendo una dosis inadecuada, siendo principalmente infradosificados. La población con mayor tasa de dosificación incorrecta fue la de edad avanzada, seguida de la población con obesidad mórbida y finalmente la población con insuficiencia renal, predominando en todos los casos la infradosificación. Esta infradosificación se tradujo en un aumento de mortalidad comparado con el grupo bien dosificado, sin observar diferencias en cuanto eventos trombóticos en los infradosificados o hemorrágicos en los sobredosificados.

Palabras clave: Fibrilación auricular, Obesidad mórbida, Anciano de 80 años o más, Insuficiencia renal crónica, Anticoagulantes.

ABSTRACT

Atrial fibrillation is the most common cardiac arrhythmia. It is due to an asynchrony in atrial contraction, which favors blood stasis in the atria, and thus, increasing the risk of thromboembolism, mainly ischemic stroke. To reduce this risk, patients have been classically anticoagulated with vitamin K antagonist, and, more recently, with direct oral anticoagulants – dabigatran, rivaroxaban, apixaban and edoxaban – which have been shown in clinical trials to be at least as effective than vitamin K antagonist in preventing ischemic stroke, decreasing the risk of intracranial bleeding. However, this affirmation cannot be generalized to all risk groups, as subgroups such as elderly, chronic kidney disease and morbid obesity, were underrepresented in these trials. Therefore, these populations are the aim of this study. We designed a multicentric retrospective study in which three Spanish hospitals participated, which included patients with atrial fibrillation who started treatment with a direct oral anticoagulant between January 2013 and December 2016. Mean follow up was 1,6 years. Thromboembolic and hemorrhagic events and mortality were analyzed, showing the following results:

1. People who were ≥ 80 years represented the 42 % of the whole population. In this group, a higher rate of ischemic events and mortality were observed, and these rates were higher as age increases. Regarding hemorrhagic events, a trend towards a higher rate of bleeding was observed, although without reaching the statistical significance.
2. In the group with renal failure (renal clearance < 50 ml/min), which accounted the 21 % of the population, a higher rate of ischemic and hemorrhagic events was found. Furthermore, the worse the kidney function, the higher the death rate and a trend towards a higher ischemic stroke rate was observed.
3. The population with morbid obesity (BMI ≥ 40 or weight ≥ 120 kg) only represented 5 % of the whole cohort, where no significant differences were found in the main events studied.

When analyzing the correct or incorrect dosage of these drugs based on their respective technical sheets, we observed that 23 % of the population in our cohort was receiving an inappropriate dose, being mainly underdosed. The subgroup with the highest rate of wrong dosing was the elderly, followed by the morbidly obese population and finally patients with chronic kidney disease, with underdosing predominant in all cases. This underdosing resulted in a higher rate of mortality compared to the well dosed group. No differences were observed regarding thrombotic events in underdosed and hemorrhagic events in the overdosed ones.

Keywords: Atrial Fibrillation; Obesity, Morbid; Aged, 80 and over; Chronic Renal Insufficiency; Anticoagulants.

1. INTRODUCCIÓN

1.1 FIBRILACIÓN AURICULAR. CONCEPTO Y EPIDEMIOLOGÍA

La fibrilación auricular (FA) es la arritmia cardiaca más frecuente en el mundo. Se produce por una pérdida del ritmo sinusal del corazón, debida a un remodelado estructural de las aurículas, que da lugar a una actividad auricular desorganizada, incapaz de producir contracciones auriculares efectivas, lo que favorece la estasis sanguínea en las aurículas (Figura 1). Esto supone un estado de hipercoagulabilidad que da lugar a eventos tromboembólicos, siendo el más frecuente el ictus isquémico. En este contexto, es relevante destacar que hasta el 30% de los ictus isquémicos son debidos a esta arritmia, siendo en muchas ocasiones una FA silente no diagnosticada previamente¹.

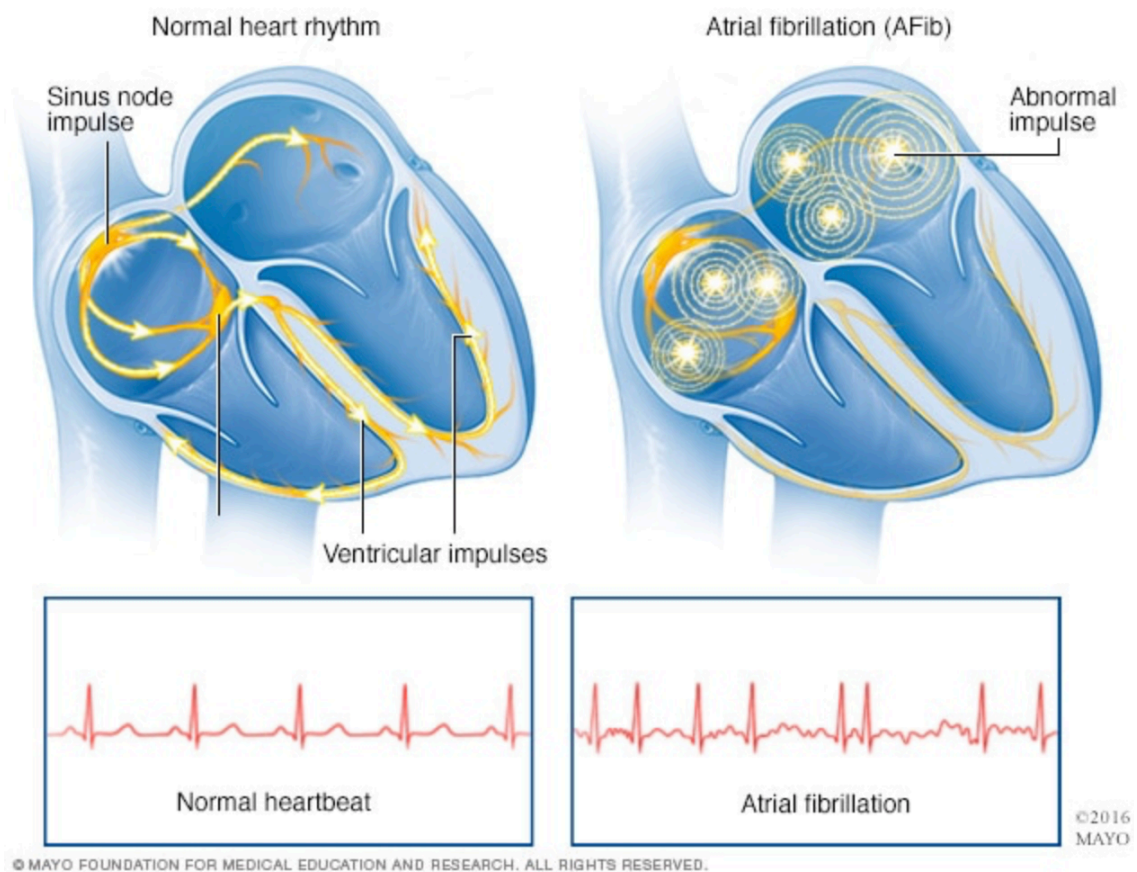


Figura 1. Contracción ineficaz en la fibrilación auricular².

Se estima que la FA afecta a más de 43 millones de personas en el mundo siendo más prevalente en países desarrollados^{3,4,5} (Figura 2), y predominando en el género masculino. El estudio OFRECE estimó la prevalencia de FA en España en 2013 en el 4,4% de la población mayor de 40 años, sin diferencias entre sexos, pero sí entre rangos de edad, con un aumento progresivo a partir de los 60 años⁶. En el año 2010, en la Unión Europea había unos 9 millones de pacientes con FA y se prevé que en 2060, habrá unos 18 millones⁷. Este aumento de la prevalencia de la FA se puede atribuir a una mejoría en la detección de la FA silente, junto con el aumento sostenido en el envejecimiento de la población y otras entidades que favorecen el desarrollo de esta arritmia, como la hipertensión arterial, la insuficiencia cardiaca y la enfermedad renal crónica, entre otras⁸ (Tabla 1).

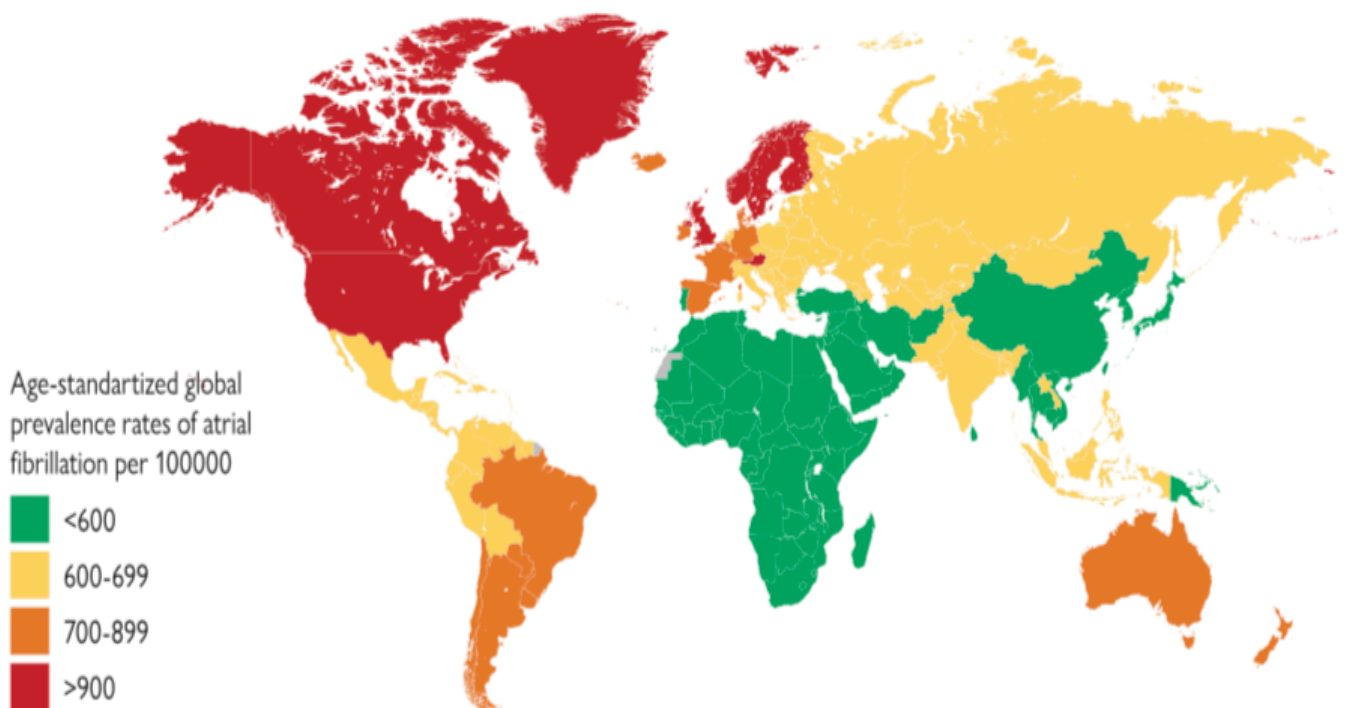


Figura 2. Prevalencia global de la fibrilación auricular³

Tabla 1. Factores de riesgo de desarrollo de fibrilación auricular

Edad
Hipertensión arterial
Insuficiencia cardiaca
Valvulopatía
Infarto de miocardio
Disfunción tiroidea
Obesidad
Diabetes mellitus
Apnea obstructiva del sueño
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
Tabaquismo
Alcohol

Para disminuir el riesgo tromboembólico, clásicamente, estos pacientes se han tratado con antagonistas de la vitamina K (AVK) – warfarina en Estados Unidos, y warfarina, acenocumarol, femprocumona y fluindiona en Europa –. Gracias a los AVK, la tasa de ictus en pacientes con FANV se redujo un 64 %, tal como demostró el metaanálisis de Hart et al en 2007⁹. Sin embargo, estos fármacos tienen varias limitaciones que condicionan su eficacia y seguridad, como la necesidad de monitorización y su estrecho margen terapéutico, así como la interacción con múltiples fármacos y alimentos. La aparición de los anticoagulantes orales de acción directa (ACOD) en los últimos años, ha cambiado el paradigma de la anticoagulación y son cada vez más los pacientes anticoagulados con estos fármacos, en detrimento de los AVK. Pero a pesar de los avances en el tratamiento de los pacientes con FA, esta arritmia sigue siendo una de las principales causas de accidente cerebrovascular (ACV), insuficiencia cardiaca, muerte súbita y morbilidad cardiovascular en todo el mundo⁸.

1.2 RIESGO TROMBÓTICO

El mecanismo trombogénico de la FA es multifactorial y no es homogéneo para todos los pacientes. Además de la estasis sanguínea producida por una contracción auricular ineficaz, en la FA se produce un daño del endocardio causado por la dilatación de la aurícula izquierda, además de una alteración de la hemostasia debida a la elevación de los niveles sistémicos de fibrinógeno y dímero D, la sobreexpresión de factor de Von Willebrand y factor tisular y al aumento de la activación plaquetaria. Juntos, estos tres elementos (estasis sanguínea, daño endotelial e hipercoagulabilidad), componen la clásica tríada de Virchow¹⁰ (Figura 3).

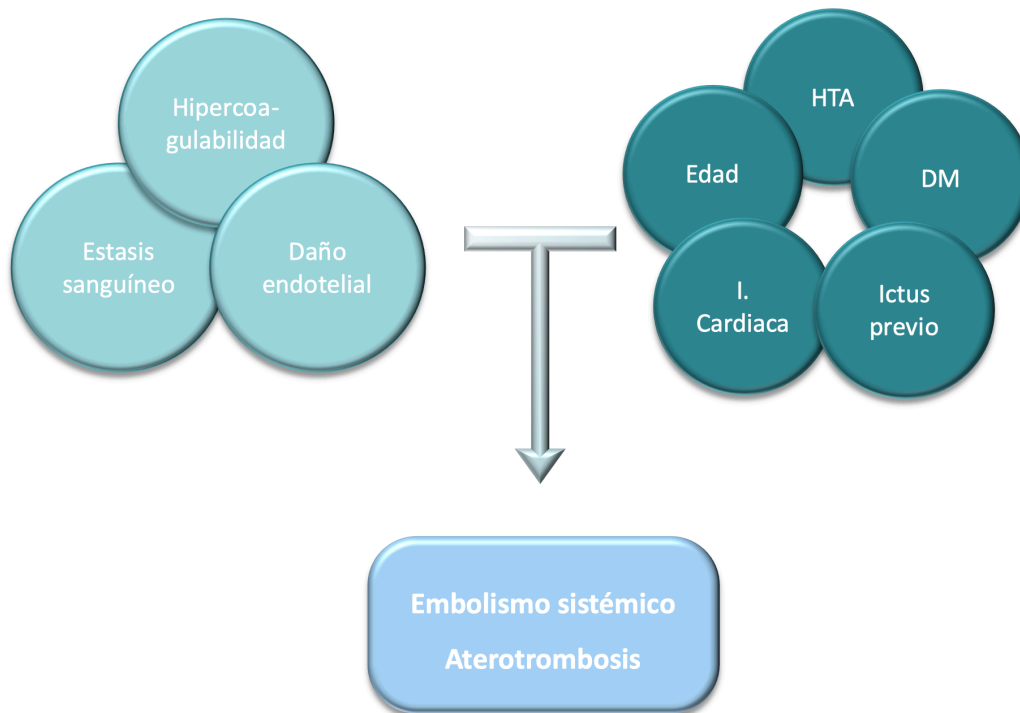


Figura 3. Mecanismo trombogénico de la fibrilación auricular

HTA: hipertensión arterial. DM: diabetes mellitus. I. Cardíaca: insuficiencia cardíaca

El riesgo de ictus en los pacientes con FA es de 5 a 7 veces superior que en la población en ritmo sinusal¹¹. Este riesgo trombotico es dinámico, varía en función de la presencia de factores de riesgo y a lo largo del tiempo. Son numerosos los factores implicados en el riesgo tromboembólico, siendo los principales: antecedente de ictus o

accidente isquémico transitorio (AIT) previo, hipertensión arterial (HTA), la edad, principalmente a partir de los 75 años, diabetes mellitus (DM) e insuficiencia cardiaca congestiva (ICC) con disfunción ventricular izquierda. Otros factores de riesgo asociados son el sexo femenino, enfermedad tiroidea y enfermedad vascular periférica^{11,12,13} (Tabla 2). La combinación de estos factores de riesgo se ha utilizado para la elaboración de escalas de estratificación de riesgo tromboembólico.

Tabla 2. Factores de riesgo tromboembólico asociados a FA
Edad \geq 75 años
Sexo femenino
Hipertensión arterial
Diabetes mellitus
Insuficiencia cardiaca congestiva
Ictus o accidente isquémico transitorio previo
Enfermedad vascular periférica
Enfermedad tiroidea
Diámetro de la aurícula izquierda
Nivel elevado de lipoproteína a plasmática

La primera escala utilizada para estimar el riesgo anual de ictus isquémico de origen embólico en pacientes con FA fue la escala CHADS₂¹⁴, que tiene en cuenta los principales factores de riesgo tromboembólico a los que otorga una puntuación entre 1 y 2 (Tabla 3), de tal manera que una puntuación de 0 se consideraba bajo riesgo, una puntuación entre 1-2 riesgo moderado, y una puntuación de 3 o más, alto riesgo. Más tarde, se modificó y a partir de 2 pasó a considerarse de alto riesgo¹⁵.

En 2009, el grupo de Birmingham¹⁶, propuso una nueva escala de riesgo, CHA₂DS₂-VASc, añadiendo el sexo femenino y la presencia de enfermedad vascular y otorgando una puntuación mayor a la edad (Tabla 4). Según esta escala, los pacientes sin factores clínicos de riesgo no necesitan tratamiento anticoagulante, mientras que los que sí tienen factores de riesgo (CHA₂DS₂-VASc \geq 1 punto para los varones y \geq 2 puntos para

las mujeres) se pueden beneficiar de anticoagulación oral¹⁷. La escala CHA₂DS₂-VASc identifica mejor a los pacientes de bajo riesgo que no se beneficiarían de terapia anticoagulante que su predecesora¹⁶ (Figura 4).

Tabla 3. Escala de riesgo tromboembólico CHADS₂

Insuficiencia cardiaca congestiva	1
Hipertensión arterial	1
Edad ≥ 75 años	1
Diabetes Mellitus	1
Ictus o accidente isquémico transitorio previo	2
Puntuación máxima	6

Tabla 4. Escala de riesgo tromboembólico CHA₂DS₂-VASc

Insuficiencia cardiaca congestiva	1
Hipertensión arterial	1
Edad ≥ 75 años	2
Diabetes Mellitus	1
Ictus o accidente isquémico transitorio previo	2
Enfermedad vascular (IAM, arteriopatía periférica, placa aórtica)	1
Edad 65 – 74 años	1
Sexo femenino	1
Puntuación máxima	9

IAM: infarto agudo de miocardio

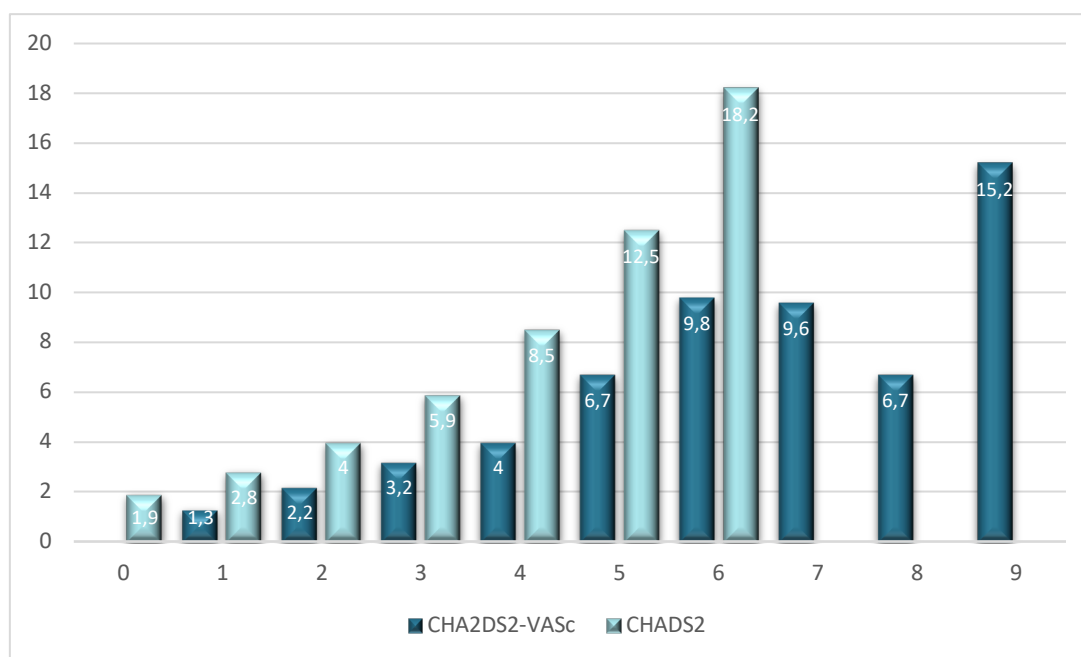


Figura 4. Riesgo anual de ictus (%) según la escala CHADS₂ y CHA₂DS₂-VASc^{14,16}

La escala ATRIA¹⁸ es otra de las escalas utilizadas para la valoración del riesgo de ictus, elaborada a partir de una cohorte de pacientes con FA sin anticoagular. Esta escala otorga una puntuación diferente según el paciente tenga antecedente de ictus o no, y los divide en bajo riesgo (≤ 5 puntos), riesgo moderado (6 puntos) y alto riesgo (≥ 7 puntos) (Tabla 5). La escala ATRIA, además, tiene su contrapartida en una escala del mismo nombre que predice el riesgo hemorrágico.

Dos estudios, uno en una cohorte sueca¹⁹ y otro en una cohorte inglesa²⁰ compararon el rendimiento de estas tres escalas en la predicción de ictus en pacientes con FA no anticoagulados, concluyendo ambos que la escala ATRIA predecía mejor el riesgo de ictus. Sin embargo, una escala debe ser simple, fácil de usar y práctica, cualidades que no reúne la escala ATRIA, razón por la cual no se suele usar en la práctica clínica diaria.

Tabla 5. Escala de riesgo tromboembólico ATRIA		
	Sin ictus previo	Con ictus previo
Edad		
• < 65 años	0	8
• 65-74 años	3	7
• 75-84 años	5	7
• ≥ 85 años	6	9
Sexo femenino	1	1
Hipertensión arterial	1	1
Diabetes Mellitus	1	1
Insuficiencia cardiaca congestiva	1	1
Proteinuria	1	1
Filtrado glomerular < 45 ml/min	1	1
Puntuación máxima	12	15

Recientemente, ha sido validada una cuarta escala llamada ABC (*Age, Biomarkers, Clinical history*)²¹, desarrollada a partir de los pacientes tratados con apixaban, incluidos en el estudio ARISTOTELE, donde la puntuación final predice el riesgo de ictus al año y a los 3 años (Tabla 6). Para su cálculo se aconseja una calculadora web.

Tabla 6. Escala de riesgo trombótico ABC	
Edad	
NT-proBNP (ng/L)	
Troponina (ng/L)	
Historia previa de ictus	
Puntuación máxima	30

Las Sociedades Científicas de Cardiología recomiendan la utilización de la escala CHA₂DS₂-VASc como predictor de riesgo de ictus²². El uso de estas escalas se aconseja conjuntamente con otras escalas que evalúen el riesgo hemorrágico.

1.3 RIESGO HEMORRÁGICO

Uno de los principales riesgos asociados al tratamiento anticoagulante es el sangrado. La incidencia anual de sangrado intracraneal en pacientes anticoagulados aumenta de 0,8 a 44,4 por cada 100.000 habitantes. Por ello es necesario conocer el riesgo hemorrágico individual de cada paciente antes de iniciar un tratamiento antitrombótico. Los factores de riesgo hemorrágicos establecidos por el *National Registry of Atrial Fibrillation*²³ sirvieron para diseñar las escalas de riesgo hemorrágico más usadas (Tabla 7).

Tabla 7. Factores de riesgo hemorrágico en pacientes anticoagulados
Disfunción renal o hepática
Abuso de alcohol
Edad > 65 años
Hipertensión arterial no controlada
Anemia
Historia previa de sangrado o ictus
INR lábil (TRT < 60%)
Medicación que predispone al sangrado (AINES, antiagregantes)
Factores genéticos
Troponina T
Malignidad
Alteración plaquetaria cualitativa o cuantitativa

AINES: antiinflamatorios no esteroideos; INR: international normalised ratio; TTR: tiempo en rango terapéutico.

Adaptado de Agewall et al⁸

La escala HAS-BLED fue validada en la *Euro Heart Survey in Atrial Fibrillation Cohort*²⁴. Este estudio incluyó pacientes anticoagulados, antiagregados o sin ningún tratamiento antitrombótico. La gravedad de la hemorragia se define en base a los criterios definidos por la *International Society of Thrombosis and Haemostasia* (ISTH)²⁵. Esta escala asigna un punto a cada uno de los principales factores de riesgo hemorrágico y predice el riesgo de padecer una hemorragia mayor (Tabla 8). Una puntuación ≥ 3 se considera de alto riesgo hemorrágico, 2 riesgo intermedio, y 0-1 bajo riesgo.

Tabla 8. Escala de riesgo hemorrágico HAS-BLED	
Hipertensión arterial (TAS > 160 mmHg)	1
Función hepática alterada	1
Función renal alterada (Cr > 2,6 mg/dl o 200 mmol/L, diálisis o trasplante)	1
Ictus previo	1
Historia de sangrado o predisposición (anemia, diátesis hemorrágica)	1
INR lábil (TRT < 60%)	1
Edad > 65 años	1
Fármacos (antiagregantes, AINES)	1
Consumo de alcohol (> 8 unidades a la semana)	1
Puntuación máxima	9

AINES: antiinflamatorios no esteroideos; Cr: creatinina, INR: international normalised ratio; TAS: tensión arterial sistólica; TRT: tiempo en rango terapéutico.

La escala ATRIA (*Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation*), utilizada para valorar el riesgo trombotico, también tiene su versión para la valoración del riesgo hemorrágico²⁶. Esta escala se elaboró a partir de pacientes anticoagulados con AVK, y considera de bajo riesgo una puntuación ≤ 3 , riesgo intermedio 5 y alto riesgo ≥ 5 (Tabla 9). Sin embargo, aunque es más sencilla que su versión para calcular el riesgo trombotico, esta escala tiene escaso poder predictivo a la hora de valorar un sangrado intracraneal.

Tabla 9. Escala de riesgo hemorrágico ATRIA	
Anemia (hombres Hb < 13 g/dl y mujeres Hb < 12 g/dl)	3
Función renal alterada (ClCr < 30 ml/min o diálisis)	3
Edad ≥ 75 años	2
Hemorragia previa	1
Hipertensión arterial	1
Puntuación máxima	10

Hb: hemoglobina. ClCr: aclaramiento de creatinina.

Una tercera escala, llamada ORBIT (*Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation*)²⁷, que incluyó pacientes con AVK y una minoría tratados con dabigatran (6,5 %), elaboró una sencilla escala de seis factores. Esta escala considera de alto riesgo una puntuación ≥ 3, riesgo intermedio 2, y bajo riesgo <2 (Tabla 10).

Tabla 10. Escala de riesgo hemorrágico ORBIT	
Edad ≥ 75 años	1
Anemia (hombres Hb < 13 g/dl y mujeres Hb < 12 g/dl)	2
Hemorragia previa	2
Función renal alterada (ClCr < 60 ml/min o diálisis)	1
Antiagregantes	1
Puntuación máxima	7

Hb: Hemoglobina. ClCr: aclaramiento de creatinina

La escala ABC también se ha validado para calcular el riesgo hemorrágico²⁸, sustituyendo el antecedente de ictus por el de hemorragia previa y el NT-proBNP por GDF-15 (*growth differentiation factor*) (Tabla 11), pero de momento no está implantada en la práctica habitual.

Tabla 11. Escala de riesgo hemorrágico ABC	
Edad	
GDF-15 (ng/L)	
Troponina (ng/L)	
Historia previa de hemorragia	
Puntuación máxima	30

GDF-15 (growth differentiation factor)

La capacidad predictiva de estas escalas en la discriminación de los eventos hemorrágicos fue similar y modesta (estadístico C en torno a 0.6 para las tres escalas)²⁹ por lo que la Sociedad Europea de Cardiología no se posiciona a favor de una u otra a la hora de evaluar en riesgo hemorrágico en la práctica clínica habitual.

Comparando las tres escalas, la escala HAS-BLED clasifica menos pacientes como bajo riesgo y actualmente es la que presenta un mayor poder predictivo de hemorragia intracraneal^{30,31}, además ha sido validada para predecir riesgo de sangrado con anticoagulantes orales directos. Es importante aclarar que una puntuación elevada en la escala HAS-BLED no debería ser contraindicación para iniciar la anticoagulación, sino que debe alertarnos e intentar corregir los factores de riesgo modificables.

1.4 MORTALIDAD

Múltiples estudios han demostrado que los pacientes con FA tienen un riesgo aumentado de muerte^{32,33,34}, siendo este riesgo mayor en mujeres (1,9 vs 1,5 en hombres), según objetivó el estudio Framingham³⁵. Otros estudios también observan que el riesgo de mortalidad de cualquier causa es mayor en mujeres que en hombres, concluyendo que el sexo femenino es un factor de riesgo independiente de mortalidad en pacientes con FA³⁶.

Son varios los factores que influyen en el aumento de la mortalidad en pacientes con FA (Tabla 12), como las comorbilidades que normalmente acompañan a estos

pacientes o las complicaciones derivadas de los tratamientos. A pesar de que se han hecho avances en el tratamiento de la arritmia en sí, como nuevos fármacos antiarrítmicos y técnicas de ablación, la anticoagulación sigue siendo el único método efectivo para reducir la mortalidad por FA³⁷.

Tabla 12. Factores de riesgo de mortalidad
Edad
Sexo femenino
Etnia africana y americana
Insuficiencia cardíaca y cardiopatía isquémica
FA permanente
Diabetes
Hipertensión
Tabaco
Obesidad
Síndrome de Apnea Obstructiva del Sueño
Sangrado previo
Insuficiencia renal

Aunque la anticoagulación oral con AVK supuso una reducción en la mortalidad hasta el 26% comparada con placebo⁹, lo cierto es que aún sigue siendo muy elevada. A pesar del alto riesgo de ictus asociado a la FA y el sangrado derivado del tratamiento anticoagulante, actualmente la mayoría de las muertes no están relacionadas con eventos trombóticos o hemorrágicos fatales, sino que obedecen a causas cardiovasculares como demostró un estudio realizado por Fauchier et al., donde la insuficiencia cardíaca fue la causa más frecuente de muerte, seguida de las infecciones y el cáncer³⁸.

1.5 ANTICOAGULANTES ORALES

Actualmente, los anticoagulantes orales que tienen indicación para la prevención del ictus isquémico en pacientes con FA son los AVK y los ACOD. En la [Figura 5](#) se detallan las dianas terapéuticas de cada uno de ellos.

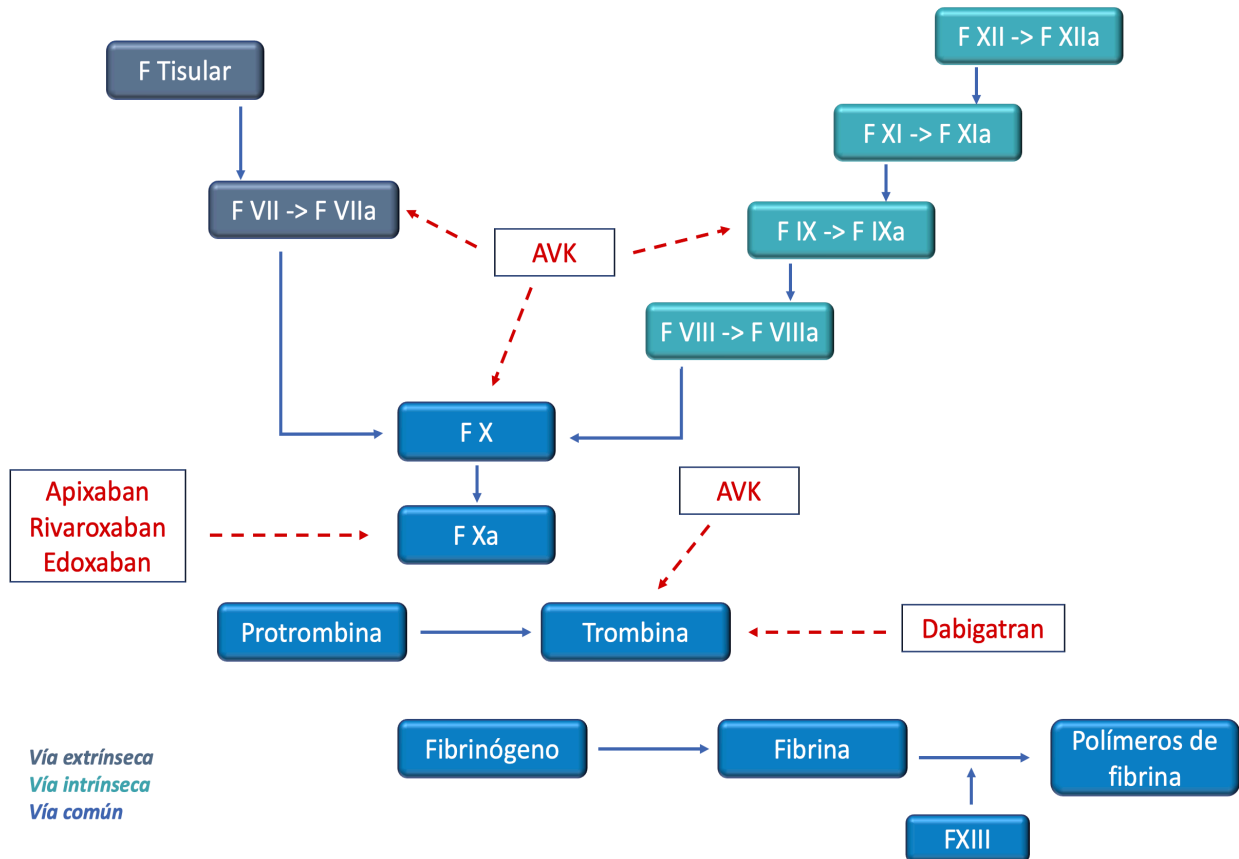


Figura 5. Cascada de la coagulación. Dianas terapéuticas de los distintos tipos de anticoagulantes orales

AVK: antagonistas de la vitamina K.

1.5.1 Antagonistas de la vitamina K

Los dicumarínicos o antagonistas de la vitamina K son los anticoagulantes más prescritos para la profilaxis del ictus isquémico en pacientes con FA. Estos fármacos han demostrado reducir el riesgo de ictus en más de un 60 % y la mortalidad en un 26 %⁹. En Europa los más usados son femprocumona, warfarina y acenocumarol, siendo este

último el más prescrito en España. Si bien es cierto que, desde la comercialización de los ACOD, estos fármacos están viendo reducida su prescripción.

La vitamina K es un micronutriente esencial que interviene como cofactor en la carboxilación de los residuos glutámicos de los factores II, VII, IX, X, proteínas C, S y Z, conocidos como factores dependientes de la vitamina K³⁹. Los AVK ejercen su efecto anticoagulante inhibiendo la VK 2,3-epóxido reductasa (VKOR) y ocasionan que los factores dependientes de ella tengan una función hemostática deficiente. Su efecto está sujeto a mucha variabilidad intra e interindividual, debido a sus múltiples interacciones con fármacos y alimentos, así como factores genéticos, edad, género y superficie corporal, lo que obliga a realizar controles frecuentes para asegurar el estrecho rango terapéutico. Se metabolizan a nivel hepático a través del sistema del citocromo P-450, lo que explica su gran cantidad de interacciones. Son eliminados como metabolitos inactivos por heces y orina. La principal ventaja con respecto a los ACOD es que no precisan ajuste en pacientes con disfunción renal. Sin embargo, sus múltiples interacciones y la propia idiosincrasia del paciente pueden llevar a que, en numerosas ocasiones, el paciente tome una dosis infraterapéutica, con el riesgo de sufrir eventos tromboembólicos, o una dosis supraterapéutica, con el consiguiente riesgo de sangrado.

Estos fármacos se controlan mediante el *International Normalised Ratio* (INR), que, en pacientes con FA, debe estar entre 2 y 3⁴⁰. El tiempo en rango terapéutico (TRT) estima el porcentaje de veces que el paciente está dentro de dicho rango, y es usado como indicador de control de la anticoagulación. Se considera que un paciente está bien anticoagulado si el TRT es mayor de 60%, siendo el máximo beneficio a partir del 70%⁴¹.

Actualmente, los AVK son los únicos fármacos cuya seguridad está demostrada en pacientes con FA y válvulas mecánicas o valvulopatía reumática, en los cuales los ACOD no están aprobados por ausencia de datos⁴².

1.5.2 Anticoagulantes orales de acción directa

Los ACOD actúan directamente inhibiendo un factor concreto de la coagulación. Actualmente hay comercializados cuatro fármacos: tres inhibidores del factor Xa

(rivaroxaban, apixaban y edoxaban) y un inhibidor de la trombina (dabigatran). En los ensayos clínicos, todos ellos han demostrado ser al menos tan eficaces como los AVK en la prevención del ictus en pacientes con FANV, con una menor tasa de sangrado intracraneal, lo que los ha hecho obtener una recomendación IA como primera alternativa terapéutica en la prevención del ictus en pacientes con FA.

Los ACOD están aprobados para su uso en pacientes con fibrilación auricular no valvular (FANV), entendiendo como tal la FA que aparece en ausencia de válvulas cardiacas mecánicas o estenosis mitral moderada o severa (usualmente de origen reumático). Recientemente, el término “no valvular” ha sido eliminado en las guías de la *European Society of Cardiology* (ESC) de 2016⁸ y se ha decidido sustituir por la enfermedad subyacente específica, que clasifica a los pacientes en EHRA (*Evaluated Heartvalves, Rheumatic or Artificial*) tipo 1, si tienen enfermedad valvular consistente en estenosis mitral moderada-severa de origen reumático o válvula mecánica, que necesiten tratamiento con AVK, y tipo 2, pacientes con enfermedad valvular incluyendo todas las estenosis e insuficiencias de válvula nativa, reparación de la válvula mitral, reemplazos biológicos e intervenciones valvulares transaórticas (TAVI), que necesiten tratamiento con AVK o ACOD⁴³. Sin embargo, esta nomenclatura no está profundamente arraigada y el término que se sigue usando es el de FA no valvular.

- **DABIGATRAN**

Dabigatran, es un inhibidor directo y reversible de la trombina. Se encuentra en forma de profármaco, el dabigatran etexilato que, tras su administración oral, a partir de las esterasas, se transforma en su metabolito activo, dabigatran. Fue el primer ACOD comercializado en 2008 en España. Tiene una baja biodisponibilidad oral, entre un 3 y un 7 % y la concentración máxima (C_{max}) se alcanza a las 2 h tras ingerir el fármaco. Se elimina principalmente de forma inalterada por la orina. Tiene un tiempo de vida media de 12-17 horas, que se alarga al doble en casos de insuficiencia renal grave.

El ensayo RE-LY⁴⁴ fue un estudio de no inferioridad que evaluó la efectividad de dabigatran en la prevención del ictus isquémico con respecto a warfarina en pacientes con FA. Los resultados de este estudio demostraron la no inferioridad de dabigatran 110

mg (1,53 % vs. 1,69 %, $p < 0,001$) y la superioridad de dabigatran 150 mg (1,11% vs. 1,69 %, $p < 0,001$) en la prevención del ictus comparado con warfarina. También se observó una menor tasa de sangrado con la dosis de 110 mg con respecto a warfarina (2,71 % vs 3,36 %, $p = 0,003$), siendo similar en el grupo de dabigatran 150 mg (3,11 % vs. 3,36 %, $p = 0,31$), pero con mayor tasa de sangrados digestivos (1,51 % vs. 1,02 %, $p < 0,001$). La tasa de hemorragia intracraneal fue menor con dabigatran 110 mg (0,12% vs. 0,38 %, $p < 0,001$) y con dabigatran 150 mg que con warfarina (0,10% vs. 0,38 %, $p < 0,001$). En el análisis de subgrupos se observó que los pacientes mayores de 75 años aleatorizados a la rama de 150 mg, sufrieron una tendencia a un mayor número de hemorragias extracraneales al compararlo con warfarina (5,10% vs. 4,37 %, $p = 0,07$), principalmente de origen digestivo⁴⁵.

- **RIVAROXABAN**

Rivaroxaban es el primer inhibidor competitivo y reversible del factor Xa comercializado. Su biodisponibilidad es alta y mejora con los alimentos (66 % vs 80 %). Alcanza su C_{max} a las 2-4 h de haber tomado el comprimido. Dos tercios del fármaco se metabolizan a nivel hepático por la CYP3A4 y la CYP2J2, lo cual hay que tener en cuenta a la hora de las interacciones. El resto se elimina vía renal sin modificar. Su vida media depende de la edad, siendo entre 5 y 9 h en jóvenes, y entre 11 y 13 h en mayores con función renal conservada.

El ensayo clínico que dio lugar a su aprobación, ROCKET AF⁴⁶, demostró que rivaroxaban confería un menor riesgo de hemorragia intracraneal con respecto a warfarina (0,5 % vs. 0,7 %, $p = 0,02$), manteniendo la efectividad en cuanto a la prevención del ictus en pacientes con FA (2,1 % vs. 2,4 % $p < 0,001$ para no inferioridad). Las tasas de sangrado mayor fueron similares en ambos grupos (14,9% vs 14,5 % $p = 0,44$), con la excepción de la localización gastrointestinal, que fue mayor en el grupo de rivaroxaban (3,2 % vs. 2,2 %, $p < 0,001$). En el análisis por subgrupos de edad (< 75 años o ≥ 75 años), la eficacia se mantenía en la población anciana, pero al analizar según función renal (aclaramiento de creatinina > 80, 50-80 o < 50 ml/min), el efecto solo se mantenía para insuficiencia renal leve.

- **APIXABAN**

Apixaban es otro inhibidor competitivo y reversible del factor Xa. Su biodisponibilidad oral es del 50% y alcanza la C_{max} a las 3-4 h después de tomar el fármaco. Se metaboliza a nivel hepático en su mayoría por la CYP3A4 y un 27% se elimina vía renal. Tiene una vida media de 8-12 h.

En el ensayo ARISTOTELE⁴⁷, un ensayo de no inferioridad que evaluó la efectividad de apixaban comparado con warfarina en la prevención del ictus isquémico en población con FA, no sólo se confirmó la no inferioridad de apixaban con respecto a warfarina (1,27 % vs. 1,60 %, $p < 0,001$), sino que se vio que apixaban fue superior a warfarina en este sentido, sin hacer distinción entre la dosis ($p=0,01$ para superioridad). En cuanto a los sangrados, se obtuvo una menor tasa de sangrado mayor (2,13 % vs. 3,09 %, $p < 0,001$) y una menor tasa de sangrado intracraneal con apixaban que con warfarina (0,24 % vs. 0,47 %, $p < 0,001$). En el análisis por subgrupos, este beneficio se mantenía en la población anciana (≥ 75 años) y con insuficiencia renal leve. Además, se observó una reducción de la mortalidad de cualquier causa del 3,94% con warfarina a 3,52% con apixaban ($p=0,047$).

- **EDOXABAN**

Edoxaban, el último ACOD comercializado, también es un inhibidor competitivo y reversible del factor Xa. Tiene una biodisponibilidad del 62 % y alcanza la C_{max} a las 1-2 h tras su toma. Tiene distintas vías de metabolización, interviniendo la CYP3A4 en una proporción inferior al 10%. Se elimina un 50% por vía renal y un 50% vía biliar. Su vida media es de 10-14 h.

El ensayo ENGAGE⁴⁸ fue el que dio lugar a su aprobación. Comparó edoxaban con warfarina en la prevención del ictus en pacientes con FA. La dosis de 60 mg de edoxaban mostró una menor tasa de ictus que warfarina (1,50 % vs. 1,18%, $p < 0,001$ para no inferioridad), mientras que la dosis de 30 mg mostró una tasa de 1,61 % vs. 1,18%, ($p=0,005$ para no inferioridad). Ambas dosis de edoxaban mostraron una disminución en la tasa de sangrado intracraneal: 0,39 % vs. 0,85%, $p < 0,001$, para edoxaban 60 mg y 0,26 % vs. 0,85 $p < 0,001$, para edoxaban 30 mg. La tasa de sangrado mayor también fue

menor para ambas dosis: 2,25 % vs. 3,43 %, $p < 0,001$ para la dosis de 60 mg y 1,61% vs. 3,43 %, $p < 0,001$ para la dosis de 30 mg, sin embargo, se vio un mayor sangrado de origen gastrointestinal con la dosis de 60 mg con respecto a warfarina (1,52 % vs. 1,23 %, $p = 0,03$). En cuanto a la mortalidad, edoxaban mostró una disminución de la mortalidad de causa cardiovascular con ambas dosis con respecto a warfarina: 2,74 % vs. 3,17 %, $p = 0,013$ para la dosis de 60 mg y 2,72 % vs. 3,17 %, $p = 0,008$ para la dosis de 30 mg.

Resumiendo, dabigatran 110 mg, apixaban y rivaroxaban se han asociado a un menor riesgo de sangrado mayor, mientras que dabigatran 150 mg, edoxaban 60 mg y rivaroxaban han mostrado mayores tasas de sangrado de origen gastrointestinal. Todos ellos tuvieron menores tasas de hemorragia intracraneal. En los ensayos clínicos, apixaban ha demostrado disminuir la mortalidad de cualquier causa, y edoxaban se asoció con una disminución de la muerte de causa cardiovascular. Estos datos se resumen en la [Tabla 13](#).

Estas razones han llevado a la mayoría de las guías de práctica clínica internacionales recientes a posicionarse claramente a favor de los ACOD como primera opción en la prevención tromboembólica de los pacientes en FA. Sin embargo, en nuestro país, dentro del Sistema Nacional de Salud, la financiación de estos fármacos va condicionada por la adherencia al Informe de Posicionamiento Terapéutico del Ministerio de Sanidad, y sus modificaciones por las Comunidades Autónomas.

Tabla 13. Hazard ratio de los ensayos clínicos sobre eficacia y seguridad de los ACOD frente a Warfarina en la prevención del ictus y embolia sistémica en pacientes con FANV

	RE-LY⁴⁴ Dabigatran 110 mg	RE-LY⁴⁴ Dabigatran 150 mg	ROCKET⁴⁶ Rivaroxaban 15/20 mg	ARISTOTELE⁴⁷ Apixaban 2,5/5 mg	ENGAGE⁴⁸ Edoxaban 30 mg	ENGAGE⁴⁸ Edoxaban 60 mg
Ictus/ Embolismo	0.91 (0.74–1.11)	0.66 (0.53–0.82)	0.88 (0.75–1.03)	0.79 (0.66–0.95)	1.07 (0.87–1.31)	0.79 (0.63–0.99)
Sangrado intracraneal	0.31 (0.20–0.47)	0.40 (0.27–0.60)	0.67 (0.47–0.93)	0.42 (0.30–0.58)	0.30 (0.21–0.43)	0.47 (0.34–0.63)
Sangrado mayor	0.80 (0.69–0.93)	0.93 (0.81–1.07)	1.04 (0.90–1.20)	0.69 (0.60–0.80)	0.47 (0.41–0.55)	0.80 (0.71–0.91)
Sangrado digestivo	1.10 (0.86–1.41)	1.50 (1.19–1.89)	1.42 (1.22–1.66)	0.89 (0.70–1.15)	0.67 (0.53–0.83)	1.23 (1.02–1.50)
Mortalidad	0.91 (0.80–1.03)	0.88 (0.77–1.00)	0.85 (0.70–1.02)	0.89 (0.80–0.99)	0.87 (0.79–0.96)	0.92 (0.83–1.01)

Adaptado de Farmakis D et al⁴⁹

1.6 Estudios en vida real

A menudo, surgen dudas sobre el manejo de estos fármacos en la práctica clínica diaria, como la dosis óptima, la administración concomitante con antiagregantes o su uso en poblaciones específicas de pacientes con fibrilación auricular. Debemos revisar los datos de su uso en el mundo real para complementar los datos clínicos obtenidos en los ensayos clínicos.

Un metaanálisis publicado por Ruff et al.⁵⁰ sobre los estudios pivotaes de estos fármacos demuestran que los ACOD redujeron significativamente las tasas de embolia sistémica en un 19% respecto a warfarina y la mortalidad un 10 %. La hemorragia intracraneal se vio reducida a la mitad, mientras que el sangrado de origen gastrointestinal fue más frecuente. Sin embargo, hay numerosos registros en vida real publicados durante los últimos años que no contrastan completamente estos resultados, como el registro danés de más de 60.000 pacientes publicado por Larsen et al⁵¹ que comparaba apixaban, dabigatran y rivaroxaban con warfarina, y soló encontraba disminución de la hemorragia intracraneal estadísticamente significativa para rivaroxaban y dabigatran.

Otro estudio prospectivo de Vinogradova et al⁵² que incluyó también pacientes con apixaban, dabigatran y rivaroxaban, observó un incremento de la mortalidad de cualquier causa en pacientes tomando rivaroxaban y dosis reducidas de apixaban, con respecto a warfarina, al contrario que el estudio de Larsen, donde apixaban y dabigatran redujeron la mortalidad.

Es importante recalcar que el principal AVK usado en España no es warfarina, sino acenocumarol, que tiene diferencias farmacodinámicas notables con respecto a warfarina, por lo que surgen dudas sobre si se pueden extrapolar los datos de los ensayos clínicos, que utilizaron warfarina como grupo control, a la población española. En este sentido, el estudio FANTASIA⁵³, que analizaba los ACOD en una cohorte española con FA con un seguimiento de 32.4 meses, demostró una menor incidencia de todos los eventos mayores (ictus isquémico, sangrado mayor y muerte de cualquier causa) en pacientes en tratamiento con ACOD con respecto a pacientes anticoagulados

con AVK (principalmente acenocumarol). Otro registro español, el estudio prospectivo de Cerdá et al.⁵⁴, que realizaba comparaciones indirectas entre los cuatro ACOD, observó que los pacientes que tomaban dabigatran, eran más jóvenes, tenían una mejor función renal, y menor puntuación en la escala CHA₂DS₂-VASc, mientras que los pacientes a los que se les prescribía apixaban tenían peor perfil clínico, con peor función renal y mayor puntuación en la escala CHA₂DS₂-VASc, lo cual es importante de cara a interpretar los resultados.

En población asiática, estudios han demostrado un excelente perfil de seguridad de los ACOD en pacientes con FA, con menores tasas de eventos tromboembólicos, hemorrágicos y mortalidad de cualquier causa con respecto a warfarina^{55,56}.

Los ensayos clínicos, por tanto, no siempre predicen fielmente los resultados de la práctica clínica, y más si tenemos en cuenta subgrupos de pacientes que no estuvieron ampliamente representados en los ensayos clínicos, como los pacientes de edad más avanzada, los pacientes con peso extremo, o los pacientes con deterioro de función renal, de los cuales hay pocos estudios publicados en vida real.

1.7. POBLACIONES ESPECIALES

1.7.1. Pacientes de edad avanzada

La edad avanzada es un factor de riesgo para padecer FA y tromboembolismo venoso⁵⁷. Como hemos dicho, la prevalencia de FA va aumentando con la edad, por lo que la mayoría de la población anticoagulada por esta enfermedad va a ser anciana. En la población ≥ 75 años la prevalencia de FA llega al 10 %⁵⁸ (Figura 6) y, sin embargo, a pesar de ser la población mayoritaria, la evidencia del uso de los ACOD en este subgrupo no está clara, especialmente en lo que respecta al riesgo de sangrado, debido al mayor número de comorbilidades asociadas y a la polimedicación concomitante. Y es el riesgo de sangrado precisamente la principal limitación del uso de estos fármacos en la población anciana. En los ensayos pivotaes, los pacientes mayores de 80 años estuvieron infrarrepresentados.

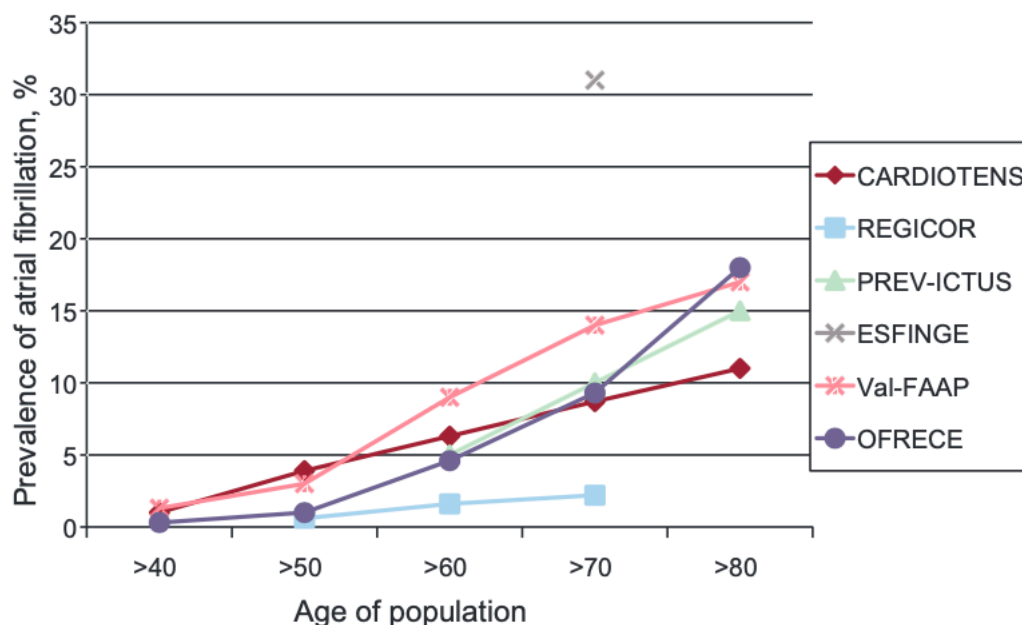


Figura 6. Prevalencia de fibrilación auricular por edad⁵⁸

Varios metaanálisis^{59,60,61} que comparan cada uno de los ACOD con AVK en la población de edad mayor o igual a 75 años, reproducen los resultados de los ensayos clínicos en cuanto a la prevención del ictus isquémico, concluyendo que estos son al menos igual de efectivos que los AVK. En cuanto a los sangrados, apixaban parece ser el fármaco que menos sangrados mayores produce en esta población.

Un subanálisis del ensayo ENGAGE-AF TIMI 48⁶² que analizaba el impacto de la edad en los eventos (< 65 años, 65-74 años y \geq 75 años) observó que a medida que los pacientes envejecían, tenían más riesgo de sufrir ictus y hemorragia. Tras ajustar por fármaco, se vio que este incremento del riesgo de sangrado mayor y de hemorragia intracraneal, era menor en pacientes en tratamiento con edoxaban que en los que tomaban warfarina.

Esta población es especialmente susceptible de complicaciones, además de por el riesgo inherente de la edad, por el riesgo de que les sea prescrita una dosis inadecuada. A menudo estos pacientes reciben una dosis menor de lo que les corresponde por miedo al sangrado, lo cual se puede asociar a un aumento de mortalidad y morbilidad⁶³. Pero también están a riesgo de recibir una dosis mayor a la que les corresponde si las revisiones no acontecen con la frecuencia recomendada. Como vemos en la [Tabla 17](#),

dabigatran y apixaban tienen en cuenta la edad para disminuir la dosis. Además, los cuatro ACOD se ajustan en función del aclaramiento renal. Por tanto, dado que la población va envejeciendo y que la función renal va empeorando progresivamente con la edad, se recomienda un control estrecho de aquellos pacientes que estén cerca del punto de corte para ajustar cada fármaco, y revisar la medicación concomitante con regularidad.

1.7.2. Pacientes con insuficiencia renal

Según las guías KDIGO⁶⁴ se considera enfermedad renal crónica un filtrado glomerular inferior a 60 ml/min/1.73m² durante un periodo igual o superior a 3 meses o la presencia de una lesión renal demostrada por biopsia renal o indirectamente, por la presencia de albuminuria, proteinuria, alteraciones en el sedimento urinario o técnicas de imagen, independientemente del filtrado glomerular. La insuficiencia renal ha demostrado ser factor independiente para el riesgo de ictus⁶⁵ además de asociarse también con un riesgo incrementado de sangrado⁶⁶.

En los ensayos pivotaes se excluyeron los pacientes con ClCr < 30 ml/min, salvo para apixaban, donde se incluyeron pacientes con un aclaramiento de hasta 25 ml/min. Dada la ausencia de datos, ningún ACOD recomienda en su ficha técnica la administración a pacientes con insuficiencia renal en estadio terminal (ClCr < 15 ml/min o diálisis). Dabigatran, dada su mayor excreción renal, está contraindicado en pacientes con ClCr < 30 ml/min. El único ACOD que ha mostrado seguridad en pacientes en hemodiálisis es apixaban, tal como demostró un estudio estadounidense que comparaba apixaban frente a warfarina en pacientes con insuficiencia renal terminal⁶⁶. Para pacientes en hemodiálisis con dabigatran o rivaroxaban, se ha visto un mayor riesgo de sangrado y muerte comparado con warfarina^{68,69}.

Hay que tener en cuenta la función renal de los pacientes en tratamiento con estos fármacos, ya que cuanto peor aclaramiento renal, el tiempo en eliminarse del organismo es mayor, lo cual es importante de cara a su suspensión previa a una cirugía programada o necesidad de reversión en caso de hemorragia o cirugía urgente. En la [Tabla 14](#) se muestra la vida media según el aclaramiento renal de cada fármaco.

Tabla 14. Semivida de los ACOD en función del aclaramiento renal ⁷⁰				
ClCr	DABIGATRAN	RIVAROXABAN	APIXABAN	EDOXABAN
≥ 80 ml/min	12-17 h	5-9 h (jóvenes) 11-13 h (mayores)	8-12 h	10-14h
50 - 79 ml/min	17 h	8,6 h	14,6 h	8,6 h
30 - 49 ml/min	19 h	9,4 h	17,6 h	9,4 h
< 30 ml/min	28 h	16,9 h	17,3 h	16,9 h

ClCr: aclaramiento de creatinina

Todos los ACOD tienen en cuenta el aclaramiento renal para ajustar la dosis, lo cual es el principal inconveniente con respecto a warfarina, que no precisa ajuste de dosis en insuficiencia renal. Sin embargo, se ha visto que los ACOD, especialmente dabigatran, se asocian con menos riesgo de eventos adversos renales, retrasando el deterioro de la función renal con respecto a warfarina^{71,72}. En la [Figura 7](#) se muestra el aclaramiento renal de cada ACOD.

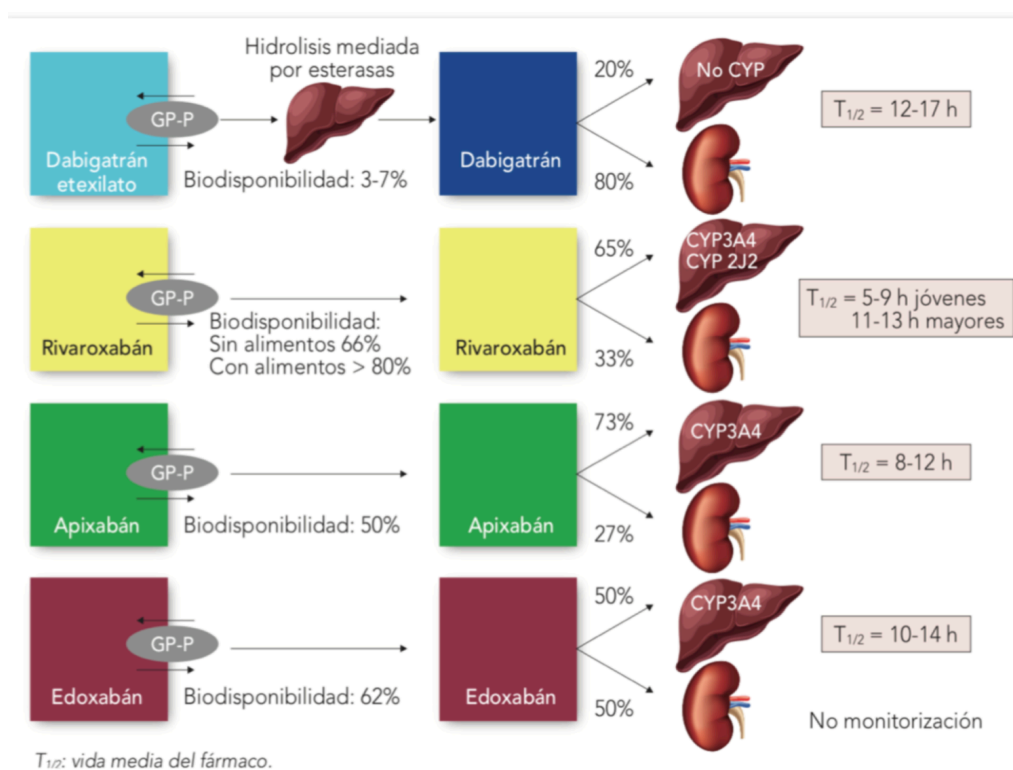


Figura 7. Excreción renal y vida media de cada ACOD (%)³⁹.

No hay consenso entre las distintas sociedades a la hora de recomendar un anticoagulante oral u otro en enfermedad renal crónica. Las guías americanas (*American Heart Association/American College of Cardiology/Heart Rhythm Society*)⁷³ recomiendan indistintamente warfarina (recomendación IA) o ACOD (recomendación IB) en todos los grados de insuficiencia renal salvo para enfermedad renal grado IV (ClCr 15- 29 ml/min) que se posicionan a favor de warfarina; la *Canadian Cardiovascular Society*⁷⁴ recomienda ACOD en enfermedad renal grado III o menor (ClCr > 30 ml/min) y warfarina en enfermedad renal grado IV, y la *European Society of Cardiology*¹ recomienda ACOD en enfermedad renal grado III o menor y no hace recomendaciones específicas para enfermedad renal severa⁷⁵.

1.7.3. Pacientes con obesidad mórbida

La obesidad es un factor de riesgo conocido para desarrollar tromboembolismo venoso y enfermedad arterial, por lo que es de vital importancia asegurar una correcta anticoagulación de estos pacientes⁷⁶. Desde 1975, la obesidad se ha casi triplicado en todo el mundo. En 2016, la Organización mundial de la salud estimó que más de 1900 millones de adultos de edad mayor o igual 18 años tenían sobrepeso, de los cuales, más de 650 millones eran obesos. La mayoría de la población mundial vive en países donde el sobrepeso y la obesidad se cobran más vidas de personas que la insuficiencia ponderal. Los pronósticos sugieren que si las tendencias actuales continúan, en 2030 el 58% de la población adulta tendrá sobrepeso u obesidad⁷⁷.

El estudio ENPE⁷⁸ reveló que la prevalencia de obesidad en España entre 2014 y 2015 era 21,6 %, representando los pacientes con obesidad grado \geq III el 1,6%, con una distribución desigual entre comunidades autónomas, siendo la Región de Murcia una de las comunidades con mayor porcentaje de población obesa. Además, este estudio concluyó que la obesidad aumenta con la edad que, junto con las demás comorbilidades de la población anciana, hace a esta población especialmente susceptible. En la [Tabla 15](#) se muestran los distintos grados de obesidad.

Tabla 15. Grados de obesidad	
Grado	IMC
I (moderada)	30 - 34.9
II (grave)	35 - 39.9
III (mórbida)	40 - 49.9
IV (extrema)	≥ 50

SEEDO (Sociedad Española para el Estudio De La Obesidad)⁷⁹.

En los ensayos clínicos, la población obesa estaba poco representada. Además, los estudios farmacodinámicos y farmacocinéticos de los ACOD en cuanto a seguridad y eficacia en este tipo de pacientes son escasos (Tabla 16). Los estudios disponibles revelan una menor concentración del fármaco en pacientes con obesidad⁸⁰ ya que tienen un mayor volumen de distribución, además de un aclaramiento aumentado del fármaco⁷⁶, lo cual se podría traducir, teóricamente, en una mayor tasa de ictus y eventos tromboembólicos.

Tabla 16. Estudios en población con obesidad mórbida				
	Vol. distribución ^a	Unión a proteínas ^b	Estudios PK/PD	Estudios clínicos
APIXABAN	21	87	Upreti VV et al. ⁸¹ Fietz C et al. ⁸² Piran S et al. ⁸⁰	Piran S et al. ⁸⁰ Kido K et al. ⁸³
DABIGATRAN	60-70	35	Piran S et al. ⁸⁰	Piran S et al. ⁸⁰ Kido K et al. ⁸³
EDOXABAN	107	55	-	-
RIVAROXABAN	50	94	Piran S et al. ⁸⁰ Arachchillage D et al. ⁸⁴ Kubitza D et al. ⁸⁵	Piran S et al. ⁸⁰ Arachchillage D et al. ⁸⁴ Kido K et al. ⁸³ Friedman RJ et al. ⁸⁶

^a Volumen de distribución (L). ^b Unión a proteínas (%). PK/PD: farmacocinética/farmacodinámica.

Adaptado de Stephan Moll et al.⁸⁷

En base a esto, la ISTH recomienda no usar estos fármacos en pacientes con IMC ≥ 40 kg/m² o con peso ≥ 120 kg. En caso de usarlos, se aconseja verificar los niveles (anti-Xa para apixaban, rivaroxaban y edoxaban y tiempo de ecarina o tiempo de trombina diluida para dabigatran) y si están por debajo del rango terapéutico, se recomienda cambiar a AVK⁸⁸. A pesar de estas recomendaciones, lo cierto es que estos fármacos son usados con frecuencia en la práctica diaria, independientemente del peso.

Los estudios retrospectivos publicados sobre la seguridad y eficacia de los ACOD en la población con obesidad mórbida en vida real, concluyen que apixaban y rivaroxaban son seguros en esta población, sin encontrar una mayor tasa de ictus ni hemorragia mayor^{83,89}. Sin embargo, dabigatran tiene un perfil farmacocinético diferente a los inhibidores del factor X, objetivando una mayor tasa de ictus en la población obesa⁸³. No se disponen de estudios con edoxaban en población obesa por el momento.

1.8. DOSIFICACIÓN

Ya hemos mencionado que cada ACOD dispone de dos presentaciones para la indicación de prevención del ictus en FA – la dosis estándar y la dosis ajustada – que varían según las indicaciones específicas para cada tipo de ACOD aprobadas por la Agencia Europea del Medicamento. Como vemos en la [Tabla 17](#), todos ellos tienen en cuenta la función renal, para apixaban y edoxaban se valora el bajo peso, mientras que la edad es un factor a considerar para dabigatran y apixaban.

Así, la prescripción no es estática, sino que debe ajustarse en función de los acontecimientos. Desviaciones en las dosis recomendadas han sido publicadas en pacientes con FA. Como ya se ha explicado anteriormente, la población anciana es la más susceptible de recibir una dosis inadecuada, principalmente por defecto, por miedo al sangrado en este rango de edad, pero también por exceso, si no se hace un control con cierta frecuencia de estos fármacos.

El estudio SAGE-AF⁹⁰ analizó la frecuencia de dosis inadecuadas en pacientes mayores de 65 años, encontrando un 23% de dosis incorrecta, de los cuales el 78 %

estaban infradosificados. Al analizar los registros europeos, encontramos que el 33% de los pacientes están recibiendo una dosis inadecuada, comparado con el 17 % en Estados Unidos⁹¹, predominando en ambos la infradosificación.

Tabla 17. Criterios de ajuste de dosis según ficha técnica	
Fármaco	Criterios de ajuste
Dabigatran	<ul style="list-style-type: none"> • Edad \geq 80 años • Tratamiento con Verapamilo Considerar en: <ul style="list-style-type: none"> • ClCr 30-49 ml/min • Edad 75-79 años • Riesgo hemorrágico alto (peso < 50 kg, antiagregantes, AINEs, etc, esofagitis)
Rivaroxaban	<ul style="list-style-type: none"> • ClCr < 50 ml/min
Apixaban	<ul style="list-style-type: none"> • ClCr < 30 ml/min o 2 de 3: <ul style="list-style-type: none"> • Peso \leq 60 kg • Edad \geq 80 años • Cr \geq 1,5 mg/dl (133 micromol/l)
Edoxaban	1 de los siguientes: <ul style="list-style-type: none"> • Peso \leq 60 kg • ClCr \leq 50 ml/min • Tratamiento con inhibidores de P-gp: ciclosporina, dronedarona, eritromicina, ketoconazol

AINEs: antiinflamatorios no esteroideos, ClCr: aclaramiento de creatinina, P-gp: glicoproteína P.

La importancia de la incorrecta dosificación radica en su posible asociación con eventos tromboticos o hemorrágicos. Los estudios publicados ofrecen resultados contradictorios, mientras que algunas publicaciones sugieren que estas dosis inadecuadas podrían asociarse a un aumento de la hemorragia intracraneal en pacientes

sobredosificados⁹², o a un aumento de eventos tromboembólicos en los pacientes infradosificados⁹³, otros estudios no encuentran diferencias para ninguno de los dos subgrupos⁹⁴. En la población asiática, por ejemplo, el registro japonés SAKURA⁹⁵ mostraba una mayor tasa de hemorragia intracraneal en pacientes sobredosificados, pero, paradójicamente, también una mayor tasa de eventos tromboembólicos en este subgrupo; en el grupo infradosificado no encontraba diferencias en cuanto al ictus isquémico con respecto a los bien dosificados.

2. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

La FA es la arritmia cardiaca más frecuente y la principal indicación de anticoagulación oral. Cada vez son más los pacientes que reciben ACOD en lugar de AVK para la prevención del ictus en este contexto. Los ensayos clínicos que dieron lugar a la aprobación de los cuatro ACOD disponibles, demostraron su eficacia en cuanto a la prevención del ictus, con una menor tasa de hemorragia intracraneal que warfarina. Los registros en vida real publicados, avalan, en general, estos resultados. Sin embargo, hay poblaciones que estuvieron minoritariamente representadas en los ensayos clínicos, como la población anciana mayor de 80 años, la población con obesidad mórbida o la población con deterioro de la función renal, y posteriormente no se han publicado muchos registros en vida real que estudien estas subpoblaciones. Por todo ello, surge la necesidad de estudiar la seguridad y la efectividad de los ACOD en estas poblaciones en la práctica clínica, ya que atendemos a un gran número de pacientes con insuficiencia renal y ancianos, sobre todo, pero también a un porcentaje no despreciable de pacientes obesos.

Por otro lado, en ocasiones, el médico prescriptor se decanta más por el perfil clínico del paciente a la hora de ajustar el fármaco, que por recomendaciones de las fichas técnicas, sin saber si dar una dosis superior a la que le corresponde aumentará el riesgo hemorrágico, o si una dosis subóptima hará que los fármacos pierdan eficacia en su objetivo principal, la prevención del ictus. Dado que no hay apenas estudios que analicen si la incorrecta dosificación influye en la seguridad y efectividad de los ACOD, vemos necesario analizar este aspecto en nuestra cohorte.

Es importante recalcar que este es un registro en vida real no avalado por la industria farmacéutica, en el que no hay conflictos de intereses de ningún tipo por parte de los investigadores.

3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

3.1 HIPÓTESIS

3.1.1 Hipótesis principales:

1. La efectividad y seguridad de los ACOD se mantiene en los pacientes ancianos mayores de 80 años con FANV.
2. La efectividad y seguridad de los ACOD se mantiene en la población con FANV e insuficiencia renal crónica.
3. Los ACOD mantienen la misma efectividad y seguridad en pacientes con FANV y obesidad mórbida.

3.1.2 Hipótesis secundarias:

1. Los pacientes infradosificados tienen más riesgo de ictus isquémico.
2. Los pacientes sobredosificados tienen más riesgo de eventos hemorrágicos.

3.2 OBJETIVOS

3.2.1 Objetivo principal:

- Describir las características clínicas, las complicaciones tromboembólicas, hemorrágicas y la mortalidad en los pacientes con FANV que inician tratamiento con ACOD, en tres subpoblaciones:
 1. Pacientes con edad ≥ 80 años.
 2. Pacientes con aclaramiento renal < 50 ml/min.
 3. Pacientes con peso ≥ 120 kg o IMC ≥ 40 .
- Analizar factores predictores de eventos clínicos (muerte, ictus isquémico y hemorragia mayor) en cada una de estas subpoblaciones.

3.2.2 Objetivos secundarios:

- Analizar la adecuada/inadecuada dosificación de los ACOD en base a sus respectivas fichas técnicas en la población general y su correlación con los eventos tromboembólicos, hemorrágicos y mortalidad.
- Analizar los factores predictores de una incorrecta dosificación.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1 DISEÑO Y POBLACIÓN DE ESTUDIO

Estudio analítico observacional multicéntrico, de cohorte retrospectivo, en el cual se incluyeron consecutivamente todos los pacientes con FA a los que se les prescribió un ACOD por primera vez durante el periodo del 1 de enero de 2013 al 31 diciembre de 2016. Estos pacientes podían venir de la toma previa de AVK o tomar el ACOD de novo. Las áreas de salud incluidas fueron las del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca de Murcia (HCUVA), Hospital Comarcal del Noroeste de Murcia (HCN) y Hospital de la Vega Baja de Orihuela (HBV). La principal aportación de pacientes fue del HCUVA y HVB, ya que el HCN sólo incluyó pacientes a los que se les prescribió un ACOD durante el año 2013. Los criterios de inclusión y exclusión se exponen a continuación:

- **Criterios de inclusión**

- Pacientes diagnosticados de FANV que inician tratamiento con ACOD por primera vez.

Dentro de esta población, se estudiaron por separado tres subgrupos de pacientes:

1. Pacientes diagnosticados de FANV que inician tratamiento con ACOD por primera vez de edad superior o igual a 80 años.
2. Pacientes diagnosticados de FANV que inician tratamiento con ACOD por primera vez con aclaramiento de creatinina inferior a 50 ml/min.
3. Pacientes diagnosticados de FANV que inician tratamiento con ACOD por primera vez con IMC ≥ 40 kg/m² y/o peso ≥ 120 kg

- **Criterios de exclusión**

- Anticoagulación concomitante por otra causa distinta a FA.
- Indicación de anticoagulación con el objetivo de cardioversión eléctrica o farmacológica en pacientes sin indicación de anticoagulación oral a largo plazo.
- Miocardiopatía hipertrófica.
- Estenosis mitral moderada o severa de origen reumático.
- Portadores de prótesis valvular mecánica.

- Pacientes en los que la recogida de datos o el seguimiento no hayan sido posibles.

4.2 MUESTRA

Dado el diseño retrospectivo del estudio, el tamaño de la muestra estuvo condicionado por el número de pacientes que cumplieron los criterios de inclusión y no fueron excluidos durante el periodo de recogida de datos. El tamaño muestral no fue calculado previamente mediante métodos estadísticos ya que se incluyeron todos los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión durante el periodo de registro.

Los pacientes se seleccionaron mediante la receta electrónica, a través del sistema de prestación farmacéutica del Servicio Murciano de Salud y la Agencia Valenciana de Salud que contiene información de todas las recetas médicas de las áreas de salud incluidas en el estudio.

4.3 INSTRUMENTOS PARA LA RECOGIDA DE DATOS

La información fue recogida a través la historia clínica electrónica, mediante los siguientes programas informáticos:

- Abucasis® y Orion®: Programas para la gestión sanitaria de la Agencia Valenciana de Salud, que recogen la información de atención primaria y hospitalaria, respectivamente.
- Ágora Plus® y Selene ®: Programas para la gestión sanitaria del Servicio Murciano de Salud, que integran la información de atención primaria y hospitalaria, respectivamente.
- Blue®: Programa para la gestión y control del Banco de Sangre del HVB.
- Delphin®: Programa para la gestión y control del Banco de Sangre del HCUVA.

Para la recogida de datos se diseñó un formulario con las variables del estudio precodificadas, que se extrajeron de las historias clínicas a través de los programas

informáticos de cada centro. Este formulario no incluía los nombres ni las iniciales de los pacientes, manteniendo en todo momento el anonimato.

4.4 CONTROLES DE CALIDAD

Los datos obtenidos de las historias clínicas se registraron en un cuaderno de recogida de datos diseñado para este fin, que contenía precodificadas las variables del estudio. Para minimizar los errores que pudieran ocurrir durante la recogida de datos, se tomaron las siguientes medidas:

- Semanas antes del inicio, se formó al personal responsable de la recogida de datos.
- Durante el proceso de recogida, se revisaron y corrigieron los errores o incongruencias de cada uno de los cuadernos.
- Durante el análisis de datos, se controló la información mediante cuatro pasos: introducción de los datos en el ordenador, depuración de los datos, transformación de los datos y análisis exploratorio o análisis preliminar de los datos.

4.5 VARIABLES

- **Variables clínicas y sociodemográficas**
 - **Fecha de nacimiento:** Variable tipo fecha (dd-mm-aa).
 - **Edad:** variable cuantitativa continua, expresada en años.
 - **Edad \geq 80 años:** variable cualitativa dicotómica (si/no).
 - **Edad 65-74, 75-84, \geq 85:** variable cualitativa ordinal.
 - **Raza:** variable cualitativa dicotómica (afroamericana/resto).
 - **Sexo:** variable cualitativa dicotómica (femenino/masculino).
 - **Peso:** variable cuantitativa continua, expresada en kilogramos.
 - **Talla:** variable cuantitativa continua, expresada en centímetros.

- **Índice de masa corporal:** variable cuantitativa continua, expresada en Kg/m².
 - **IMC 30-34,9, 35-39,9, ≥ 40:** variable cualitativa ordinal.
 - **Número de historia clínica:** Número automático asignado por el programa informático de admisión del hospital. Variable cuantitativa discreta.
 - **Fecha de prescripción del ACOD:** Variable tipo fecha (dd-mm-aa).
 - **Hospital:** variable cualitativa politómica (Vega Baja, Noroeste, Arrixaca).
 - **Especialidad del médico prescriptor de ACOD:** Variable cualitativa politómica (cardiología, médico atención primaria, urgencias, medicina interna, neurología, hematología, otros).
- **Comorbilidades**
 - **Hipertensión arterial:** variable cualitativa dicotómica (si/no), definida como tensión arterial sistólica (TAS) superior a 140 mmHg y/o TA diastólica (TAD) superior a 90 mmHg en al menos dos ocasiones o tratamiento actual con antihipertensivos, o antecedente de HTA reflejado en la historia clínica¹⁶.
 - **Diabetes mellitus:** variable cualitativa dicotómica (si/no), definida como glucosa en ayunas superior a 126 mg/dL o tratamiento con antidiabéticos orales o insulina, o antecedentes de DM en la historia clínica¹⁶.
 - **Tipo de fibrilación auricular:** variable cualitativa dicotómica (paroxística/permanente). Se tomó como paroxística aquella que dura menos de 7 días con reversión espontánea y permanente aquella que dura más de 7 días o necesita cardioversión para su finalización.
 - **Obesidad mórbida:** variable cualitativa dicotómica (si/no). Se consideró obesidad mórbida si IMC ≥ 40 y/o peso ≥ 120 kg.
 - **Tabaquismo:** variable cualitativa politómica (fumador activo, exfumador desde hace más de 2 años, no fumador). La variable fue definida como consumo actual o previo de tabaco, según se encontraba recogido en la historia clínica.

- **Abuso de alcohol:** variable cualitativa dicotómica (si/no), definida como consumo de más de 8 unidades/semana o antecedentes de esta entidad en la historia clínica²⁴.
- **Cardiopatía isquémica:** variable cualitativa dicotómica (si/ no), definida como diagnóstico previo de infarto de miocardio, angina de pecho, intervencionismo coronario percutáneo o cirugía de bypass coronario¹⁶.
- **Ictus isquémico y/o accidente isquémico transitorio previo:** variable cualitativa dicotómica (si/no). Ictus isquémico fue definido como signos o síntomas de disfunción neurológica secundarios a un infarto en el sistema nervioso central y AIT fue definido como signos o síntomas que duran menos de 24 horas sin evidencia de lesión en las técnicas de neuroimagen⁹⁶.
- **Hemorragia intracraneal previa:** variable cualitativa dicotómica (si/no) definida como ictus de etiología hemorrágica, hemorragia epidural, subdural o subaracnoidea.
- **Hemorragia mayor previa:** variable cualitativa dicotómica (si/no). El sangrado mayor se definió como sangrado fatal, sangrado sintomático en un órgano o sitio crítico (intracraneal, intraocular, intraespinal, retroperitoneal, intrarticular, pericárdico o intramuscular con síndrome compartimental), sangrado que causa una caída de hemoglobina de 2 g/dL o que precisa transfusión de 2 o más concentrados de hematíes²⁵.
- **Embolismo sistémico:** variable cualitativa dicotómica (si/no) definido como evidencia de oclusión arterial, con insuficiencia vascular de miembros u órganos, a excepción del sistema nervioso central.
- **Arteriopatía periférica:** variable cualitativa dicotómica (si/no), definida como síntomas de claudicación intermitente con índice tobillo-brazo inferior a 0,90, historia de claudicación intermitente e intervencionismo (amputación, bypass o angioplastia)¹⁶.
- **Insuficiencia cardiaca:** variable cualitativa dicotómica (si/no), definida como signos y síntomas de insuficiencia derecha y/o izquierda documentados en la

- historia clínica o evidencia ecocardiográfica de función ventricular izquierda deprimida (fracción de eyección de ventrículo izquierdo inferior a 40%)¹⁶.
- **Enfermedad vascular:** variable cualitativa dicotómica (si/no) definida como presencia de cardiopatía isquémica, presencia de placa aórtica compleja o arteriopatía periférica.
 - **Hepatopatía:** variable cualitativa dicotómica (si/no) definida como hepatopatía crónica o evidencia bioquímica de disfunción hepática significativa (bilirrubina superior a 2 veces el límite superior de la normalidad, asociada a elevación de enzimas hepáticas o fosfatasa alcalina superior a 3 veces el límite superior de la normalidad)²⁴.
 - **Enfermedad renal crónica:** variable cualitativa dicotómica (si/no) definida como la presencia de filtrado glomerular renal inferior a 60 mL/min/1.73 m²⁶⁴.
 - **Trasplante renal o hemodiálisis:** variable cualitativa dicotómica (si/no) definida como necesidad de hemodiálisis o diálisis peritoneal o antecedente previo de trasplante renal²⁴.
 - **Filtrado glomerular < 50 ml/min:** variable cualitativa dicotómica (si/no), expresada según la ecuación Cockcroft Gault, ya que fue la utilizada en los ensayos clínicos para el ajuste de los fármacos.
 - **Filtrado glomerular 15-29, 20-39, ≥ 50:** variable cualitativa ordinal.
 - **Valvulopatía significativa:** variable cualitativa dicotómica (si/no). Se definió la enfermedad valvular significativa como grado moderado/severo y/o síntomas relacionados.
 - **Enfermedad pulmonar obstructiva crónica/asma:** Variable cualitativa dicotómica (si/no) definida como presencia de asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica o tratamiento con broncodiladores crónicos.
 - **Neoplasia activa o previa:** variable cualitativa dicotómica (si/no).
 - **INR lábil previo:** variable cualitativa dicotómica (si/no), definida como INR con tiempo en rango terapéutico <60%²⁴.

- **Escalas de riesgo**
 - **CHA₂DS₂-VASc**: variable cuantitativa continua de 0 a 9 puntos. Se calculó mediante el sistema de puntuación descrito en la Tabla 4.
 - **HAS-BLED**: variable cuantitativa continua de 0 a 9 puntos. Se calculó mediante el sistema de puntuación descrito en la Tabla 8.

- **Variables analíticas**
 - **Creatinina**: variable cuantitativa continua, expresada en mg/dl.
 - **Aclaramiento renal**: variable cuantitativa continua, expresada en ml/min. Calculada según las fórmulas CKD-EPI y Cockcroft Gault. Para el ajuste de los fármacos se utilizó la de Cockcroft Gault, ya que fue la empleada en los ensayos clínicos.
 - **Hemoglobina**: variable cuantitativa continua expresada en g/dL.
 - **GOT**: variable cuantitativa continua, expresada en U/L.
 - **GPT**: variable cuantitativa continua, expresada en U/L.
 - **Bilirrubina**: variable cuantitativa continua, expresada en mg/dL.

- **Tratamiento médico**
 - **Tipo de ACOD**: variable cualitativa politómica (rivaroxabán, apixabán, dabigatrán, edoxabán).
 - **Dosis pautada**: Variable cuantitativa discreta (15/20 mg para rivaroxaban, 2,5/5 mg para apixaban, 110/150 mg para dabigatrán, 30/60 mg para edoxaban).
 - **AVK previo**: variable cualitativa dicotómica (si/no).
 - **Ácido acetilsalicílico**: variable cualitativa dicotómica (si/no).
 - **Inhibidores de la P2Y12**: variable cualitativa politómica (clopidogrel, prasugrel, ticagrelor).
 - **Otros antiagregantes**: variable cualitativa dicotómica (si/no).

- **Corticoides:** variable cualitativa dicotómica (si/no)
- **Antinflamatorios no esteroideos:** variable cualitativa dicotómica (si/no).
- **Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina y/o antagonistas de los receptores de la angiotensina:** variable cualitativa dicotómica (si/no).
- **Antialdosterónicos:** variable cualitativa dicotómica (si/no).
- **Beta bloqueantes:** variable cualitativa dicotómica (si/no).
- **Diuréticos de asa:** variable cualitativa dicotómica (si/no).
- **Amiodarona:** variable cualitativa dicotómica (si/no).
- **Dronedarona:** variable cualitativa dicotómica (si/no).
- **Antagonistas del calcio no dihidropiridinas:** variable cualitativa dicotómica (si/no).
- **Tipo de antagonistas del calcio no dihidropiridinas:** variable cualitativa dicotómica (diltiazem/verapamilo).
- **Eventos durante el seguimiento:**
 - **Éxitus:** variable cualitativa dicotómica (si/no).
 - **Fecha de éxitus:** variable tipo fecha (dd-mm-aa).
 - **Causa éxitus:** variable cualitativa politómica (cardiovascular, no cardiovascular, indeterminada)
 - **Tipo de muerte cardiovascular:** variable cualitativa politómica (muerte secundaria a infarto agudo de miocardio, muerte súbita, ICC, ictus, procedimiento cardiovascular, hemorragia cardiovascular u otras causas cardiovasculares como tromboembolismo pulmonar, isquemia mesentérica...)
 - **Ictus isquémico o accidente isquémico transitorio o embolismo sistémico:** variable cualitativa dicotómica (si/no).
 - **Fecha ictus isquémico o accidente isquémico transitorio o embolismo sistémico:** variable tipo fecha (dd-mm-aa).

- **Embolismo sistémico:** variable cualitativa dicotómica (si/no).
- **Fecha embolismo sistémico:** variable tipo fecha (dd-mm-aa).
- **Hemorragia mayor:** variable cualitativa dicotómica (si/no).
- **Fecha hemorragia mayor:** variable tipo fecha (dd-mm-aa).
- **Localización de la hemorragia mayor:** variable cualitativa politómica (intracraneal, intraespinal, intraocular, retroperitoneal, intrarticular, pericárdico, intramuscular, digestivo, otorrinolaringológico, genitourinario, pulmonar, mediastino, partes blandas/hematoma).
- **Hemorragia menor:** variable cualitativa dicotómica (si/no).
- **Fecha hemorragia menor:** variable tipo fecha (dd-mm-aa).
- **Hemorragia intracraneal:** variable cualitativa dicotómica (si/no).
- **Fecha hemorragia intracraneal:** variable tipo fecha (dd-mm-aa).

4.6 PERIODO DE OBSERVACIÓN

La fecha de inicio del seguimiento se tomó como la fecha de la primera prescripción del ACOD y la fecha fin del seguimiento se estableció el 31 de Enero de 2018, o la fecha de muerte si esta precedió al fin del estudio. El seguimiento medio fueron $20,2 \pm 7.3$ meses (1.68 años).

4.7 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para el análisis descriptivo, las variables cuantitativas fueron descritas con medidas de tendencia central y dispersión: media y desviación estándar para las variables de distribución normal, y mediana y rango intercuartil para las variables que seguían una distribución no normal. Las variables cualitativas fueron descritas como frecuencia absoluta (n) y relativa (%).

Las variables categóricas se compararon mediante el test de χ^2 . Para comparar variables numéricas con categóricas dicotómicas, se empleó el test t de Student si la

variable seguía una distribución normal, o el test de U Mann-Whitney si la variable seguía una distribución no normal. En el caso de la variable categórica fuera politómica se utilizó el análisis de la varianza de una vía (ANOVA).

La tasa de muerte, eventos isquémicos y hemorrágicos fueron expresados como eventos por 100 pacientes-año. Para identificar factores asociados a los eventos estudiados, se calcularon las Hazard ratios (HR) y las Odds ratios (OR) con sus intervalos de confianza al 95% mediante en análisis, primero univariante y posteriormente multivariante de regresión de Cox y regresión logística binaria respectivamente. Las variables incluidas en el análisis univariado fueron las consideradas por el investigador como posible relación causal con el evento, y las incluidas en el multivariado, fueron aquellas asociadas estadísticamente al evento estudiado en el análisis univariado.

La significación estadística se estableció como un valor de $p < 0,05$. Para el análisis estadístico se utilizó el programa IBM® SPSS® Statistics v25 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA).

4.8 ASPECTOS ÉTICOS

El proyecto se realizó en conformidad con los principios de la Declaración de Helsinki y fue autorizado por el Comité Ético del Hospital Virgen de la Arrixaca (código interno: 2017-11-1-HCUVA).

5. RESULTADOS

5.1 CARACTERÍSTICAS DE LA COHORTE DEL REGISTRO

Se incluyeron un total de 2492 pacientes en el registro. La edad media fue 76 ± 9 años, con una proporción similar entre sexos (53 % mujeres). El ACOD más prescrito fue rivaroxaban (41 %), seguido de apixaban (38 %), dabigatran (18 %) y edoxaban, con tan solo un 3 %. En general, la población padecía sobrepeso (IMC $25,0 \pm 12,8$) y con un filtrado glomerular ligeramente descendido (74 ± 35 ml/min). La mayoría de la población padecía HTA (87 %) y casi un tercio DM. El 21 % tenía antecedentes de ictus isquémico previo, y el 9 % de hemorragia mayor previa. El 9 % estaba antiagregada concomitantemente, la mayoría con ácido acetil salicílico. La puntuación media de la escala de riesgo tromboembólico CHA₂DS₂-VASc fue $4 \pm 1,6$ puntos y $2,4 \pm 0,9$ puntos para la escala de riesgo hemorrágico HAS-BLED. En la [Tabla 18](#) se recogen todas las características basales de la cohorte.

Tabla 18. Características basales de la población	
Características clínicas	
Edad (años)	76 ± 9
Sexo (mujer)	1319 (53 %)
Tipo de FA (paroxística)	1023 (41 %)
Tipo de ACOD	
• Rivaroxaban	1026 (41 %)
• Apixaban	969 (38 %)
• Dabigatran	437 (18 %)
• Edoxaban	70 (3 %)
Tabaquismo	155 (6 %)
Alcoholismo	51 (2 %)
Peso (Kg)	$80,0 \pm 16,2$
IMC (kg/m ²)	$25,0 \pm 12,8$
FG (ml/min)	74 ± 35
Trasplante renal	3 (0,1 %)

AVK previo	1081 (43 %)
Comorbilidades	
Hipertensión arterial	2166 (87 %)
Diabetes mellitus	792 (32 %)
Insuficiencia cardíaca	462 (18 %)
Valvulopatía	506 (20 %)
Ictus isquémico/AIT	514 (21 %)
Hemorragia mayor	220 (9 %)
Cardiopatía isquémica	385 (15 %)
Embolismo sistémico	15 (0,6 %)
Enfermedad arterial periférica	77 (3 %)
EPOC	347 (14 %)
Hepatopatía	33 (1 %)
Neoplasia activa o previa	297 (12 %)
Medicación concomitante	
Antiagregantes	234 (9 %)
• Ácido acetil salicílico	190 (8 %)
• Inhibidores P2Y12	69 (3 %)
Corticoides	47 (2 %)
AINEs	27 (1 %)
Escalas de riesgo	
CHA₂DS₂-VASc	4,0 ± 1,6
HAS-BLED	2,4 ± 0,9

AINEs: antiinflamatorios no esteroideos. AIT: accidente isquémico transitorio. AVK: antagonista de la vitamina K. EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica. FG: filtrado glomerular.

Resultados expresados en frecuencia absoluta y porcentaje para las variables cualitativas, y media ± desviación estándar para las variables cuantitativas.

5.2. PACIENTES DE EDAD AVANZADA

El 42 % (1032 pacientes) tenían 80 años o más. En esta población los ACOD más prescritos fueron rivaroxaban (42,8 %) y apixaban (41,6 %). En este rango de edad había mayor proporción de mujeres (60 %), y con más comorbilidades con respecto a la población de menor edad: peor función renal ($55,4 \pm 20,3$ vs $86,9 \pm 36,8$ ml/min), más insuficiencia cardiaca (24,5 % vs 14,3 %) y valvulopatía (25,9 % vs 15,3 %), más antecedente de ictus isquémico (28,2 % vs 15,3 %) y hemorragia mayor previas (12,2 % vs 6,4 %), y mayores puntuaciones en las escalas de riesgo trombótico ($4,8 \pm 1,4$ vs $3,5 \pm 1,6$) y hemorrágico ($2,7 \pm 0,9$ vs $2,2 \pm 0,9$). Sólo un tercio de los pacientes estaban tomando la dosis estándar del fármaco (Tabla 19).

Tabla 19. Características basales de la población ≥ 80 años vs. < 80 años

	Edad ≥ 80 N = 1032	Edad < 80 N = 1460	p
Características clínicas			
Edad (años)	84 ± 3	70 ± 8	$<0,001$
Sexo (mujer)	619 (60,0%)	701 (47,9 %)	$<0,001$
FA paroxística	365 (36,2 %)	659 (45,8 %)	$<0,001$
Tipo de ACOD			$<0,001$
• Rivaroxaban	442 (42,8 %)	584 (39,9 %)	
• Apixaban	429 (41,6 %)	530 (36,3 %)	
• Dabigatran	131 (12,7 %)	306 (21,0 %)	
• Edoxaban	30 (2,9 %)	40 (2,7 %)	
Tabaquismo	30 (2,9 %)	125 (8,6 %)	$<0,001$
Alcoholismo	7 (0,7 %)	44 (3,0 %)	$<0,001$
Peso (kg)	$75,0 \pm 13,4$	$83,3 \pm 17,1$	0,003
IMC (kg/m^2)	$23,5 \pm 12,8$	$26,1 \pm 12,6$	$<0,001$
AVK previo	468 (45,4 %)	613 (42,1 %)	0,099

	Edad ≥ 80 N = 1032	Edad < 80 N = 1460	p
Dosis estándar	340 (33,0%)	1144 (78,5 %)	<0,001
FG (ml/min)	55,4 ± 20,3	86,9 ± 36,8	<0,001
• FG < 50 ml/min	375 (40,2 %)	145 (11,4 %)	
Comorbilidades			
Hipertensión arterial	911 (88,3%)	1255 (85,9 %)	0,084
Diabetes mellitus	324 (31,4%)	468 (32,0 %)	0,749
Insuficiencia cardiaca	253 (24,5 %)	209 (14,3 %)	<0,001
Valvulopatía	267 (25,9 %)	239 (15,3 %)	<0,001
Ictus isquémico/AIT previo	291 (28,2 %)	223 (15,3 %)	<0,001
Sangrado mayor previo	126 (12,2 %)	94 (6,4 %)	<0,001
Cardiopatía isquémica	165 (16,0 %)	220 (15,1 %)	0,523
Embolismo sistémico	6 (0,5 %)	9 (0,6 %)	0,912
Enfermedad arterial periférica	28 (2,7 %)	49 (3,4 %)	0,362
EPOC	139 (13,5 %)	208 (14,2 %)	0,576
Hepatopatía	11 (1,1 %)	22 (1,5 %)	0,343
Neoplasia activa o previa	135 (13,1 %)	162 (11,1 %)	0,131
Medicación concomitante			
Antiagregantes	106 (10,3 %)	128 (8,8 %)	0,205
AINEs	16 (1,5 %)	11 (0,7 %)	0,059
Corticoides	23 (2,23 %)	24 (1,6 %)	0,294
Escalas de riesgo			
CHA₂DS₂-VASc	4,8 ± 1,4	3,5 ± 1,6	<0,001
HAS-BLED	2,7 ± 0,9	2,2 ± 0,9	<0,001

AINEs: antiinflamatorios no esteroideos. AIT: accidente isquémico transitorio. AVK: antagonista de la vitamina K. EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica. FG: filtrado glomerular.

Resultados expresados en frecuencia absoluta y porcentaje para las variables cualitativas, y media ± desviación estándar para las variables cuantitativas

Al comparar este subgrupo con el resto de la cohorte, observamos que la población anciana tenía una tasa mayor de mortalidad e ictus isquémico, y una tendencia a padecer mayor número de sangrados mayores (Tabla 20). Dentro de los sangrados mayores, 5 (8 %) fueron fatales, llevando a la muerte de los pacientes. De los pacientes que presentaron sangrado mayor, 8 estaban antiagregados de forma concomitante.

Tabla 20. Eventos en la población ≥ 80 años vs. < 80 años					
	Edad ≥ 80		Edad < 80		p
	n (%)	Ev. 100 pac-año	n (%)	Ev. 100 pac-año	
Muerte*	182 (17,7)	10,4	94 (6,5)	3,8	<0,001
• Cardiovascular	55 (30,2)		28 (29,8)		
• No cardiovascular	108 (59,3)		56 (59,6)		
• Intederminado	19 (10,5)		10 (10,6)		
Ictus isquémico/AIT	39 (3,8)	2,2	35 (2,4)	1,4	0,045
Embolismo sistémico	4 (0,4)	0,2	1 (0,1)	0,00	0,079
HIC	7 (0,7)	0,4	6 (0,4)	0,2	0,360
Sangrado mayor*	62 (6,0)	3,5	65 (4,5)	2,6	0,080
• Intracraneal	7 (11,3)		6 (9,2)		
• Digestivo	32 (51,6)		39 (60,0)		
• Retroperitoneal	0 (0,0)		2 (3,1)		
• Intraarticular	0 (0,0)		1 (1,0)		
• Intramuscular	1 (1,6)		0 (0,0)		
• Pericárdico	0 (0,0)		1 (1,0)		
• ORL	2 (3,2)		0 (0,0)		
• Genitourinario	4 (6,5)		6 (9,2)		

	Edad \geq 80		Edad $<$ 80		p
	n (%)	Ev. 100 pac-año	n (%)	Ev. 100 pac-año	
Sangrado mayor*					
• Pulmonar	0 (0,0)		1 (1,5)		
• Piel	6 (9,7)		7 (10,8)		
• Otros	10 (16,1)		2 (3,1)		
Sangrado menor	145 (14,1)	8,3	188 (12,9)	7,6	0,388

AIT: accidente isquémico transitorio. Ev.100 pac-año: eventos cada 100 pacientes-año. HIC: hemorragia intracraneal.

*Los % de causa de muerte y localización del sangrado están expresados dentro del evento muerte y sangrado mayor respectivamente.

En la [Figura 8](#) se puede observar cómo a medida que aumenta la edad, se incrementa la mortalidad (65 – 74 años: 5,5 %, 74 – 84 años: 11,6 %, \geq 85 años: 24,1 %, $p < 0,001$) y la tasa de ictus isquémico (65 – 74 años: 2,0 %, 74 – 84 años: 3,4 %, \geq 85 años: 4,9 %, $p = 0,038$). En los sangrados, esta dinámica no se cumple exactamente, aunque también se observa una tendencia a un mayor riesgo de sangrado con la edad (65 – 74 años: 3,8 %, 74 – 84 años: 6,4 %, \geq 85 años: 5,1 %, $p = 0,060$).

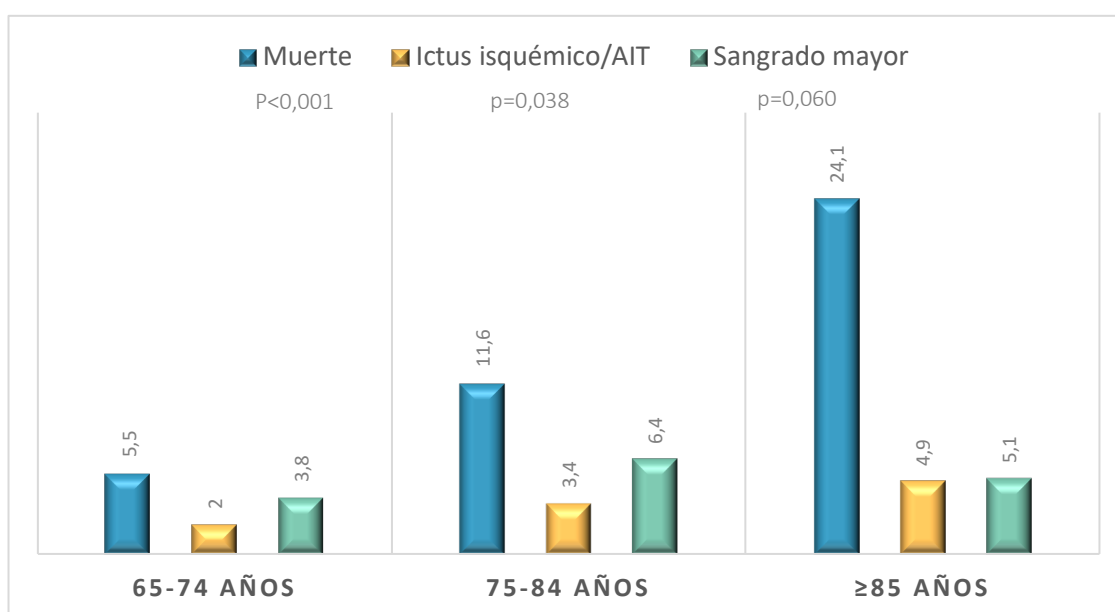


Figura 8. Eventos (%) según rango de edad.

Al realizar el análisis comparativo entre los tres ACOD más prescritos, no se encontraron diferencias significativas en los eventos principales: muerte, ictus isquémico y sangrado mayor (Tabla 21). Para el evento sangrado menor, sí se observó que rivaroxaban fue el fármaco con mayor tasa de este evento, y apixaban el que menos sangrados menores presentó. En el grupo de edoxaban (30 pacientes) se registraron 6 muertes, ningún ictus isquémico ni embolismo sistémico, 1 hemorragia intracraneal, 2 sangrados mayores y 4 sangrados menores.

Tabla 21. Eventos según ACOD en la población mayor de 80 años

	Rivaroxaban N = 442	Apixaban N = 429	Dabigatran N = 131	p^a	p^b	p^c
Muerte	73 (16,5 %)	81 (18,9 %)	22 (16,8 %)	0,409	0,364	0,774
Ictus isquémico/AIT	21 (4,8 %)	12 (2,8 %)	6 (4,6 %)	0,157	0,166	0,612
Embolismo sistémico	1 (0,2 %)	1 (0,2 %)	2 (1,5 %)	0,470	0,502	0,025
HIC	3 (0,7 %)	2 (0,5 %)	1 (0,8 %)	1,000	0,486	0,901
Sangrado mayor	29 (6,6 %)	21 (4,9 %)	10 (7,6 %)	0,520	0,209	0,408
Sangrado menor	81 (18,4 %)	42 (9,8 %)	18 (13,7 %)	0,001	0,001	0,902

AIT: accidente isquémico transitorio. HIC: hemorragia intracraneal.

p^a: Rivaroxaban vs. resto. p^b: Apixaban vs. resto. p^c: Dabigatran vs. resto.

En el análisis multivariado para el evento muerte, observamos que la insuficiencia cardíaca, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y la neoplasia, incrementaban de manera independiente el riesgo de muerte (Tabla 22). Para el ictus isquémico, solo el antecedente de ictus previo y la escala CHA₂DS₂-VASc se asociaron de manera independiente en el univariado, no teniendo más variables relacionadas para demostrar su asociación en el multivariado (Tabla 23). Tener una valvulopatía o antecedente de neoplasia, se comportaron como factores independientes de sangrado (Tabla 24).

Tabla 22. Regresión de Cox para muerte en la población mayor de 80 años						
	Univariado			Multivariado		
	HR	IC	p	HR	IC	p
Tipo de ACOD	1,170	1,031-1,328	0,015	1,089	0,943-1,257	0,244
Sexo (mujer)	1,226	0,915-1,643	1,171	-	-	-
Hipertensión arterial	1,411	0,844-2,356	0,189	-	-	-
Diabetes	1,646	1,225-2,211	0,001	1,467	0,976-2,205	0,065
Insuficiencia cardiaca	2,285	1,698-3,074	<0,001	1,902	1,230-2,941	0,004
Valvulopatía	1,432	1,050-1,954	0,023	1,298	0,941-1,791	0,112
Cardiopatía Isquémica	1,699	1,196-2,415	0,003	1,330	0,851-2,081	0,211
Embolismo sistémico	3,253	1,038-10,190	0,043	3,251	0,985-10,725	0,053
Enfermedad arterial	1,044	0,565-4,359	0,677	-	-	-
Ictus/AIT previo	1,669	1,237-2,252	0,001	1,381	0,758-2,514	0,291
Sangrado mayor previo	0,994	0,631-1,567	0,979	-	-	-
Antiagregación	1,495	0,987,-2,265	0,058	-	-	-
EPOC	2,011	1,424-2,840	<0,001	1,829	1,249-2,680	0,002
Neoplasia	2,255	1,601-3,176	<0,001	1,987	1,380-2,861	<0,001
Tabaquismo	1,213	1,003-1,466	0,046	1,102	0,875-1,389	0,410
FG < 50 ml/min	0,802	0,571-1,127	0,204	-	-	-
Obesidad	0,980	0,979-1,002	0,104	-	-	-
CHA₂DS₂-VASc	1,349	1,217-1,495	<0,001	0,960	0,770-1,197	0,930
HAS-BLED	1,498	1,282-1,751	<0,001	1,275	1,035-1,571	0,203
Dosis estándar	0,660	0,470-0,928	0,017	0,788	0,556-1,116	0,179

AIT: accidente isquémico transitorio. EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Tabla 23. Regresión de Cox para ictus en la población mayor de 80 años						
	Univariado			Multivariado		
	HR	IC	p	HR	IC	p
Tipo de ACOD	0,834	0,631-1,159	0,279	-	-	-
Sexo (mujer)	0,758	0,404-1,422	0,388	-	-	-
Hipertensión arterial	1,635	0,503-5,310	0,413	-	-	-
Diabetes	1,407	0,764-2,687	0,299	-	-	-
ICC	0,775	0,339-1,770	0,545	-	-	-
Valvulopatía	0,821	0,324-1,803	0,623	-	-	-
Cardiopatía Isquémica	0,330	0,800-1,371	0,127	-	-	-
Embolismo sistémico	0,245	0,567-3,279	0,976	-	-	-
Enfermedad arterial	2,014	0,485-8,359	0,335	-	-	-
Ictus/AIT previo	3,687	1,957-6,948	<0,001	-	-	-
Neoplasia	0,638	0,196-2,080	0,456	-	-	-
Tabaquismo	1,005	0,601-1,601	0,982	-	-	-
FG < 50 ml/min	0,836	0,246-1,640	0,603	-	-	-
Obesidad	1,003	0,978-1,029	0,502	-	-	-
CHA ₂ DS ₂ -VASc	1,314	1,052-1,642	0,016	-	-	-
Dosis estándar	1,044	0,568-2,035	0,898	-	-	-

AIT: accidente isquémico transitorio. FG: filtrado glomerular.

Tabla 24. Regresión de Cox para sangrado en la población mayor de 80 años						
	Univariado			Multivariado		
	HR	IC	p	HR	IC	p
Tipo de ACOD	1,011	0,801-1,276	0,929	-	-	-
Hipertensión arterial	1,268	0,546-2,946	0,581	-	-	-
Diabetes	1,126	0,660-21,923	0,663	-	-	-

	Univariado			Multivariado		
	HR	IC	p	HR	IC	p
Alcoholismo	2,825	0,391-20,413	0,303	-	-	-
Sangrado mayor previo	1,711	0,891-3,289	0,107	-	-	-
Hepatopatía	0,049	0,000-78,478	0,622	-	-	-
Valvulopatía	2,312	1,390-3,846	0,001	2,268	1,358-3,788	0,002
Antiagregación	1,388	0,660-2,921	0,387	-	-	-
Neoplasia	2,249	1,236-4,093	0,008	2,055	1,120-3,771	0,020
FG < 50 ml/min	1,489	0,843-2,630	0,170	-	-	-
HAS-BLED	1,326	1,007-1,746	0,045	1,277	0,965-1,1691	0,087
Dosis estándar	1,000	0,585-1,707	0,099	-	-	-

FG: filtrado glomerular.

5.3. PACIENTES CON INSUFICIENCIA RENAL

Un total de 522 (21 %) presentaban un aclaramiento < 50 ml/min, de los cuales, el 14,6 % tenía enfermedad renal estadio IV (aclaramiento menor de 30 ml/min). El ACOD más prescrito en este grupo fue apixaban (42,5 %). El 66 % de los pacientes eran mujeres. Con respecto a la población sin insuficiencia renal, estos pacientes tenían mayor edad, más insuficiencia cardiaca y valvulopatía, más ictus isquémico y sangrado mayor previos, así como puntuaciones notablemente mayores en las escalas CHA₂DS₂-VASc y HAS-BLED: 4,9 vs. 3,8 y 2,8 vs. 2,3 respectivamente. En definitiva, eran pacientes con un perfil clínico de mayor riesgo. Sólo el 26 % de pacientes tomaba la dosis estándar del fármaco. En la [Tabla 25](#) se detallan el resto de características de esta población.

Tabla 25. Características basales de la población con aclaramiento renal < 50 ml/min vs. ≥ 50 ml/min

	ClCr < 50 ml/min N = 522	ClCr ≥ 50 ml/min N = 1604	p
Características basales			
Edad (años)	82 ± 6	73 ± 9	<0,001
Sexo (mujer)	345 (66,3 %)	783 (48,7 %)	<0,001
FA paroxística	200 (38,4 %)	681 (43,1 %)	0,206
Tipo de ACOD			
• Rivaroxaban	200 (38,4 %)	649 (40,4 %)	0,016
• Apixaban	221 (42,5 %)	584 (36,4 %)	
• Dabigatran	79 (15,2 %)	324 (20,2 %)	
• Edoxaban	20 (3,8 %)	48 (2,5 %)	
Tabaquismo	20 (3,9 %)	115 (7,2 %)	0,001
Alcoholismo	4 (0,8 %)	39 (2,4 %)	0,019
Peso (kg)	70,0 ± 12,3	83,3 ± 16,1	<0,001
IMC (kg/m ²)	26,7 ± 7,6	30,2 ± 8,2	<0,001
AVK previo	247 (47,6 %)	714 (44,6 %)	0,238
Dosis estándar	134 (26,0%)	1145 (71,4 %)	<0,001
FG	39,2 ± 8,0	85,5 ± 32,6	<0,001
• 15-29	77 (14,6 %)	-	
• 30-49	446 (85,4 %)	-	
Comorbilidades			
Hipertensión arterial	476 (91, 5 %)	1392 (86, 8 %)	0,004
Diabetes mellitus	178 (34, 2 %)	538 (33, 5 %)	0,752
Insuficiencia cardiaca	158 (30,4 %)	247 (15, 4 %)	<0,001
Valvulopatía	137 (26,63%)	266 (16,5 %)	<0,001

	ClCr < 50 ml/min N = 522	ClCr ≥ 50 ml/min N = 1604	p
Ictus isquémico/AIT previo	136 (26,2 %)	308 (19,2 %)	0,001
Sangrado mayor previo	72 (13,8 %)	109 (6,8 %)	<0,001
Cardiopatía isquémica	106 (20,4 %)	245 (15,2 %)	0,006
Embolismo sistémico	5 (1,0 %)	9 (0,6 %)	0,325
Enfermedad arterial periférica	23 (4,4 %)	47 (2,9 %)	0,097
EPOC	74 (14,2 %)	225 (14,0 %)	0,908
Hepatopatía	7 (1,3 %)	18 (1,1 %)	0,678
Neoplasia activa o previa	76 (14,6 %)	184 (11,5 %)	0,055
Medicación concomitante			
Antiagregantes	65 (12,5 %)	152 (9,5 %)	0,047
AINEs	6 (1,1 %)	18 (1,1 %)	0,960
Corticoides	17 (3,3 %)	24 (1,5 %)	0,011
Escalas de riesgo			
CHA ₂ DS ₂ -VAsc	4,9 ± 1,4	3,8 ± 1,6	<0,001
HAS-BLED	2,8 ± 0,9	2,3 ± 0,9	<0,001

AINES: antiinflamatorios no esteroideos. AIT: accidente isquémico transitorio. AVK: antagonista de la vitamina K. EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica. FG: filtrado glomerular.

Resultados expresados en frecuencia absoluta y porcentaje para las variables cualitativas, y media ± desviación estándar para las variables cuantitativas.

Los pacientes con insuficiencia renal tenían una tasa mayor de mortalidad, ictus isquémico y sangrado mayor, que aquellos con función renal conservada. La localización más frecuente del sangrado fue el origen digestivo, representando más de la mitad de los sangrados mayores (Tabla 26). De los 36 pacientes que presentaron un sangrado mayor, 6 estaban antiagregados concomitantemente y 7 fueron sangrados fatales que provocaron la muerte.

Tabla 26. Eventos en la población con aclaramiento renal < 50 ml/min vs. ≥ 50 ml/min					
	ClCr < 50 ml/min		ClCr ≥ 50 ml/min		p
	n (%)	Ev. 100 pac-año	n (%)	Ev. 100 pac-año	
Muerte*	88 (17,0)	10,1	125 (7,8)	4,6	<0,001
• Cardiovascular	34 (38,6)		32 (25,0)		
• No cardiovascular	49 (55,7)		78 (62,4)		
• Intederminado	5 (5,7)		15 (12,0)		
Ictus isquémico/AIT	24 (4,7)	2,7	42 (2,7)	1,5	0,023
Embolismo sistémico	1 (0,2)	0,00	2 (0,1)	0,00	0,721
HIC	3 (0,6)	0,00	9 (0,6)	0,00	0,971
Sangrado mayor*	36 (7,0)	4,1	75 (4,7)	2,8	0,043
• Intracraneal	3 (8,3)		9 (12,0)		
• Digestivo	21 (58,3)		40 (53,3)		
• Retroperitoneal	1 (2,8)		1 (1,3)		
• Intraarticular	0 (0,0)		1 (1,3)		
• Intramuscular	0 (0,0)		1 (1,3)		
• Pericárdico	0 (0,0)		1 (1,3)		
• ORL	0 (0,0)		1 (1,3)		
• Genitourinario	2 (5,6)		5 (6,7)		
• Pulmonar	1 (2,8)		0 (0,0)		
• Piel	3 (8,3)		10 (13,3)		
• Otros	5 (13,9)		6 (8,0)		
Sangrado menor	80 (15, 4)	9,2	220 (13,7)	8,2	0,326

AIT: accidente isquémico transitorio. Ev.100 pac-año: eventos cada 100 pacientes-año. HIC: hemorragia intracraneal.

*Los % de causa de muerte y localización del sangrado están expresados dentro del evento muerte y sangrado mayor respectivamente.

Al dividir la población con insuficiencia renal en severa (filtrado glomerular entre 15 y 29 ml/min) y moderada (filtrado glomerular entre 30 y 49 ml/min), observamos que cuanto peor era la función renal, mayor era la tasa de mortalidad ($p < 0,001$), así como una tendencia a un incremento del riesgo de ictus ($p = 0,072$). En cuanto al sangrado mayor, este aumento del riesgo paralelamente al deterioro de la función renal, no se cumplía. Estos datos se ilustran en la [Figura 9](#).

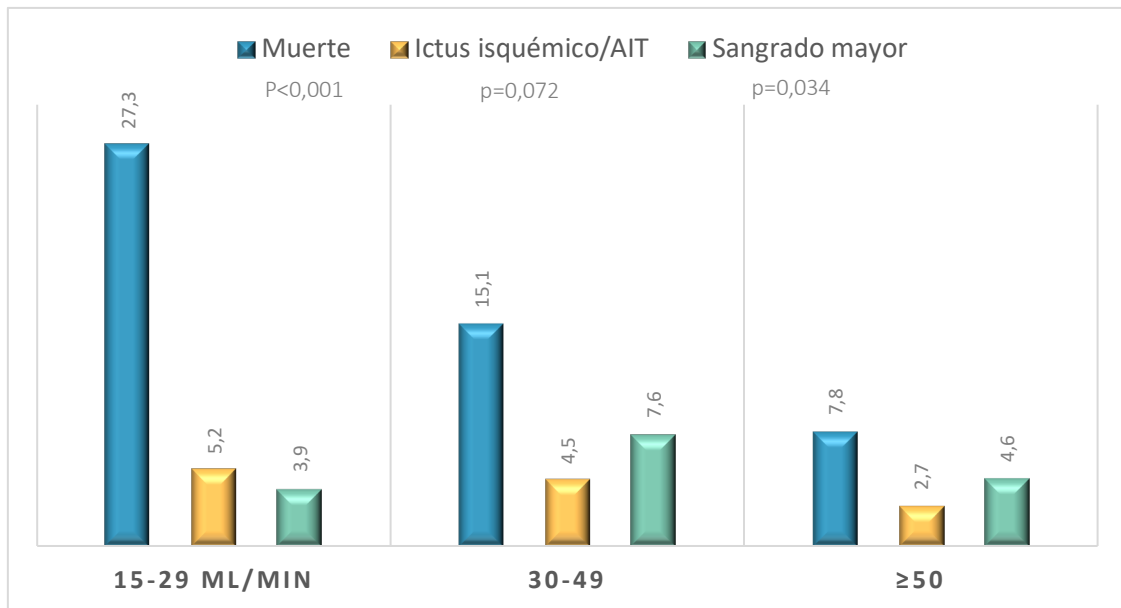


Figura 9. Eventos (%) según grado de insuficiencia renal.

Tras comparar por tipo de ACOD, no encontramos diferencias estadísticamente significativas para ninguno de los eventos estudiados ([Tabla 27](#)). De los 21 pacientes que estaban en tratamiento con edoxaban murieron 4, ningún paciente tuvo ictus isquémico ni embolismo sistémico, 1 tuvo hemorragia intracraneal, 3 tuvieron sangrados mayores y 4 sangrados menores.

Tabla 27. Eventos según ACOD en la población con insuficiencia renal

	Rivaroxaban N = 200	Apixaban N = 222	Dabigatran N = 79	p ^a	p ^b	p ^c
Muerte	34 (17,1 %)	35 (15,8 %)	15 (19,2 %)	0,962	0,926	0,509
Ictus isquémico/AIT	13 (6,5 %)	10 (4,5 %)	1 (1,3 %)	0,110	0,054	0,588
Embolismo sistémico	1 (0,5 %)	0	0	0,204	0,389	0,672
HIC	0	1 (0,5 %)	1 (1,3 %)	0,171	0,747	0,380
Sangrado mayor	16 (8,0 %)	11 (5,0 %)	6 (7,6 %)	0,875	0,481	0,054
Sangrado menor	42 (21,1 %)	25 (11,3 %)	9 (11,4 %)	0,755	0,806	0,778

AIT: accidente isquémico transitorio. HIC: hemorragia intracraneal.

p^a: Rivaroxaban vs. resto. p^b: Apixaban vs. resto. p^c: Dabigatran vs. resto.

Al realizar el análisis multivariante, el tipo de ACOD no se asoció de manera independiente con ningún evento. La edad, tener una valvulopatía y antecedentes de neoplasia activa o previa, fueron factores independientes de mortalidad (Tabla 28). En cuanto al ictus, la edad, una mayor puntuación en la escala CHA₂DS₂-VASc y haber tenido un ictus previo, se asociaron de manera independiente en el univariado, no manteniendo dicha asociación en el análisis multivariado (Tabla 29). Para sangrado mayor, solo la edad se asoció de manera independiente con este evento en el univariado (Tabla 30).

Tabla 28. Regresión de Cox para muerte en la población con insuficiencia renal

	Univariado			Multivariado		
	HR	IC	p	HR	IC	p
Tipo de ACOD	1,089	0,908-1,306	0,359	-	-	-
Edad	1,060	1,019-1,102	0,004	1,052	1,009-1,098	0,018
Sexo (mujer)	1,125	0,724-1,750	0,587	-	-	-
Hipertensión arterial	1,113	0,513-2,455	0,786	-	-	-
Diabetes	1,715	1,119-2,627	0,013	1,093	0,642-1,862	0,743

	Univariado			Multivariado		
	HR	IC	p	HR	IC	p
Insuficiencia cardiaca	2,748	1,700-4,199	<0,001	1,902	0,977-2,791	0,061
Valvulopatía	1,936	1,225-2,986	0,003	1,814	1,127-2,919	0,014
Cardiopatía Isquémica	2,106	1,334-3,326	0,001	1,773	0,955-3,295	0,070
Enfermedad arterial	2,689	1,294-5,550	0,008	1,677	0,731-3,487	0,222
Embolismo sistémico	1,034	0,144-7,434	0,973	-	-	-
Ictus/AIT previo	1,421	0,911-2,217	0,121	-	-	-
Sangrado mayor previo	0,989	0,345-1,378	0,292	-	-	-
Antiagregantes	1,875	1,102-3,190	0,020	1,013	0,441-2,326	0,976
EPOC	1,532	0,901-2,606	0,116	-	-	-
Neoplasia	2,589	1,603-4,183	<0,001	2,062	1,204-3,529	0,008
Tabaquismo	1,360	1,040-1,778	0,025	1,353	0,970-1,887	0,075
Obesidad	0,990	0,966-1,105	0,437	-	-	-
CHA₂DS₂-VASc	1,416	1,220-1,644	<0,001	1,261	0,983-1,618	0,068
HAS-BLED	1,415	1,120-1,789	0,004	0,866	0,608-1,233	0,426
Dosis estándar	0,325	0,163-0,651	0,001	0,511	0,246-1,060	0,071

AIT: accidente isquémico transitorio. EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Tabla 29. Regresión de Cox para ictus en la población con insuficiencia renal

	Univariado			Multivariado		
	HR	IC	p	HR	IC	p
Tipo de ACOD	0,879	0,671-1,343	0,539	-	-	-
Edad	1,065	1,001-1,129	0,049	1,050	0,973-1,132	0,211
Sexo (mujer)	1,400	0,567-3,482	0,481	-	-	-
Hipertensión arterial	0,898	0,549-3,510	0,886	-	-	-
Diabetes	1,690	0,728-3,887	0,224	-	-	-

	Univariado			Multivariado		
	HR	IC	p	HR	IC	p
Insuficiencia cardiaca	0,499	0,1691-1,478	0,209	-	-	-
Valvulopatía	0,771	0,288-2,075	0,609	-	-	-
Cardiopatía Isquémica	1,270	0,457-3,371	0,647	-	-	-
Embolismo sistémico	0,049	0,000-556415	0,716	-	-	-
Enfermedad arterial	0,934	0,118-7,430	0,949	-	-	-
Ictus/AIT previo	2,516	1,127-5,616	0,024	1,833	0,608-5,523	0,281
Neoplasia	1,007	0,296-3,820	0,992	-	-	-
Tabaquismo	1,104	0,606-11013	0,746	-	-	-
Obesidad	1,031	0,97851,009	0352	-	-	-
CHA₂DS₂-VASc	1,356	1,022-1,800	0,035	1,156	0,781-1,172-	0,469
Dosis estándar	0,738	0,234-1,993	0,548	-	-	-

AIT: accidente isquémico transitorio.

Tabla 30. Regresión de Cox para sangrado en la población con insuficiencia renal

	Univariado			Multivariado		
	HR	IC	p	HR	IC	p
Tipo de ACOD	1,011	0,801-1,276	0,929	-	-	-
Edad	0,934	0,891-0,978	0,004	-	-	-
Hipertensión arterial	1,268	0,546-2,946	0,581	-	-	-
Diabetes	1,126	0,660-21,923	0,663	-	-	-
Alcoholismo	2,825	0,391-20,413	0,303	-	-	-
Sangrado mayor previo	1,711	0,891-3,289	0,107	-	-	-
Hepatopatía	0,049	0,000-78,478	0,622	-	-	-
Valvulopatía	2,312	0,390-3,846	0,878	-	-	-
Antiagregación	1,388	0,660-2,921	0,387	-	-	-

	Univariado			Multivariado		
	HR	IC	p	HR	IC	p
Neoplasia	2,249	1,236-4,093	0,008	-	-	-
HAS-BLED	1,326	0,907-1,746	0,015	-	-	-
Dosis estándar	1,000	0,585-1,707	0,099	-	-	-

5.4. PACIENTES CON OBESIDAD MÓRBIDA

Los pacientes con IMC ≥ 40 o peso ≥ 120 kg representaban el 5 % de toda la población (135 pacientes). El fármaco prescrito con mayor frecuencia en este grupo fue rivaroxaban (40 %). Las principales diferencias con respecto a la población sin obesidad mórbida fueron que eran pacientes más jóvenes y con mejor función renal, con solo 6 pacientes con aclaramiento < 50 ml/min. La mayoría (77,3 %) tomaba la dosis estándar de cada fármaco (Tabla 31).

Tabla 31. Características basales de la población con obesidad mórbida vs. sin obesidad mórbida

	Obesidad mórbida N = 135	No obesidad mórbida	p
Características basales			
Edad (años)	71 \pm 11	76 \pm 9	<0,001
Sexo (mujer)	82 (60,7 %)	1046 (52,4 %)	0,065
FA paroxística	42 (31,6 %)	842 (42,2 %)	0,034
Tipo de ACOD			
• Rivaroxaban	54 (40,0 %)	794 (38,8 %)	0,003
• Apixaban	42 (30,4 %)	765 (38,4 %)	
• Dabigatran	39 (28,9 %)	366 (18,3 %)	
• Edoxaban	0 (0 %)	69 (3,5 %)	
Tabaquismo	11 (8,1 %)	124 (6,2 %)	0,410

	Obesidad mórbida N = 135	No obesidad mórbida	p
Alcoholismo	2 (1,5 %)	41 (2,0 %)	0,644
Peso (Kg)	112,2 ± 17,1	77,8 ± 13,7	<0,001
IMC	43,4 ± 6,5	28,4 ± 7,3	<0,001
AVK previo	60 (44,4 %)	902 (45,4 %)	0,832
Dosis estándar	99 (77,3 %)	1179 (59,3 %)	0,001
FG	115 ± 51	71 ± 32	<0,001
• FG < 50 ml/min	6 (4 %)	509 (26 %)	
Comorbilidades			
Hipertensión arterial	124 (91,6 %)	1749 (87,7 %)	0,156
Diabetes mellitus	51 (37,8%)	666 (33,5 %)	0,301
Insuficiencia cardiaca	29 (21,5 %)	377 (19,0 %)	0,465
Valvulopatía	23 (17,0 %)	380 (19,0 %)	0,562
Ictus isquémico/AIT previo	21 (15,6 %)	426 (21,4 %)	0,108
Sangrado mayor previo	8 (6,0 %)	173 (9,0 %)	0,266
Cardiopatía isquémica	15 (11,1 %)	337 (16,9 %)	0,079
Embolismo sistémico	0 (0 %)	14 (0,7 %)	0,328
Enfermedad arterial	2 (1,5 %)	68 (3,4 %)	0,223
EPOC	25 (18,5 %)	274 (13,7 %)	0,123
Hepatopatía	4 (3,0 %)	21 (1,0 %)	0,046
Neoplasia activa o previa	18 (13,3 %)	244 (12,2 %)	0,711
Medicación concomitante			
Antiagregantes	11 (8,1 %)	207 (10,4 %)	0,408
AINEs	1 (0,7 %)	22 (1,1 %)	0,691
Corticoides	2 (1,5 %)	39 (2,0%)	0,695

	Obesidad mórbida N = 135	No obesidad mórbida N = 1994	p
Escalas de riesgo			
CHA₂DS₂-VASc	3,7 ± 1,6	4,1 ± 1,6	0,009
HAS-BLED	2,2 ± 0,9	2,5 ± 0,9	0,015

AINES: antiinflamatorios no esteroideos. AIT: accidente isquémico transitorio. AVK: antagonista de la vitamina K. EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica. FG: filtrado glomerular.

Resultados expresados en frecuencia absoluta y porcentaje para las variables cualitativas, y media ± desviación estándar para las variables cuantitativas.

No se observaron diferencias entre ambos grupos en cuanto a los eventos principales: mortalidad, ictus isquémico y sangrado mayor. Sí se observó un incremento del sangrado menor en la población sin obesidad mórbida (Tabla 32). De los 11 pacientes que estaban antiagregados concomitantemente en el grupo de obesidad mórbida, ninguno de ellos presentó un episodio de sangrado mayor. No se registró ninguna muerte debida a sangrado fatal.

Tabla 32. Eventos en la población con obesidad mórbida vs. sin obesidad mórbida

	Obesidad mórbida		No obesidad mórbida		p
	n (%)	Ev. 100 pac-año	n (%)	Ev. 100 pac-año	
Muerte*	12 (8,9)	5,2	200 (10,1)	6,0	0,662
• Cardiovascular	2 (16,7)		63 (30,0)		
• No cardiovascular	9 (75,0)		118 (59,0)		
• Intederminado	1 (8,3)		19 (9,5)		
Ictus isquémico/AIT	2 (1,5)	0,8	64 (3,2)	1,9	0,261
Embolismo sistémico	0	0,0	3 (0,2)	0,0	0,652
HIC	0	0,0	12 (0,6)	0,0	0,366

	Obesidad mórbida		No obesidad mórbida		p
	n (%)	Ev. 100 pac-año	n (%)	Ev. 100 pac-año	
Sangrado mayor*	7 (5,2)	3,0	104 (5,3)	3,1	0,983
• Intracraneal	0 (0,0)		12 (11,5)		
• Digestivo	4 (57,1)		57 (54,8)		
• Retroperitoneal	0 (0,0)		2 (1,9)		
• Intraarticular	0 (0,0)		1 (1,0)		
• Intramuscular	0 (0,0)		1 (1,0)		
• Pericárdico	0 (0,0)		1 (1,0)		
• ORL	0 (0,0)		1 (1,0)		
• Genitourinario	0 (0,0)		7 (6,7)		
• Pulmonar	0 (0,0)		1 (1,0)		
• Piel	1 (14,3)		12 (11,5)		
• Otros	2 (28,6)		9 (8,7)		
Sangrado menor	10 (7,4)	4,4	289 (14,5)	8,6	0,021

AIT: accidente isquémico transitorio. Ev.100 pac-año: eventos cada 100 pacientes-año. HIC: hemorragia intracraneal.

*Los % de causa de muerte y localización del sangrado están expresados dentro del evento muerte y sangrado mayor respectivamente.

Si analizamos los eventos por grado de obesidad (bajo riesgo: IMC entre 20 y 34,9, alto riesgo: IMC entre 35 y 39,9 y alto riesgo: IMC \geq 40), en esta población, a diferencia de las anteriores, no encontramos diferencias significativas, ni una tendencia hacia un cierto riesgo para ninguno de los eventos estudiados (Figura 10).

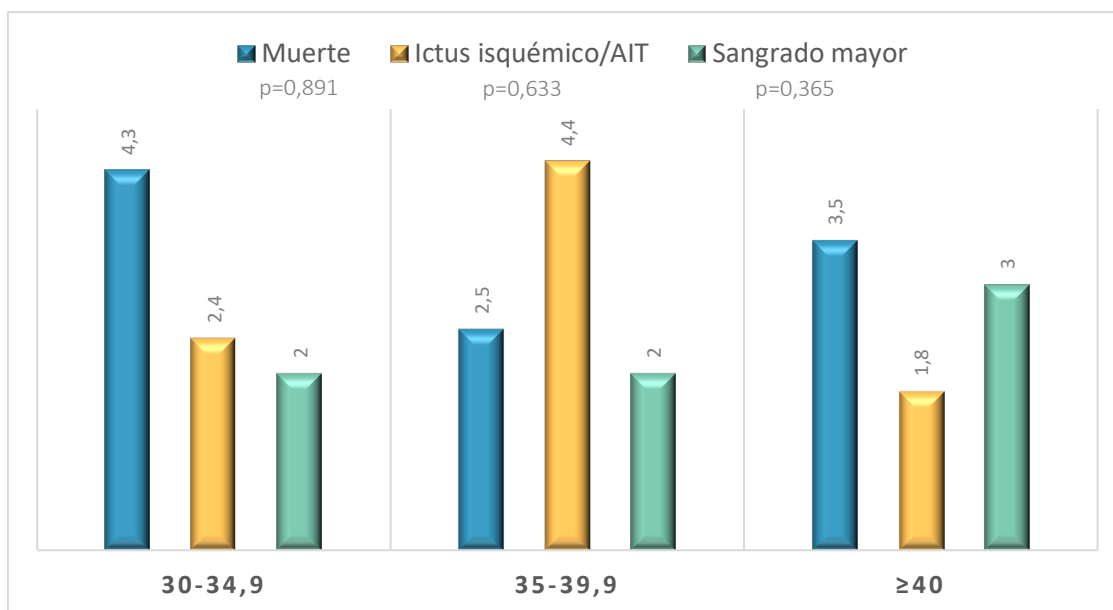


Figura 10. Eventos (%) según rango de IMC

Al enfrentar un ACOD frente al resto, se observó que apixaban era el fármaco con mayor tasa de mortalidad en este subgrupo de manera estadísticamente significativa (Tabla 33). De los pacientes con obesidad mórbida, no hubo ninguno en tratamiento con edoxaban.

Tabla 33. Eventos según ACOD en la población con obesidad mórbida

	Rivaroxaban N = 54	Apixaban N = 39	Dabigatran N = 42	p ^a	p ^b	p ^c
Muerte	3 (5,6 %)	7 (16,7 %)	2 (5,1 %)	0,266	0,033	0,328
Ictus isquémico/AIT	0	1 (2,4 %)	1 (2,6 %)	0,245	0,561	0,507
Embolismo sistémico	0	0	0	-	-	-
HIC	0	0	0	-	-	-
Sangrado mayor	4 (7,4 %)	2 (4,8 %)	1 (2,6 %)	0,342	0,882	0,381
Sangrado menor	3 (5,6 %)	3 (7,1 %)	4 (10,3 %)	0,502	0,937	0,420

AIT: accidente isquémico transitorio. HIC: hemorragia intracraneal.

p^a: Rivaroxaban vs. resto. p^b: Apixaban vs. resto. p^c: Dabigatran vs. resto.

En cuanto a los eventos predictores de muerte (Tabla 34), se observó que la diabetes y la insuficiencia cardiaca, se asociaron de manera independiente a un mayor riesgo de muerte, mientras que tomar la dosis estándar del fármaco, fue un factor protector de muerte. Para el evento ictus isquémico, no se encontró ningún factor independiente estadísticamente significativo en el univariado (Tabla 35) y para sangrado mayor, solo la neoplasia y la edad se relacionaron con este evento en el univariado, no encontrando más variables para demostrar su asociación mediante un análisis multivariante (Tabla 36).

Tabla 34. Regresión de Cox para muerte en la población con obesidad mórbida

	Univariado			Multivariado		
	HR	IC	p	HR	IC	p
Tipo de ACOD	1,343	0,646-3,281	0,375	-	-	-
Sexo (mujer)	1,071	0,340-3,375	0,907	-	-	-
Edad	1,050	0,987-1,716	0,486			
Hipertensión arterial	1,411	0,844-2,356	0,123	-	-	-
Diabetes	4,850	1,312-17,927	0,018	4,213	1,122-15,815	0,033
Insuficiencia cardiaca	6,114	1,935-19,135	0,002	4,038	1,089-11,589	0,036
Valvulopatía	1,142	10,240-5,954	0,863	-	-	-
Cardiopatía Isquémica	0,093	0,004-2,015	0,131	-	-	-
Enfermedad arterial	45,272	8,119-252-427	<0,001	-	-	-
Ictus/AIT previo	2,069	0,544-7,852	0,286	-	-	-
Sangrado mayor previo	0,045	0,000-1523,7	0,986	-	-	-
Antiagregación	2,848	0,457,-20,125	0,298	-	-	-
EPOC	3,729	1,180-11,782	0,025	-	-	-
Neoplasia	2,765	0,721-10,476	0,135	-	-	-
Tabaquismo	1,213	0,903-1,466	0,456	-	-	-
FG < 50 ml/min	0,436	0,054-3,544	0,437	-	-	-

	Univariado			Multivariado		
	HR	IC	p	HR	IC	p
CHA₂DS₂-VASc	1,571	1,109-2,227	0,011	0,634	0,346-1,162	0,141
HAS-BLED	2,312	1,217-4,390	0,010	1,842	0,792-4,283	0,156
Dosis estándar	0,155	0,046-0,514	0,002	0,188	0,055-0,644	0,008

EAP: enfermedad arterial periférica. EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica. FG: filtrado glomerular.

Tabla 35. Regresión de Cox para ictus en la población con obesidad mórbida

	Univariado			Multivariado		
	HR	IC	p	HR	IC	p
Tipo de ACOD	56,445	0,010-333769	0,363	-	-	-
Edad	1,010	0,868-1,174	0,898	-	-	-
Sexo (mujer)	62,919	0,001-623171	0,480	-	-	-
Hipertensión arterial	23,469	0,000-29841	0,768	-	-	-
Diabetes	83,035	0,001-858093	0,453	-	-	-
Insuficiencia cardíaca	0,034	0,000-75130	0,651	-	-	-
Valvulopatía	0,037	0,000-173199	0,772	-	-	-
Cardiopatía Isquémica	5,203	0,307-87,371	0,253	-	-	-
Enfermedad arterial	20,318	0,000-117945	0,953	-	-	-
Ictus/AIT previo	4,282	0,264-69,426	0,306	-	-	-
Neoplasia	9,667	0,490-190,82	0,136	-	-	-
Tabaquismo	1,754	0,308-8,903	0,472	-	-	-
FG < 50 ml/min	1,000	0,000-1179,8	1,000	-	-	-
CHA₂DS₂-VASc	2,291	0,800-6,557	0,122	-	-	-
Dosis estándar	0,402	0,025-6,543	0,522	-	-	-

AIT: accidente isquémico transitorio. FG: filtrado glomerular.

Tabla 36. Regresión de Cox para sangrado en la población con obesidad mórbida

	Univariado			Multivariado		
	HR	IC	p	HR	IC	p
Tipo de ACOD	0,733	0,301-1,976	0,582	-	-	-
Edad	1,110	1,007-1,224	0,036	-	-	-
Hipertensión arterial	0,440	0,063-3,646	0,449	-	-	-
Diabetes	1,126	0,660-21,923	0,663	-	-	-
Alcoholismo	0,049	0,000-1951,45	0,824	-	-	-
Sangrado mayor previo	2,311	0,289-19,649	0,427	-	-	-
Hepatopatía	0,047	0,000-83439,4	0,753	-	-	-
Valvulopatía	0,855	0,103-7,146	0,885	-	-	-
Antiagregación	0,044	0,000-6988,9	0,609	-	-	-
Neoplasia	5,7469	1,267-26,050	0,023	-	-	-
FG < 50 ml/min	21,884	0,000-5259,4	0,680	-	-	-
HAS-BLED	1,527	0,6887-3,391	0,295	-	-	-
Dosis estándar	0,413	0,092-1,847	0,248	-	-	-

FG: filtrado glomerular.

5.5. DOSIFICACIÓN

Se pudo saber si estaban recibiendo una dosis correcta según ficha técnica en 2218 pacientes (el 89 %), de los cuales, observamos que el 23 % estaban siendo incorrectamente dosificados (Tabla 17), siendo el 20 % infradosificados. Para el caso de dabigatran, consultar en Anexo 3 los criterios de ajuste que se utilizaron. Por subgrupos, la población anciana era la que con mayor frecuencia recibía una dosis incorrecta (32,6 %), seguida de los pacientes con obesidad mórbida (20 %) y la población con insuficiencia renal (16,5 %), predominando en todos los casos la infradosificación, siendo más notable en la población de mayor edad (Figura 11).

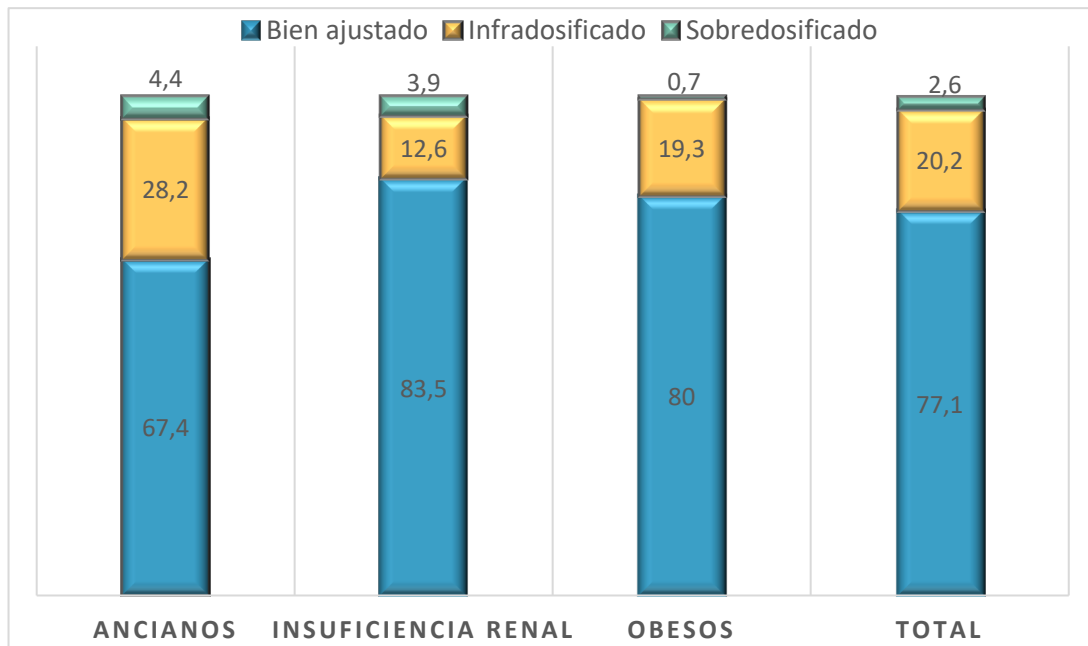


Figura 11. Dosificación en cada una de las poblaciones (%).

Rivaroxaban fue el fármaco que se prescribió de manera incorrecta con más frecuencia (26,1 %), seguido de edoxaban (23,2 %), apixaban (21,1 %) y dabigatran (20 %). En todos los fármacos la infradosificación predominaba, salvo para dabigatran, que tuvo una proporción similar de infradosificación y sobredosificación. Prácticamente todas las dosis erróneas de rivaroxaban y apixaban fueron por defecto (<1 % de sobredosificación (Figura 12)).

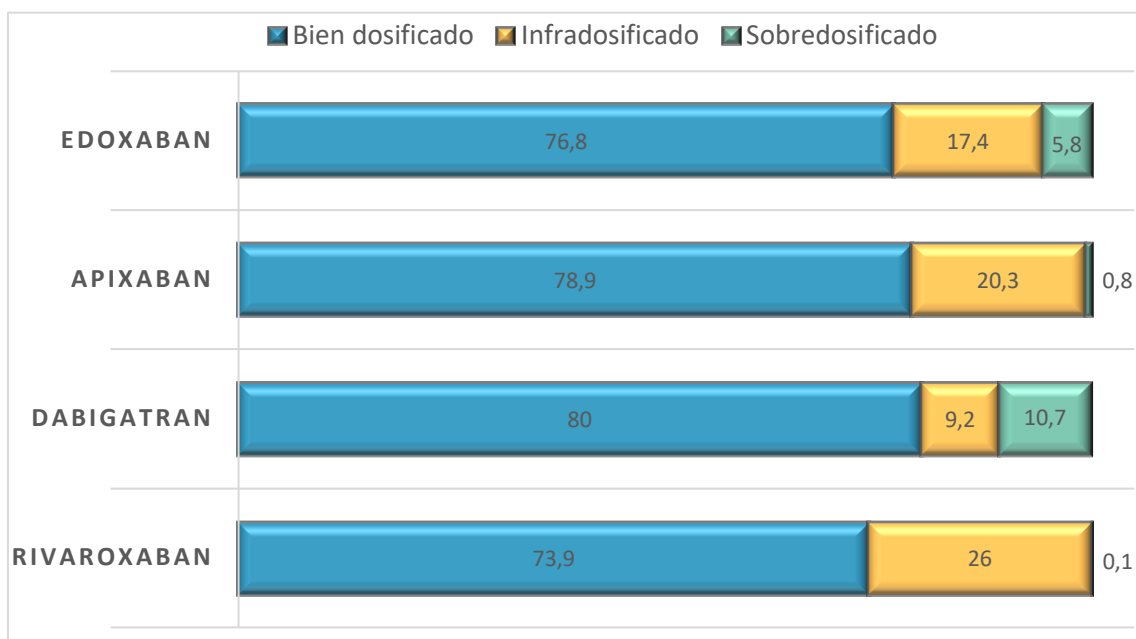


Figura 12. Dosificación por tipo de ACOD (%).

Al analizar la prescripción según especialidades, Cardiología fue la principal prescriptora (70 %) (Figura 13). Rivaroxaban fue el fármaco más prescrito por Cardiología, Urgencias y Atención Primaria, mientras que Medicina Interna, Neurología y Hematología prescribieron con más frecuencia apixaban. La especialidad que con más frecuencia dosificó erróneamente a los pacientes fue Atención Primaria, con un 42,8 % de pacientes estando incorrectamente dosificados. Neurología fue la que mejor se adaptó a las fichas técnicas de los fármacos, con solo un 14,6 % de dosificación incorrecta (Figura 14).

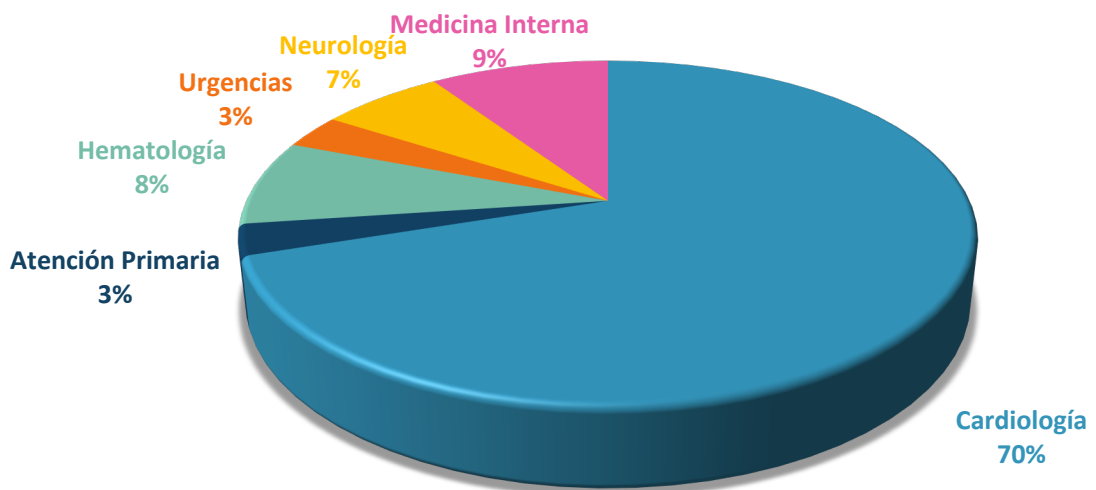


Figura 13. Prescripción de ACOD según especialidad.

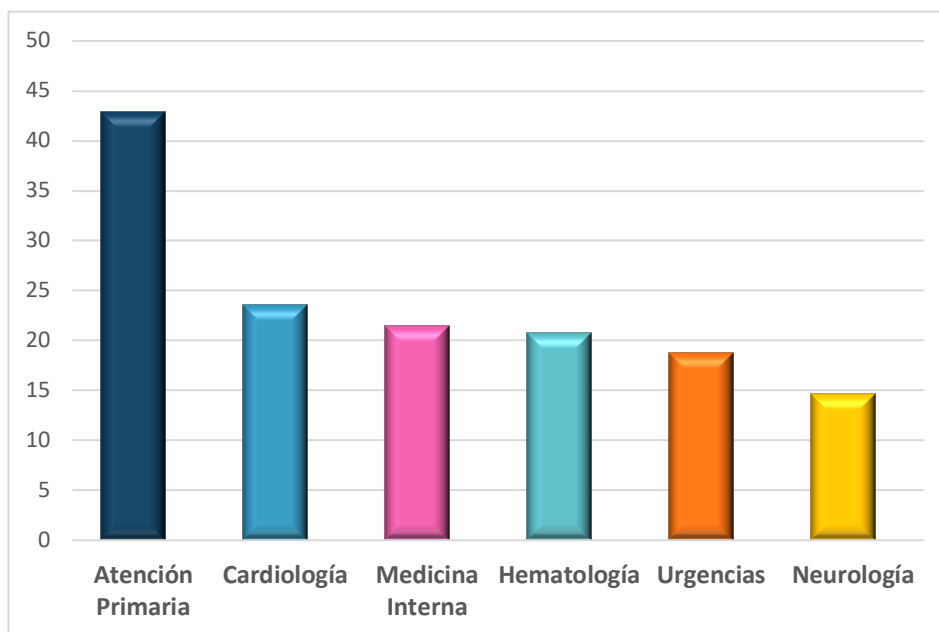


Figura 14. Incorrecta dosificación según especialidad (%).

Se analizaron los eventos en la población general según el correcto o incorrecto ajuste de los fármacos, obteniendo los siguientes resultados: los pacientes infradosificados tenían mayor tasa de muerte con respecto a los correctamente dosificados (13,6 vs 8,5 %, $p < 0,001$); en cuanto a los eventos trombóticos, no se observaron diferencias entre los grupos; los pacientes sobredosificados tenían una ligera tendencia a riesgo de sangrado mayor que los bien dosificados (6,7 % vs 5,1 %, $p = 0,727$), aunque sin significación estadística (Tabla 37).

Tabla 37. Eventos según el ajuste de los ACOD en la población general

	Mal dosificado N = 506		Bien dosificado N = 1712	p ^a	p ^b
	Infradosificado	Sobredosificado			
Muerte	69 (13,6 %)	5 (8,6 %)	145 (8,5 %)	<0,001	0,974
Ictus isquémico/AIT	16 (3,6 %)	2 (3,4 %)	51 (3,0 %)	0,532	0,840
Embolismo sistémico	0	1 (1,7 %)	3 (0,2 %)	0,743	0,015
HIC	3 (0,6 %)	0	10 (0,6 %)	0,841	0,559
Sangrado mayor	25 (5,5 %)	3 (6,7 %)	88 (5,1 %)	0,727	0,995
Sangrado menor	73 (14,4 %)	7 (12,0 %)	226 (13,12%)	0,100	0,796

AIT: accidente isquémico transitorio. HIC: hemorragia intracraneal.

p^a: infradosificado- bien dosificado, p^b: sobredosificado-bien dosificado.

Para identificar factores asociados a la prescripción de una dosis inadecuada de ACOD se realizó una regresión logística, observando que el fármaco rivaroxaban, la edad avanzada y el antecedente de sangrado mayor se asociaron de forma independiente con la infradosificación, mientras que el fármaco dabigatran, la edad avanzada y un valor alto en la escala CHA₂DS₂-VASc, se asociaron de forma estadísticamente significativa con sobredosificación (Tablas 38 y 39).

Tabla 38. Regresión logística binaria para la infradosificación						
	Univariado			Multivariado		
	OR	IC	p	OR	IC	p
Rivaroxaban	1,669	1,354-2,059	<0,001	1,582	1,261-1,984	<0,001
Edad > 80 años	2,314	1,874-2,858	<0,001	2,256	1,749-2,910	<0,001
Filtrado glomerular	1,005	1,002-1,008	0,003	0,999	0,995-1,003	0,416
Hipertensión arterial	0,802	0,576-1,117	0,192	-	-	-
Valvulopatía	0,859	0,664-1,112	0,248	-	-	-
Sangrado mayor previo	1,833	1,319-2,549	<0,001	1,743	1,198-2,510	0,004
Antiagregación	0,723	0,521-1,005	0,054	-	-	-
Neoplasia	1,452	1,080-1,931	0,013	1,302	0,952-1,782	0,099
Peso	1,006	0,999-1,012	0,093	-	-	-
IMC	0,987	0,976-0,998	0,020	1,007	0,994-1,021	0,923
Hemoglobina	1,067	1,009-1,127	0,022	0,996	0,993-1,064	0,907
CHA ₂ DS ₂ -VASc	0,895	0,840-0,955	0,001	1,024	0,929-1,128	0,635
HAS-BLED	0,679	0,521-	0,005	0,912	0,774-1,074	0,271

IMC: índice de masa corporal

Tabla 39. Regresión logística binaria para la sobredosificación						
	Univariado			Multivariado		
	OR	IC	p	OR	IC	p
Dabigatran	15,17	7,954-28,963	<0,001	18,99	9,702-37,200	<0,001
Edad > 80 años	3,629	2,629-6,293	<0,001	2,501	1,381-4,530	0,002
Filtrado glomerular	1,013	1,004-1,023	0,007	0,251	0,183-0,344	0,658
Hipertensión arterial	0,496	0,178-1,384	0,181	-	-	-
Valvulopatía	0,715	0,387-1,320	0,283	-	-	-
Peso	1,026	1,007-1,044	0,006	1,017	0,993-1,041	0,174

	Univariado			Multivariado		
	OR	IC	p	OR	IC	p
IMC	1,004	0,979-1,029	0,780	-	-	-
Ictus/AIT previo	2,300	1,325-3,990	0,003	1,134	0,540-2,373	0,739
CHA₂DS₂-VASc	1,464	1,242-1,724	<0,001	1,308	1,022-1,675	0,001
HAS-BLED	0,670	0,521-0,885	0,004	0,744	0,388-1,427	0,820

IMC: índice de masa corporal

6. DISCUSIÓN

6.1. PACIENTES DE EDAD AVANZADA

El 44 % de nuestra cohorte tenía 80 años o más, un valor bastante superior al de los ensayos clínicos (13 % en ARISTOTELE⁹⁷ o 21 % en ENGAGE AF-TIMI⁶²). La seguridad de la anticoagulación en la población anciana está menos estudiada que en pacientes más jóvenes. Un metaanálisis que evaluaba el riesgo hemorrágico en pacientes > 75 años, observó que dabigatran aumentaba el riesgo de sangrado gastrointestinal, mientras que para apixaban y edoxaban el riesgo de sangrado mayor fue menor⁶⁰. Otro metaanálisis publicado por Malik et al.⁶¹, posiciona claramente los ACOD en la prevención del ictus en pacientes ancianos con FA con respecto a warfarina, y, dentro de estos, apixaban parece el más seguro en esta población, al ofrecer menores tasas de sangrado mayor. Estudios como el de Sadlon y Tsakiris⁵⁹ y el de Deng et al.⁹⁸ corroboran estos resultados y se posicionan de nuevo a favor de apixaban, recomendando este anticoagulante en población > 75 años. En cuanto a la efectividad en la prevención del ictus, los registros y metaanálisis disponibles reproducen los resultados de los ensayos clínicos, siendo al menos tan efectivos como la warfarina y ofreciendo incluso tasas menores de ictus isquémico para dabigatran 150 mg y apixaban⁶⁰.

Los resultados de nuestro estudio al comparar los ACOD entre ellos, teniendo en cuenta que el grupo de edoxaban no se incluyó en los análisis al no tener suficiente volumen de pacientes (sólo 30 pacientes tomaban edoxaban de los 1032 de este grupo), van en consonancia con lo que afirman dichos metaanálisis ([Tabla 21](#)), ya que, aunque no alcanzaron la significación estadística, se observó una tendencia de apixaban a tener una menor tasa de ictus (2,8 % vs. 4,8 % para rivaroxaban y 4,6 % para dabigatran, $p=0,299$), y hemorragias mayores (4,9 % vs. 6,6 % para rivaroxaban y 7,6 % para dabigatran, $p=0,619$), y un menor porcentaje de sangrados menores estadísticamente significativo (9,8 % vs. 18,4 % para rivaroxaban y 13,7 % para dabigatran, $p=0,004$). La mortalidad en el grupo de apixaban fue ligeramente mayor ($p=0,369$), probablemente debido a que los pacientes tomando este fármaco eran los de mayor edad, y mayores puntuaciones en las escalas CHA₂DS₂-VASC y HAS-BLED, como se vio en el artículo previamente publicado sobre esta cohorte⁹⁹.

Al igual que en el subanálisis de los ensayos clínicos^{62,97,100}, observamos que a medida que aumenta la edad, aumentan la mortalidad y el ictus isquémico (Figura 7). En el apartado hemorragia mayor, esto no se cumple literalmente en nuestro estudio, ya que del subgrupo más joven (65-74 años) al siguiente rango de edad (75-84 años) observamos claramente un aumento del sangrado (de 3,5 a 6,4 %), sin embargo, el subgrupo de mayor edad (≥ 85 años) presentó una tasa de sangrados ligeramente menor (5,1 %), probablemente debido a un mayor porcentaje de infradosificación en este rango de edad (Anexo 1). Se escogieron esos puntos de corte (65-74, 75-84, ≥ 85 años) para conseguir una máxima homogeneidad en el número de pacientes de cada subgrupo.

En nuestra población, observamos que apixaban y rivaroxaban, fueron los ACOD más prescritos. Al analizar los eventos principales, encontramos una mayor incidencia de mortalidad (10,4 vs. 3,8/100 pacientes-año, $p < 0,001$) e ictus isquémico (2,2 vs. 1,4/100 pacientes-año, $p = 0,045$) en la población más anciana con respecto a la población más joven y aunque no alcanzó la significación estadística, también hubo una tendencia a sufrir más sangrado mayor en la población más anciana (3,5 vs. 2,6/100 pacientes-año $p = 0,080$). Las tasas de ictus y hemorragia mayor observadas en este subgrupo de pacientes ancianos son mayores que las reportadas en los ensayos clínicos pivotaes^{44,46,47,48}. El registro prospectivo de Dresden¹⁰¹, que incluyó 3984 pacientes con FA, de lo cuales 752 eran mayores de 80 años, con un seguimiento de 2,5 años, observó una tasa de ictus isquémico de 1,0/100 pacientes-año, y una tasa de hemorragia mayor de 1,2/100 pacientes-año, concluyendo que estos fármacos son efectivos y seguros en este rango de edad.

En el análisis multivariante, observamos que los pacientes con insuficiencia cardiaca, EPOC y neoplasia, tenían más riesgo de muerte. Los pacientes con ictus o AIT previos, y puntuaciones altas de CHA₂DS₂-VASc tenían más riesgo de padecer un nuevo ictus en el análisis univariado. Esto puede ser importante a la hora de decantarnos más por algún tipo de anticoagulante según el perfil del paciente como, por ejemplo, aquellos que demostraron superioridad con respecto a warfarina en la prevención del ictus - apixaban y dabigatran 150 mg -, en pacientes con ictus previos o CHA₂DS₂-VASc altos, valorando el riesgo-beneficio. La valvulopatía se asoció de manera independiente

al sangrado mayor en la población anciana en nuestro estudio, lo cual ya se había publicado previamente en un estudio de nuestra cohorte que analiza el impacto de la valvulopatía en los pacientes con FA, demostrando un aumento del riesgo de muerte y sangrado mayor¹⁰².

En resumen, el paciente anciano es especialmente vulnerable a la hora de padecer tanto eventos isquémicos como hemorrágicos y esta vulnerabilidad aumenta proporcionalmente con la edad, por lo que es importante un seguimiento estrecho a partir de los 80 años.

6.2. PACIENTES CON INSUFICIENCIA RENAL

La insuficiencia renal crónica es una comorbilidad frecuente en pacientes con FA, especialmente en los ancianos. Se ha visto que a medida que el aclaramiento renal disminuye, la tasa de mortalidad, ictus isquémico y hemorragia mayor aumenta¹⁰¹, lo cual hemos visto reflejado en nuestro estudio ([Tabla 26](#) y [Figura 8](#)), donde los pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento renal < 30 ml/min), tienen una tasa de mortalidad mayor y una tendencia a sufrir más ictus isquémicos que los pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento renal 30-49 ml/min), y estos a su vez tienen más riesgo que los que tienen una función renal normal (aclaramiento \geq 50 ml/min). En cuanto al sangrado, encontramos que el grupo que más sangra es de insuficiencia renal moderada, que se podría explicar por el mayor porcentaje de sobredosificación en este grupo ([Anexo 2](#)).

Merece la pena destacar que los métodos usados para valorar el filtrado glomerular varían de unos estudios a otros, lo cual puede dar lugar a resultados contradictorios. La fórmula utilizada en los ensayos pivotaes de los ACOD fue la Cockcroft-Gault (CG), que tiene en cuenta la creatinina, la edad, el sexo, el peso y la talla, además es la recomendada en las fichas técnicas y, por tanto, la que hemos usado en nuestro estudio.

De nuevo las tasas de muerte (10,1/100 pacientes-año), ictus isquémico (2,7/100 pacientes-año) y sangrado mayor (4,1/100 pacientes-año) en este grupo, son mayores

que las reportadas en los ensayos clínicos^{44,46,47,48}. Aunque los ensayos clínicos demostraron que los ACOD son efectivos y seguros en pacientes con insuficiencia renal leve, no hay apenas datos en pacientes con insuficiencia renal moderada-grave, ya que éstos no estuvieron incluidos en los ensayos. Si analizamos los grupos con aclaramiento renal < 50 ml/min de cada uno de los ensayos individualmente, el subanálisis del ensayo RE-LY¹⁰⁴, confirmó la efectividad de dabigatran en la prevención del ictus isquémico en este grupo de pacientes, principalmente para la dosis de 150 mg, con una tasa similar de sangrados comparados con warfarina. El subanálisis del estudio ROCKET AF¹⁰⁵ en insuficiencia renal, también corroboró la efectividad de rivaroxaban en la prevención del ictus isquémico, sin observar diferencias en cuanto al sangrado con respecto a warfarina. El subanálisis del ensayo ARISTOTELE también ha demostrado la efectividad de apixaban en cuanto a la prevención del ictus isquémico independientemente de la función renal, con una menor tasa de sangrados con respecto a warfarina¹⁰⁶. El estudio ENGAGE¹⁰⁷, observó que en pacientes con insuficiencia renal, la efectividad y seguridad de edoxaban 60 mg se mantenía, sin embargo, en pacientes con aclaramiento renal > 95 ml/min, edoxaban perdía eficacia en la prevención del ictus isquémico con respecto a warfarina (no estadísticamente significativo), lo que motivó la publicación de una alarma por parte de la *Food and Drug Association* (FDA), no recomendando su uso en estos pacientes.

Un metaanálisis de Felberg et al.⁶⁹ que analizaba los resultados entre los cuatro tipos de ACOD con warfarina en pacientes con insuficiencia renal, incluyendo pacientes en diálisis, observó superioridad de dabigatran 150 mg y apixaban en la prevención del ictus con respecto a warfarina, al igual que los ensayos clínicos, y menos sangrado con apixaban y edoxaban. En nuestro estudio, al comparar los ACOD entre sí – de nuevo se excluyeron los pacientes con edoxaban por ser solo 21 pacientes –, no encontramos diferencias significativas en cuanto a los eventos principales ([Tabla 27](#)).

En cuanto a los factores predictores de muerte, la edad, tener una valvulopatía y el antecedente de neoplasia, se asociaron de forma independiente con el incremento de muerte. La edad es un factor no modificable sobre el que no podemos actuar, pero los pacientes con insuficiencia renal afectados de una valvulopatía y/o cáncer, deberían

ser seguidos de cerca por los especialistas correspondientes para adelantarnos a posibles complicaciones.

En definitiva, los pacientes con deterioro de la función renal son pacientes de difícil manejo con un perfil clínico de mayor riesgo de muerte, ictus isquémico y hemorragia mayor, que deben ser evaluados con regularidad y de manera multidisciplinar.

6.3. PACIENTES CON OBESIDAD MÓRBIDA

Al comparar con los registros publicados en población con obesidad mórbida^{89, 108,109}, en nuestra población observamos un porcentaje similar de ictus isquémico, pero un mayor porcentaje de sangrado mayor. En las publicaciones previas de nuestro registro donde analizábamos la población general^{99,110}, también encontrábamos mayor tasa de sangrado con respecto a los ensayos clínicos y los otros registros en vida real publicados, siendo la diferencia más notable en el grupo de rivaroxaban^{111,112}. Este aumento del sangrado mayor se vio tanto en la población obesa como en la no obesa y quizá se explique por el peor perfil clínico de nuestros pacientes con respecto a dichos estudios.

Al comparar con el grupo control, la cohorte no obesa de nuestro registro, no se encontraron diferencias en los eventos principales. En este caso los grupos eran muy desiguales en cuanto a número de pacientes, no pudiendo sacar conclusiones fehacientes de este análisis. Tras comparar por tipo de ACOD, se observó que apixaban se asociaba con un mayor riesgo de muerte, sin embargo, dados los pocos eventos de cada grupo (3/54 pacientes con rivaroxaban, 7/39 pacientes con apixaban y 2/42 pacientes con dabigatran) , este hecho debería interpretarse con cautela.

Entre los factores predictores de mortalidad, encontramos la diabetes y la insuficiencia cardiaca. Este dato podría ser de utilidad a la hora de remitir a los pacientes precozmente al especialista correspondiente para su seguimiento (endocrinología, cardiología...) y llevar así un control más estricto en pacientes de estas características. Por otro lado, se observó que tomar la dosis estándar del fármaco fue un factor

protector de mortalidad, por lo que debemos seguir las recomendaciones de las fichas técnicas y no prescribir una dosis subóptima, como ocurre en el 18,5 % de nuestra cohorte con obesidad mórbida.

Los estudios farmacodinámicos publicados demuestran una menor concentración del fármaco en pacientes con obesidad. En el caso de apixaban, en pacientes con peso > 120 kg, la concentración del fármaco disminuye un 30 % con respecto a la población control⁸¹; en el caso de dabigatran, la concentración fue un 20 % menor en pacientes con peso > 100 kg¹¹³ con respecto a la control; para rivaroxaban, el perfil farmacocinético fue comparable en pacientes con peso > 120 kg y la población control⁸⁵. En edoxaban no hay estudios farmacocinéticos hasta el momento. Esta diferencia en las concentraciones plasmáticas, podría deberse al modelo bicompartimental que siguen dabigatran y apixaban^{114,115}, comparado con rivaroxaban, que sigue un modelo monocompartimental¹¹⁶.

En los pacientes con bajo peso (< 50 kg) se ha demostrado que tienen un riesgo incrementado de sangrado, al tener una mayor concentración del fármaco¹¹⁴. Sin embargo, no se ha podido demostrar que los pacientes con obesidad mórbida tengan un riesgo incrementado de ictus isquémico a pesar de tener concentraciones más bajas del fármaco. Algunos estudios sugieren que la eficacia y seguridad de apixaban y rivaroxaban en población con obesidad mórbida es comparable a la población no obesa, no así con dabigatran, para el cual se han descrito un mayor número de eventos isquémicos^{83,115,116}, lo cual no vemos reflejado en nuestro estudio, donde no encontramos diferencias para ninguno de los tres ACOD analizados (rivaroxaban, apixaban y dabigatran), si bien es cierto, el tamaño muestra fue pequeño como para ver diferencias. Recientemente se ha publicado un estudio en 6052 pacientes en tratamiento con un ACOD (apixaban, dabigatran o rivaroxaban), con peso \geq 120 kg y/o IMC \geq 40, en el que se ha visto que estos tres ACOD mantienen su efectividad en la prevención de eventos isquémicos con respecto a warfarina, con una menor tasa de hemorragias mayores¹¹⁷.

Durante el tiempo de inclusión, no se registró ningún paciente en tratamiento con edoxaban en la población con obesidad mórbida. Volviendo a la alerta de la FDA sobre

el uso de edoxaban en pacientes con aclaramiento renal alto (> 95 ml/min), se vio que estos pacientes eran sobre todo varones jóvenes, con peso > 100 kg y diabéticos, por lo que habría que tener precaución con la prescripción de este fármaco en pacientes con obesidad mórbida y aclaramiento renal aumentado. Sin embargo, en nuestro estudio no hemos confirmado dicha afirmación, ni para edoxaban ni para ninguno de los otros ACOD ([Anexo 4](#)).

La literatura disponible en pacientes con obesidad mórbida en tratamiento con ACOD es escasa y con tamaños muestrales pequeños (entre 100 y 200 pacientes), salvo el último artículo publicado, que sí cuenta con gran cantidad de pacientes¹¹⁵. Aunque nuestros resultados no muestran una mayor tasa de ictus isquémicos en la población con obesidad mórbida, sería conveniente una vigilancia estrecha de estos pacientes y, si estuviera disponible, hacer mediciones plasmáticas de los fármacos en el laboratorio y correlacionarlas con los eventos clínicos observados.

6.4. DOSIFICACIÓN

En nuestro estudio, la población anciana fue la peor dosificada, con un 32,6 % de pacientes que recibían una dosis incorrecta, siendo el doble que los pacientes con insuficiencia renal (16,5 %), y considerablemente mayor que los pacientes con obesidad mórbida (20 %). Estos valores de incorrecta dosificación varían según los registros consultados, desde el 13 % hasta el 50 %^{94,118}. Según los criterios utilizados para el ajuste de cada fármaco en nuestro estudio, dabigatran fue el mejor dosificado, aunque el que más porcentaje de sobredosificación tenía ([Figura 11](#)). Hay que interpretar estos datos con cautela ya que dabigatran tiene criterios de ajuste más laxos ([Anexo 3](#)) que los otros ACOD, y requiere mayor individualización del paciente para decidir la dosis a prescribir.

En cuanto a la especialidad prescriptora, observamos que Atención Primaria dosificó de manera incorrecta a casi la mitad de los pacientes. En este sentido sería recomendable profundizar en la formación en el sector de la Atención Primaria, ya que son parte importante del manejo de estos fármacos.

La discrepancia en las posologías de los nuevos anticoagulantes orales según la ecuación utilizada para el cálculo del filtrado glomerular (C-G: Cockcroft-Gault, CKD-EPI: Chronic Kidney Disease Epidemiology, MDRD: Modification of Diet in Renal Disease), es frecuente, sobre todo en los pacientes ancianos con deterioro de la función renal¹¹⁹, lo cual podría estar influyendo a la hora de prescribir una dosis incorrecta. Generalmente, la fórmula de Cockcroft-Gault, que es la empleada en nuestro estudio, es la menos usada en la práctica clínica, debido a que hay que calcularla manualmente mientras que tanto la fórmula CKD-EPI como la MDRD vienen calculadas automáticamente mediante una estimación desde el laboratorio. Por otro lado, en las historias clínicas no venía reflejado ni la fórmula utilizada para el cálculo de la función renal ni el motivo por el cual el médico prescriptor se decantaba por una dosis u otra, por lo que el motivo de la incorrecta dosificación no se pudo averiguar en la mayoría de los casos.

El estudio danés de Nielsen et al.¹²⁰ analizó la efectividad y seguridad de las dosis reducidas de rivaroxaban 15 mg, apixaban 2,5 mg y dabigatran 110 mg, con respecto a warfarina, independientemente de si estaban bien ajustadas o no. La reducción del ictus con dabigatran y rivaroxaban no alcanzó la significación estadística y, para apixaban, incluso se observó una tendencia no significativa a padecer más ictus isquémico. En cuanto a los sangrados, dabigatran se asoció con una menor tasa de hemorragias mayores estadísticamente significativa. Al analizar el subgrupo que estaba recibiendo correctamente la dosis ajustada, rivaroxaban fue el único que demostró beneficio estadísticamente significativo en la reducción del ictus isquémico, mientras que apixaban y dabigatran vieron reducida la tasa de sangrados mayores.

El registro ORBIT-AF⁹⁴, que incluyó 11.603 pacientes, no encontró mayor tasa de ictus en pacientes infradosificados, ni mayor tasa de sangrados en los sobredosificados. Sí demostró una mayor frecuencia de hospitalización en estos pacientes. En nuestro análisis, tampoco hemos encontrado diferencias en cuanto a la tasa de ictus ni de hemorragias en función de la dosificación (Tabla 37). La ausencia de diferencias en nuestro caso podría deberse, además de por el escaso número de eventos en cada uno de los subgrupos, por la distribución desigual de las escalas de riesgo trombótico y hemorrágico entre cada grupo (Anexo 5). En cuanto a la mortalidad, sí se ha observado

un riesgo de muerte mayor en los pacientes infradosificados con respecto a los que recibían una dosis correcta (13,6 % vs. 8,5 %, $p < 0,001$), como ha demostrado el registro GARFIELD-AF recientemente¹¹⁶, que analizaba el impacto de la dosificación de los ACOD, por exceso o por defecto, en la mortalidad, ictus isquémico y hemorragias mayores, sin encontrar diferencias para estos dos últimos eventos.

En el registro prospectivo español FANTASIA¹²¹, un 32 % de los pacientes estaban recibiendo una dosis inadecuada de ACOD, valores algo superiores a los de nuestro estudio (23 %) y con un menor porcentaje de infradosificación (el 56 % frente al 87 % de nuestra población). En el análisis multivariado de dicho estudio, observaron que la prescripción de una dosis incorrectamente reducida se asociaba a pacientes más jóvenes, con CHA_2DS_2-VASc menor, mayor IMC, y el fármaco dabigatran, mientras que la prescripción de una dosis incorrectamente alta, se asoció con un índice de comorbilidad de Charlson más bajo, mayor puntuación de CHA_2DS_2-VASc , la presencia de miocardiopatía hipertrófica, enfermedad valvular aórtica, el uso de antiagregantes, y los fármacos apixaban y rivaroxaban. En nuestro estudio, sin embargo, rivaroxaban no se asoció con sobredosificación, sino con infradosificación, junto con la edad avanzada y el antecedente de sangrado, mientras que el fármaco dabigatran junto con la edad avanzada de nuevo y puntuaciones altas en la escala CHA_2DS_2-VASc , se asoció con la prescripción de una dosis erróneamente alta.

Como se puede observar, hay discrepancias entre los distintos estudios publicados, así como con los datos obtenidos en nuestro registro. Son necesarios estudios farmacocinéticos en estos pacientes para entender mejor la efectividad y seguridad de dosis subóptimas de los ACOD.

6.5. LIMITACIONES

El escaso número de pacientes incluidos en algunos subgrupos, como el de obesidad mórbida, limitan la validez externa de los resultados e impide que se puedan extrapolar al resto de poblaciones de otras regiones. No obstante, consideramos que la

validez en nuestro entorno sí es elevada, ya que se trata de un registro multicéntrico de práctica clínica real.

En cuanto a la selección y seguimiento de los pacientes, se perdieron aquellos a los que se les prescribió el ACOD en el entorno de la medicina privada, ya que no estaban registrados en el sistema de receta electrónica ni se pudo realizar seguimiento en el sistema público, salvo alguna consulta puntual. El seguimiento de los pacientes incluidos en el registro no fue homogéneo, dependiendo de la fecha de inclusión de cada paciente y la fecha de comercialización de cada ACOD. Así, edoxaban fue el ACOD que menos pacientes incluyó y con menos tiempo de seguimiento, debido a lo cual no se ha incluido en el análisis comparativo.

Al no disponer de un grupo control con AVK no pudimos hacer comparaciones directas entre los ACOD y estos fármacos.

La asignación del tratamiento no se realizó de forma aleatoria dado el carácter observacional del estudio. Este sesgo de selección hace que el efecto del tratamiento observado pudiera estar relacionado con las diferencias en las características basales de los pacientes. Estos factores de confusión se han intentado controlar mediante el análisis de regresión de Cox multivariante, aunque cabe la posibilidad de que no se hayan tenido en cuenta todos los factores de confusión necesarios, por lo que hay que interpretar los datos con cautela. Debido al diseño retrospectivo y a que los datos se obtuvieron de las historias clínicas, algunas de las variables no pudieron ser registradas en todos los pacientes.

A pesar de que en el momento de la prescripción del ACOD el paciente es instruido rigurosamente en una adecuada posología del fármaco, en el registro no hay datos de adherencia, por lo que esto podría constituir otra limitación del estudio.

En cuanto a la causa de la muerte, en numerosas ocasiones fue desconocida por no disponer de informe de éxitus, clasificada como “indeterminada” en el estudio. Respecto a la variable ictus isquémico/AIT, mencionar que los episodios de AIT pueden ser subjetivos y estar sobreestimados, o intraestimados por pasar inadvertidos al confundirse con otras patologías. Los episodios de hemorragia menor, dado su carácter

irrelevante en muchos casos, podrían estar infradiagnosticados al no encontrarse reflejados en la historia clínica.

Son necesarios ensayos clínicos con mayores tamaños muestrales en subgrupos con características especiales como los de nuestro estudio, para afirmar con rotundidad las conclusiones aquí expresadas.

7. CONCLUSIONES

- Los pacientes ancianos (≥ 80 años) en tratamiento con ACOD tienen más riesgo de muerte e ictus isquémico, y una tendencia a sufrir más sangrado mayor, comparado con la población general. Este aumento del riesgo se incrementa gradualmente con la edad para los tres eventos.
- Los pacientes con insuficiencia renal (aclaramiento < 50 ml/min) anticoagulados con un ACOD tienen más riesgo de muerte, ictus isquémico y sangrado mayor que la población general. A medida que empeora la función renal, encontramos mayor tasa de mortalidad y una tendencia a padecer más ictus isquémico, no así para los sangrados mayores, donde no se ha visto relación.
- No se ha podido demostrar que los pacientes con obesidad mórbida (IMC ≥ 40 o peso ≥ 120 kg) en tratamiento con ACOD tengan más riesgo de ictus isquémico en nuestro estudio. Tampoco hemos encontrado diferencias en el resto de eventos estudiados, ni hemos observado asociación entre el grado de obesidad y dichos eventos.
- El 23 % de la población anticoagulada con ACOD reciben una dosis incorrecta, en la mayoría de los casos una dosis inferior a la que corresponde. El ACOD más prescrito de forma incorrecta en nuestro medio fue rivaroxaban.
- Se ha comprobado que los pacientes infradosificados tienen una mayor tasa de mortalidad, pero no se ha podido demostrar su relación clara con un aumento de eventos isquémicos, ni hemorrágicos en los sobredosificados.
- Son necesarios ensayos clínicos para entender mejor el funcionamiento de estos fármacos en poblaciones especiales.

8. REFERENCIAS

1. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2016 Oct 7;37(38):2893–962.
2. Atrial fibrillation - Symptoms and causes [Internet]. Mayo Clinic. [cited 2020 Nov 9]. Available from: <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/atrial-fibrillation/symptoms-causes/syc-20350624>
3. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* [Internet]. 2020 Aug 29 [cited 2020 Oct 7]; Available from: <https://academic.oup.com/eurheartj/advance-article/doi/10.1093/eurheartj/ehaa612/5899003>
4. Cohen AT, Hill NR, Luo X, Masseria C, Abariga SA, Ashaye AO. A systematic review of network meta-analyses among patients with nonvalvular atrial fibrillation: A comparison of efficacy and safety following treatment with direct oral anticoagulants. *Int J Cardiol*. 2018 Jun 30;
5. Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, Singh D, Rienstra M, Benjamin EJ, et al. Worldwide Epidemiology of Atrial Fibrillation: A Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation*. 2014 Feb 25;129(8):837–47.
6. Gómez-Doblas JJ, Muñoz J, Martín JJA, Rodríguez-Roca G, Lobos JM, Awamleh P, et al. Prevalencia de fibrilación auricular en España. Resultados del estudio OFRECE. *Rev Esp Cardiol*. 2014 Apr;67(4):259–69.
7. Krijthe BP, Kunst A, Benjamin EJ, Lip GYH, Franco OH, Hofman A, et al. Projections on the number of individuals with atrial fibrillation in the European Union, from 2000 to 2060. *Eur Heart J*. 2013 Sep 1;34(35):2746–51.
8. Agewall S, Camm J, Barón Esquivias G, Budts W, Carerj S, Casselman F, et al. Guía ESC 2016 sobre el diagnóstico y tratamiento de la fibrilación auricular, desarrollada en colaboración con la EACTS. *Rev Esp Cardiol*. 2017 Jan;70(1):50.e1-50.e84.
9. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med*. 2007 Jun 19;146(12):857–67.
10. Watson T, Shantsila E, Lip GY. Mechanisms of thrombogenesis in atrial fibrillation: Virchow's triad revisited. *The Lancet*. 2009 Jan;373(9658):155–66.
11. Soldevila JG, Martínez Ruíz MD, Robert ID, Tornos P, Martínez-Rubio A. Evaluación de riesgo tromboembólico y hemorrágico de los pacientes con fibrilación auricular. *Rev Esp Cardiol Supl*. 2013 Jan;13:9–13.
12. Shariff N, Aleem A, Singh M, Z Li Y, J Smith S. AF and Venous Thromboembolism

- Pathophysiology, Risk Assessment and CHADS-VASc score. *J Atr Fibrillation*. 2012 Nov;5(3):649.

13. Yan S, Li Q, Xia Z, Yan S, Wei Y, Hong K, et al. Risk factors of thromboembolism in nonvalvular atrial fibrillation patients with low CHA₂DS₂-VASc score. *Medicine (Baltimore)*. 2019 Feb;98(8):e14549.

14. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boehler M, Rich MW, Radford MJ. Validation of Clinical Classification Schemes for Predicting Stroke: Results From the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA*. 2001 Jun 13;285(22):2864.

15. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA), Endorsed by the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), Authors/Task Force Members, Camm AJ, Kirchhof P, Lip GYH, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation. *EP Eur*. 2010 Oct 1;12(10):1360–420.

16. Lip GYH, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJGM. Refining Clinical Risk Stratification for Predicting Stroke and Thromboembolism in Atrial Fibrillation Using a Novel Risk Factor-Based Approach. *Chest*. 2010 Feb;137(2):263–72.

17. Lip GYH, Nielsen PB. Should Patients With Atrial Fibrillation and 1 Stroke Risk Factor (CHA₂DS₂-VASc Score 1 in Men, 2 in Women) Be Anticoagulated?: Yes: Even 1 Stroke Risk Factor Confers a Real Risk of Stroke. *Circulation*. 2016 Apr 12;133(15):1498–503.

18. Singer DE, Chang Y, Borowsky LH, Fang MC, Pomernacki NK, Udaltsova N, et al. A New Risk Scheme to Predict Ischemic Stroke and Other Thromboembolism in Atrial Fibrillation: The ATRIA Study Stroke Risk Score. *J Am Heart Assoc [Internet]*. 2013 May 20 [cited 2020 Aug 28];2(3). Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/JAHA.113.000250>

19. Aspberg S, Chang Y, Atterman A, Bottai M, Go AS, Singer DE. Comparison of the ATRIA, CHADS₂, and CHA₂DS₂-VASc stroke risk scores in predicting ischaemic stroke in a large Swedish cohort of patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2016 Nov 7;37(42):3203–10.

20. van den Ham HA, Klungel OH, Singer DE, Leufkens HGM, van Staa TP. Comparative Performance of ATRIA, CHADS₂, and CHA₂DS₂-VASc Risk Scores Predicting Stroke in Patients With Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2015 Oct;66(17):1851–9.

21. Hijazi Z, Lindbäck J, Alexander JH, Hanna M, Held C, Hylek EM, et al. The ABC (age, biomarkers, clinical history) stroke risk score: a biomarker-based risk score for predicting stroke in atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2016 May 21;37(20):1582–90.

22. Pérez-Copete J, Esteve-Pastor MA, Roldán V, Valdés M, Marín F. Escalas de evaluación del riesgo tromboembólico y hemorrágico en la fibrilación auricular. *Rev Esp Cardiol*. 2016 Jan 1;16:25–32.

23. Gage BF, Yan Y, Milligan PE, Waterman AD, Culverhouse R, Rich MW, et al. Clinical classification schemes for predicting hemorrhage: Results from the National Registry of Atrial Fibrillation (NRAF). *Am Heart J*. 2006 Mar;151(3):713–9.
24. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJGM, Lip GYH. A Novel User-Friendly Score (HAS-BLED) To Assess 1-Year Risk of Major Bleeding in Patients With Atrial Fibrillation. *Chest*. 2010 Nov;138(5):1093–100.
25. Schulman S, Kearon C, the SUBCOMMITTEE ON CONTROL OF ANTICOAGULATION OF THE SCIENTIFIC AND STANDARDIZATION COMMITTEE OF THE INTERNATIONAL SOCIETY ON THROMBOSIS AND HAEMOSTASIS. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients: Definitions of major bleeding in clinical studies. *J Thromb Haemost*. 2005 Apr 4;3(4):692–4.
26. Fang MC, Go AS, Chang Y, Borowsky LH, Pomernacki NK, Udaltsova N, et al. A new risk scheme to predict warfarin-associated hemorrhage: The ATRIA (Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation) Study. *J Am Coll Cardiol*. 2011 Jul 19;58(4):395–401.
27. O’Brien EC, Simon DN, Thomas LE, Hylek EM, Gersh BJ, Ansell JE, et al. The ORBIT bleeding score: a simple bedside score to assess bleeding risk in atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2015 Dec 7;36(46):3258–64.
28. Hijazi Z, Oldgren J, Lindbäck J, Alexander JH, Connolly SJ, Eikelboom JW, et al. The novel biomarker-based ABC (age, biomarkers, clinical history)-bleeding risk score for patients with atrial fibrillation: a derivation and validation study. *The Lancet*. 2016 Jun;387(10035):2302–11.
29. Lip GYH, Skjøth F, Nielsen PB, Kjældgaard JN, Larsen TB. The HAS-BLED, ATRIA, and ORBIT Bleeding Scores in Atrial Fibrillation Patients Using Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants. *Am J Med*. 2018 May;131(5):574.e13-574.e27.
30. Lip GYH, Lin H-J, Hsu H-C, Su T-C, Chen M-F, Lee Y-T, et al. Comparative assessment of the HAS-BLED score with other published bleeding risk scoring schemes, for intracranial haemorrhage risk in a non-atrial fibrillation population: The Chin-Shan Community Cohort Study. *Int J Cardiol*. 2013 Oct;168(3):1832–6.
31. Apostolakis S, Lane DA, Guo Y, Buller H, Lip GYH. Performance of the HEMORR2HAGES, ATRIA, and HAS-BLED Bleeding Risk–Prediction Scores in Patients With Atrial Fibrillation Undergoing Anticoagulation. *J Am Coll Cardiol*. 2012 Aug;60(9):861–7.
32. Ruigómez A, Johansson S, Wallander M-A, García Rodríguez LA. Risk of mortality in a cohort of patients newly diagnosed with chronic atrial fibrillation. *BMC Cardiovasc Disord*. 2002;2:5.
33. Miyasaka Y, Barnes ME, Bailey KR, Cha SS, Gersh BJ, Seward JB, et al. Mortality Trends in Patients Diagnosed With First Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2007

Mar;49(9):986–92.

34. Krahn AD, Manfreda J, Tate RB, Mathewson FAL, Cuddy TE. The natural history of atrial fibrillation: Incidence, risk factors, and prognosis in the manitoba follow-up study. *Am J Med.* 1995 May;98(5):476–84.

35. Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, Silbershatz H, Kannel WB, Levy D. Impact of Atrial Fibrillation on the Risk of Death: The Framingham Heart Study. *Circulation.* 1998 Sep 8;98(10):946–52.

36. Stewart S, Hart CL, Hole DJ, McMurray JJV. A population-based study of the long-term risks associated with atrial fibrillation: 20-year follow-up of the Renfrew/Paisley study. *Am J Med.* 2002 Oct;113(5):359–64.

37. Sankaranarayanan R, Kirkwood G, Visweswariah R, Fox D. How does Chronic Atrial Fibrillation Influence Mortality in the Modern Treatment Era? *Curr Cardiol Rev.* 2015 May 14;11(3):190–8.

38. Fauchier L, Villejoubert O, Clementy N, Bernard A, Pierre B, Angoulvant D, et al. Causes of Death and Influencing Factors in Patients with Atrial Fibrillation. *Am J Med.* 2016 Dec;129(12):1278–87.

39. Soto Ortega I, Álvarez MT. Hemostasia y trombosis en la práctica clínica. Majadahonda (Madrid): Ergon; 2018.

40. Lip GYH, Banerjee A, Boriani G, Chiang C en, Fargo R, Freedman B, et al. Antithrombotic Therapy for Atrial Fibrillation. *Chest.* 2018 Nov;154(5):1121–201.

41. Farsad B-F. Evaluation of Time in Therapeutic Range (TTR) in Patients with Non-Valvular Atrial Fibrillation Receiving Treatment with Warfarin in Tehran, Iran: A Cross-Sectional Study. *J Clin Diagn Res [Internet].* 2016 [cited 2020 Oct 7]; Available from: http://jcdr.net/article_fulltext.asp?issn=0973-709x&year=2016&volume=10&issue=9&page=FC04&issn=0973-709x&id=8457

42. Lee LH. DOACs – advances and limitations in real world. *Thromb J [Internet].* 2016 Oct 4 [cited 2018 Aug 6];14(Suppl 1). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5056491/>

43. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, Albaladejo P, Antz M, Desteghe L, et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2018 Apr 21;39(16):1330–93.

44. 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 Sep 17;361(12):1139–51.

45. Eikelboom JW, Wallentin L, Connolly SJ, Ezekowitz M, Healey JS, Oldgren J, et al.

Risk of bleeding with 2 doses of dabigatran compared with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation: an analysis of the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy (RE-LY) trial. *Circulation*. 2011 May 31;123(21):2363–72.

46. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2011 Sep 8;365(10):883–91.

47. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al. Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2011 Sep 15;365(11):981–92.

48. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, et al. Edoxaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2013 Nov 28;369(22):2093–104.

49. Farmakis D, Davlouros P, Giamouzis G, Giannakoulas G, Pipilis A, Tsivgoulis G, et al. Direct Oral Anticoagulants in Nonvalvular Atrial Fibrillation: Practical Considerations on the Choice of Agent and Dosing. *Cardiology*. 2018;140(2):126–32.

50. 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 Lond Engl*. 2014 Mar 15;383(9921):955–62.

51. Larsen TB, Skjøth F, Nielsen PB, Kjældgaard JN, Lip GYH. Comparative effectiveness and safety of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and warfarin in patients with atrial fibrillation: propensity weighted nationwide cohort study. *BMJ*. 2016 Jun 16;353:i3189.

52. Vinogradova Y, Coupland C, Hill T, Hippisley-Cox J. Risks and benefits of direct oral anticoagulants versus warfarin in a real world setting: cohort study in primary care. *BMJ*. 2018 Jul 4;k2505.

53. Anguita Sánchez M, Bertomeu Martínez V, Ruiz Ortiz M, Cequier Fillat Á, Roldán Rabadán I, Muñoz García J, et al. Direct oral anticoagulants versus vitamin K antagonists in real-world patients with nonvalvular atrial fibrillation. The FANTASIA study. *Rev Esp Cardiol Engl Ed*. 2020 Jan;73(1):14–20.

54. Cerdá M, Cerezo-Manchado JJ, Johansson E, Martínez F, Fernández M, Varela A, et al. Facing real-life with direct oral anticoagulants in patients with nonvalvular atrial fibrillation: outcomes from the first observational and prospective study in a Spanish population. *J Comp Eff Res*. 2019 Feb;8(3):165–78.

55. Chan Y-H, Lee H-F, Chao T-F, Wu C-T, Chang S-H, Yeh Y-H, et al. Real-world Comparisons of Direct Oral Anticoagulants for Stroke Prevention in Asian Patients with Non-valvular Atrial Fibrillation: a Systematic Review and Meta-analysis. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2019 Dec;33(6):701–10.

56. Chan Y-H, Lee H-F, See L-C, Tu H-T, Chao T-F, Yeh Y-H, et al. Effectiveness and Safety of Four Direct Oral Anticoagulants in Asian Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Chest*. 2019 Sep;156(3):529–43.
57. Lloyd-Jones DM, Wang TJ, Leip EP, Larson MG, Levy D, Vasan RS, et al. Lifetime Risk for Development of Atrial Fibrillation: The Framingham Heart Study. *Circulation*. 2004 Aug 31;110(9):1042–6.
58. Pérez-Villacastín J, Pérez Castellano N, Moreno Planas J. Epidemiology of Atrial Fibrillation in Spain in the Past 20 Years. *Revista Española de Cardiología (English Edition)*. 2013 Jul;66(7):561–5.
59. Sadlon A, Tsakiris D. Direct oral anticoagulants in the elderly: systematic review and meta-analysis of evidence, current and future directions. *Swiss Med Wkly [Internet]*. 2016 Sep 28 [cited 2019 Jul 15]; Available from: <http://doi.emh.ch/smw.2016.14356>
60. Sharma M, Cornelius VR, Patel JP, Davies JG, Molokhia M. Efficacy and Harms of Direct Oral Anticoagulants in the Elderly for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation and Secondary Prevention of Venous Thromboembolism: Systematic Review and Meta-Analysis. *Circulation*. 2015 Jul 21;132(3):194–204.
61. Malik AH, Yandrapalli S, Aronow WS, Panza JA, Cooper HA. Meta-Analysis of Direct-Acting Oral Anticoagulants Compared With Warfarin in Patients >75 Years of Age. *Am J Cardiol*. 2019 Jun;123(12):2051–7.
62. 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 [Internet]*. 2016 May 6 [cited 2020 Oct 13];5(5). Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/JAHA.116.003432>
63. Chan NC, Eikelboom JW. How I manage anticoagulant therapy in older individuals with atrial fibrillation or venous thromboembolism. *Blood*. 2019 May 23;133(21):2269–78.
64. KDIGO_2012_CKD_GL.pdf [Internet]. [cited 2019 Aug 13]. Available from: https://kdigo.org/wp-content/uploads/2017/02/KDIGO_2012_CKD_GL.pdf
65. Zeng W-T, Sun X-T, Tang K, Mei W-Y, Liu L-J, Xu Q, et al. Risk of thromboembolic events in atrial fibrillation with chronic kidney disease. *Stroke*. 2015 Jan;46(1):157–63.
66. Qamar A, Bhatt DL. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation in Patients With Chronic Kidney Disease. *Circulation*. 2016 Apr 12;133(15):1512–5.
67. Siontis KC, Zhang X, Eckard A, Bhave N, Schaubel DE, He K, et al. Outcomes Associated With Apixaban Use in Patients With End-Stage Kidney Disease and Atrial Fibrillation in the United States. *Circulation*. 2018 09;138(15):1519–29.
68. Chan KE, Edelman ER, Wenger JB, Thadhani RI, Maddux FW. Dabigatran and

rivaroxaban use in atrial fibrillation patients on hemodialysis. *Circulation*. 2015 Mar 17;131(11):972–9.

69. Feldberg J, Patel P, Farrell A, Sivarajahkumar S, Cameron K, Ma J, et al. A systematic review of direct oral anticoagulant use in chronic kidney disease and dialysis patients with atrial fibrillation. *Nephrol Dial Transplant*. 2019 Feb 1;34(2):265–77.

70. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Diener H-C, Hacke W, et al. Updated European Heart Rhythm Association practical guide on the use of non-vitamin-K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation: Executive summary. *Eur Heart J*. 2016 Jun 9;ehw058.

71. Yao X, Tangri N, Gersh BJ, Sangaralingham LR, Shah ND, Nath KA, et al. Renal Outcomes in Anticoagulated Patients With Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2017 Nov;70(21):2621–32.

72. Pastori D, Ettore E, Lip GYH, Sciacqua A, Perticone F, Melillo F, et al. Association of different oral anticoagulants use with renal function worsening in patients with atrial fibrillation: A multicentre cohort study. *Br J Clin Pharmacol* [Internet]. 2020 Jun 7 [cited 2020 Nov 2]; Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/bcp.14350>

73. January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, Cigarroa JE, Cleveland JC, et al. 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2014 Dec 2;130(23):2071–104.

74. Verma A, Cairns JA, Mitchell LB, Macle L, Stiell IG, Gladstone D, et al. 2014 Focused Update of the Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Atrial Fibrillation. *Can J Cardiol*. 2014 Oct;30(10):1114–30.

75. Bhatia HS, Hsu JC, Kim RJ. Atrial fibrillation and chronic kidney disease: A review of options for therapeutic anticoagulation to reduce thromboembolism risk. *Clin Cardiol*. 2018 Oct;41(10):1395–402.

76. Patel JP, Roberts LN, Arya R. Anticoagulating obese patients in the modern era: Review. *Br J Haematol*. 2011 Oct;155(2):137–49.

77. Hernández Á, Zomeño MD, Dégano IR, Pérez-Fernández S, Goday A, Vila J, et al. Exceso de peso en España: situación actual, proyecciones para 2030 y sobrecoste directo estimado para el Sistema Nacional de Salud. *Rev Esp Cardiol*. 2019 Nov;72(11):916–24.

78. Aranceta-Bartrina J, Pérez-Rodrigo C, Alberdi-Aresti G, Ramos-Carrera N, Lázaro-Masedo S. Prevalencia de obesidad general y obesidad abdominal en la población adulta española (25–64 años) 2014–2015: estudio ENPE. *Rev Esp Cardiol*. 2016 Jun;69(6):579–87.

79. ConsensoSEEDO2016.pdf [Internet]. [cited 2019 Jul 11]. Available from: <https://www.seedo.es/images/site/ConsensoSEEDO2016.pdf>
80. Piran S, Traquair H, Chan N, Bhagirath V, Schulman S. Peak plasma concentration of direct oral anticoagulants in obese patients weighing over 120 kilograms: A retrospective study. *Res Pract Thromb Haemost*. 2018 Oct;2(4):684–8.
81. Upreti VV, Wang J, Barrett YC, Byon W, Boyd RA, Pursley J, et al. Effect of extremes of body weight on the pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety and tolerability of apixaban in healthy subjects: Effect of extremes of body weight on the PK/PD of apixaban. *Br J Clin Pharmacol*. 2013 Dec;76(6):908–16.
82. Fietz C, Michels G, Müller C, Wiesen MHJ. Monitoring of Apixaban in a Super Obese Patient. *Am J Med*. 2019 Jan;132(1):e15–6.
83. Kido K, Ngorsuraches S. Comparing the Efficacy and Safety of Direct Oral Anticoagulants With Warfarin in the Morbidly Obese Population With Atrial Fibrillation. *Ann Pharmacother*. 2019 Feb;53(2):165–70.
84. Arachchilage D, Reynolds R, Devey T, Maclean R, Kitchen S, van Veen J. Effect of extremes of body weight on drug level in patient treated with standard dose of rivaroxaban for venous thromboembolism; real life experience. *Thromb Res*. 2016 Nov;147:32–5.
85. Kubitzka D, Becka M, Zuehlsdorf M, Mueck W. Body Weight Has Limited Influence on the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, or Pharmacodynamics of Rivaroxaban (BAY 59-7939) in Healthy Subjects. *J Clin Pharmacol*. 2007 Feb;47(2):218–26.
86. Friedman RJ, Hess S, Berkowitz SD, Homering M. Complication Rates After Hip or Knee Arthroplasty in Morbidly Obese Patients. *Clin Orthop Relat Res*. 2013 Oct;471(10):3358–66.
87. Moll S, Crona DJ, Martin K. Direct oral anticoagulants in extremely obese patients: OK to use? *Res Pract Thromb Haemost*. 2019 Apr;3(2):152–5.
88. Martin K, Beyer-Westendorf J, Davidson BL, Huisman MV, Sandset PM, Moll S. Use of the direct oral anticoagulants in obese patients: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*. 2016 Jun;14(6):1308–13.
89. Kushnir M, Choi Y, Eisenberg R, Rao D, Tolu S, Gao J, et al. Efficacy and safety of direct oral factor Xa inhibitors compared with warfarin in patients with morbid obesity: a single-centre, retrospective analysis of chart data. *Lancet Haematol*. 2019 Jul;6(7):e359–65.
90. Sanghai S, Wong C, Wang Z, Clive P, Tran W, Waring M, et al. Rates of Potentially Inappropriate Dosing of Direct-Acting Oral Anticoagulants and Associations With Geriatric Conditions Among Older Patients With Atrial Fibrillation: The SAGE-AF Study. *J Am Heart Assoc* [Internet]. 2020 Mar 17 [cited 2020 Mar 27];9(6). Available from:

<https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/JAHA.119.014108>

91. Palau I, Cheng BY, Heinz S, Brown S. UNDER-DOSING OF DIRECT ORAL ANTICOAGULANTS IN ATRIAL FIBRILLATION PATIENTS. *J Am Coll Cardiol*. 2019 Mar;73(9):490.
92. Suzuki K, Kato Y, Hayashi T, Maruyama H, Kikkawa Y, Kurita H. The dose of direct oral anticoagulants and outcomes of intracerebral hemorrhage: Preliminary findings. *Clin Neurol Neurosurg*. 2018 Nov;174:63–7.
93. Arbel R, Sergienko R, Hammerman A, Greenberg-Dotan S, Batat E, Avnery O, et al. Effectiveness and Safety of Off-Label Dose-Reduced Direct Oral Anticoagulants in Atrial Fibrillation. *Am J Med*. 2019 Jul;132(7):847-855.e3.
94. Steinberg BA, Shrader P, Thomas L, Ansell J, Fonarow GC, Gersh BJ, et al. Off-Label Dosing of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants and Adverse Outcomes: The ORBIT-AF II Registry. *Journal of the American College of Cardiology*. 2016 Dec;68(24):2597–604.
95. Murata N, Okumura Y, Yokoyama K, Matsumoto N, Tachibana E, Kuronuma K, et al. Clinical Outcomes of Off-Label Dosing of Direct Oral Anticoagulant Therapy Among Japanese Patients With Atrial Fibrillation Identified From the SAKURA AF Registry. *Circ J*. 2019 Mar 25;83(4):727–35.
96. Cannon CP, Brindis RG, Chaitman BR, Cohen DJ, Cross JT, Drozda JP, et al. 2013 ACCF/AHA key data elements and definitions for measuring the clinical management and outcomes of patients with acute coronary syndromes and coronary artery disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Clinical Data Standards (Writing Committee to Develop Acute Coronary Syndromes and Coronary Artery Disease Clinical Data Standards). *Circulation*. 2013 Mar 5;127(9):1052–89.
97. Halvorsen S, Atar D, Yang H, De Caterina R, Erol C, Garcia D, et al. Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin according to age for stroke prevention in atrial fibrillation: observations from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J*. 2014 Jul 21;35(28):1864–72.
98. Deng K, Cheng J, Rao S, Xu H, Li L, Gao Y. Efficacy and Safety of Direct Oral Anticoagulants in Elderly Patients With Atrial Fibrillation: A Network Meta-Analysis. *Front Med [Internet]*. 2020 Apr 7 [cited 2020 Sep 1];7. Available from: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fmed.2020.00107/full>
99. Navarro-Almenzar B, Cerezo-Manchado JJ, Caro-Martinez C, García-Candel F, Flores Blanco PJ, Ruiz GE, et al. Real-life behaviour of direct oral anticoagulants in a Spanish cohort with non-valvular atrial fibrillation: Refase Registry. *Curr Med Res Opin*. 2019 Dec 2;35(12):2035–41.

100. Halperin JL, Hankey GJ, Wojdyla DM, Piccini JP, Lokhnygina Y, Patel MR, et al. Efficacy and Safety of Rivaroxaban Compared With Warfarin Among Elderly Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation in the Rivaroxaban Once Daily, Oral, Direct Factor Xa Inhibition Compared With Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation (ROCKET AF). *Circulation*. 2014 Jul 8;130(2):138–46.
101. Beyer-Westendorf J, Tittl L, Naue C, Marten S. NOAC Therapy Is Also Effective and Safe in Patients Older Than 80 Years — Results of the Prospective Dresden NOAC Registry (NCT01588119). *Blood*. 2018 Nov 29;132(Supplement 1):422–422.
102. Caro Martínez C, Elvira Ruiz G, Flores Blanco PJ, Cerezo Manchado JJ, Albendín Iglesias H, Lova Navarro A, et al. Prevalence and Prognostic Implications of Valve Disease in Patients With Atrial Fibrillation Initiating Direct Oral Anticoagulants. *Rev Esp Cardiol Engl Ed*. 2019 Nov;72(11):935–43.
103. Lau YC, Lip GYH. Management of Atrial Fibrillation in Patients With Kidney Disease. *J Atr Fibrillation*. 2014 May;6(6):989.
104. Hijazi Z, Hohnloser SH, Oldgren J, Andersson U, Connolly SJ, Eikelboom JW, et al. Efficacy and Safety of Dabigatran Compared With Warfarin in Relation to Baseline Renal Function in Patients With Atrial Fibrillation: A RE-LY (Randomized Evaluation of Long-term Anticoagulation Therapy) Trial Analysis. *Circulation*. 2014 Mar 4;129(9):961–70.
105. Lindner SM, Fordyce CB, Hellkamp AS, Lokhnygina Y, Piccini JP, Breithardt G, et al. Treatment Consistency Across Levels of Baseline Renal Function With Rivaroxaban or Warfarin: A ROCKET AF (Rivaroxaban Once-Daily, Oral, Direct Factor Xa Inhibition Compared With Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation) Analysis. *Circulation*. 2017 Mar 7;135(10):1001–3.
106. Hijazi Z, Hohnloser SH, Andersson U, Alexander JH, Hanna M, Keltai M, et al. Efficacy and Safety of Apixaban Compared With Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation in Relation to Renal Function Over Time: Insights From the ARISTOTLE Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol*. 2016 Jul 1;1(4):451.
107. Bohula EA, Giugliano RP, Ruff CT, Kuder JF, Murphy SA, Antman EM, et al. Impact of Renal Function on Outcomes With Edoxaban in the ENGAGE AF-TIMI 48 Trial. *Circulation*. 2016 Jul 5;134(1):24–36.
108. Peterson ED, Ashton V, Chen Y-W, Wu B, Spyropoulos AC. Comparative effectiveness, safety, and costs of rivaroxaban and warfarin among morbidly obese patients with atrial fibrillation. *Am Heart J*. 2019 Jun;212:113–9.
108. Kalani C, Awudi E, Alexander T, Udeani G, Surani S. Evaluation of the efficacy of direct oral anticoagulants (DOACs) in comparison to warfarin in morbidly obese patients. *Hosp Pract*. 2019 Aug 8;47(4):181–5.
110. Caro Martinez C, Cerezo Manchado JJ, Flores Blanco PJ, Elvira Ruíz G, Albendín Iglesias H, Lova Navarro A, et al. Effectiveness and safety of rivaroxaban in nonvalvular

atrial fibrillation: data from a contemporary Spanish registry. *Curr Med Res Opin.* 2019 Aug 3;35(8):1463–71.

111. Camm AJ, Amarenco P, Haas S, Hess S, Kirchhof P, Kuhls S, et al. XANTUS: a real-world, prospective, observational study of patients treated with rivaroxaban for stroke prevention in atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2016 Apr 7;37(14):1145–53.

112. Kim Y-H, Shim J, Tsai C-T, Wang C-C, Vilela G, Muengtawepong S, et al. XANAP: A real-world, prospective, observational study of patients treated with rivaroxaban for stroke prevention in atrial fibrillation in Asia. *J Arrhythmia.* 2018 Aug;34(4):418–27.

113. De Caterina R, Lip GYH. The non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs) and extremes of body weight—a systematic literature review. *Clin Res Cardiol Off J Ger Card Soc.* 2017 Aug;106(8):565–72.

114. Trocóniz IF, Tillmann C, Liesenfeld K-H, Schäfer H-G, Stangier J. Population Pharmacokinetic Analysis of the New Oral Thrombin Inhibitor Dabigatran Etxilate (BIBR 1048) in Patients Undergoing Primary Elective Total Hip Replacement Surgery. *J Clin Pharmacol.* 2007 Mar;47(3):371–82.

115. Byon W, Sweeney K, Frost C, Boyd R. Population Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Exploratory Exposure-Response Analyses of Apixaban in Subjects Treated for Venous Thromboembolism: Subjects Treated for Venous Thromboembolism. *CPT Pharmacomet Syst Pharmacol.* 2017 May;6(5):340–9.

116. Mueck W, Stampfuss J, Kubitzka D, Becka M. Clinical Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Profile of Rivaroxaban. *Clin Pharmacokinet.* 2014 Jan;53(1):1–16.

117. Briasoulis A, Mentias A, Mazur A, Alvarez P, Leira EC, Vaughan Sarrazin MS. Comparative Effectiveness and Safety of Direct Oral Anticoagulants in Obese Patients with Atrial Fibrillation. *Cardiovascular Drugs and Therapy [Internet].* 2021 Jan 6 [cited 2021 Jan 10]; Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s10557-020-07126-2>

118. Camm AJ, Cools F, Virdone S, Bassand J-P, Fitzmaurice DA, Arthur Fox KA, et al. Mortality in Patients With Atrial Fibrillation Receiving Nonrecommended Doses of Direct Oral Anticoagulants. *Journal of the American College of Cardiology.* 2020 Sep;76(12):1425–36.

119. Manzano-Fernández S, Andreu-Cayuelas JM, Marín F, Orenes-Piñero E, Gallego P, Valdés M, et al. Comparación de las ecuaciones de filtrado glomerular estimado para determinar la posología de los nuevos anticoagulantes orales para pacientes con fibrilación auricular. *Rev Esp Cardiol.* 2015 Jun;68(6):497–504.

120. Nielsen PB, Skjøth F, Søgaard M, Kjældgaard JN, Lip GYH, Larsen TB. Effectiveness and safety of reduced dose non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and warfarin in patients with atrial fibrillation: propensity weighted nationwide cohort study. *BMJ.* 2017 Feb 10;356:j510.

121. Ruiz Ortiz M, Muñiz J, Raña Míguez P, Roldán I, Marín F, Asunción Esteve-Pastor M, et al. Inappropriate doses of direct oral anticoagulants in real-world clinical practice: prevalence and associated factors. A subanalysis of the FANTASIA Registry. *EP Eur.* 2018 Oct 1;20(10):1577–83.

9. ANEXOS

Anexo 1

Tabla 9.1. Dosificación según rango de edad			
	65-74 años N = 586	75-84 años N = 1018	≥ 85 años N = 349
Infradosificado	79 (13,5 %)	237 (23,3 %)	104 (29,8 %)
Sobredosificado	3 (0,5 %)	42 (4,1 %)	13 (3,7 %)
Bien dosificado	504 (86 %)	739 (72,6 %)	232 (66,5 %)

Anexo 2

Tabla 9.2. Dosificación según función renal			
	ClCr < 30 ml/min N = 76	ClCr 30-49 ml/min N = 443	ClCr ≥ 50 ml/min N = 1601
Infradosificado	0	65 (14,7 %)	382 (23,8 %)
Sobredosificado	2 (2,6 %)	18 (4,0 %)	38 (2,4 %)
Bien dosificado	74 (97,4 %)	360 (81,3 %)	1181 (73,8 %)

Anexo 3

Criterios de ajuste utilizados para Dabigatran 110 mg*

- Edad \geq 80 años.
- Tratamiento con Verapamilo.
- Aclaramiento de creatinina $<$ 50 ml/min + factores de riesgo hemorrágico añadidos (peso $<$ 50 kg, antiagregación concomitante, HAS-BLED \geq 3).
- Edad entre 75-79 años + factores de riesgo hemorrágico añadidos (peso $<$ 50 kg, antiagregación concomitante, HAS-BLED \geq 3).

**Informe de posicionamiento terapéutico ut_acod/v5/21112016. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios*

Anexo 4

Tabla 9.4. Ictus isquémico segúnvACOD y aclaramiento renal			
	FG ≤ 95 ml/min	FG > 95 ml/min	p
Rivaroxaban	3,4 %	1,1 %	0,111
Dabigatran	3,1 %	1,0 %	0,208
Apixaban	3,6 %	1,1 %	0,171
Edoxaban	3,3 %	1,1 %	0,013

Anexo 5

Tabla 9.5. Escalas de riesgo según el ajuste de los ACOD en la población general					
	Mal ajustado N = 511		Bien ajustado N = 1697	p	
	Infradosificado N = 468	Sobredosificado N = 43			
CHA₂DS₂-VASc	4,25 ± 1,56	4,98 ± 1,31	3,96 ± 1,63	<0,001	<0,001
HAS-BLED	2,57 ± 0,92	2,74 ± 0,65	2,37 ± 0,97	<0,001	0,004

p^a: Infradosificado-Bien dosificado. P^b: Sobredosificado-Bien dosificado.

Anexo 6

Actividades relacionadas y producción científica durante el periodo doctoral

Cursos

- Marco general de los estudios de doctorado: jornada de bienvenida.
- Manejo de los anticoagulantes orales de acción directa en pacientes con fibrilación auricular.

Comunicaciones a congresos

- Anticoagulación con rivaroxaban en fibrilación auricular no valvular en un hospital de tercer nivel. Congreso Sociedad Española de Cardiología 2017.
- Efectividad, seguridad y dosificación de rivaroxabán en una cohorte de 732 pacientes con fibrilación auricular no valvular. Congreso Sociedad Española de Cardiología 2018.
- Efecto del uso concomitante de antiagregantes en pacientes con fibrilación auricular no valvular que inician anticoagulantes orales directos. Congreso sociedad española de cardiología 2019.
- Valor complementario de la estenosis valvular aórtica sobre las escalas de riesgo hemorrágico en pacientes con fibrilación auricular no valvular que inician anticoagulación oral. Congreso Sociedad Española de Cardiología 2019.
- Concomitant Use of Antiplatelet and Direct Oral Anticoagulants Increase but Not Significantly the Bleeding Risk in Patients with Atrial Fibrillation. XXVI International Society on Thrombosis and Haemostasis Congress.
- Use of Direct Oral Anticoagulants in Multiple Myeloma Patient with Atrial Fibrillation. XXVI International Society on Thrombosis and Haemostasis Congress.
- Renal clearance is able to predict drug discontinuation in patients with atrial fibrillation treated with direct oral anticoagulants. XXVI International Society on Thrombosis and Haemostasis Congress.

- Real Life Spanish Cohort Of Direct Oral Anticoagulants In Patients With Atrial Fibrillation: Refase Registry. European Congress on Thrombosis and Haemostasis 2018.
- Disminución de la agregación plaquetar medida por agregometría de impedancia (Multiplate) en pacientes en tratamiento con dabigatran. LVIII Congreso Nacional SEHH/XXXII Congreso SETH.
- Estudio de seguridad y eficacia de los anticoagulantes de acción directa para el tratamiento de la enfermedad tromboembólica venosa. LVIII Congreso Nacional SEHH / XXXII Congreso SETH.
- ¿Son todos los anticoagulantes orales de acción directa iguales en cuanto a seguridad y eficacia?. LIX Congreso Nacional SEHH/XXXIII Congreso SETH.
- ¿Se dosifican de manera adecuada los anticoagulantes orales de acción directa en nuestro medio?. LIX Congreso Nacional SEHH / XXXIII Congreso SETH.
- El poder de discriminación de las escalas de riesgo hemorrágico en pacientes con fibrilación auricular tratados con anticoagulantes orales directos es discreto. LIX Congreso Nacional SEHH / XXXIII Congreso SETH.
- Estratificación del riesgo tromboembólico y hemorrágico en pacientes con fibrilación auricular que inician anticoagulantes orales directos. LIX Congreso Nacional SEHH / XXXIII Congreso SETH.
- Capacidad predictiva de las escalas de riesgo en pacientes con fibrilación auricular que inician anticoagulación. LIX Congreso Nacional SEHH/XXXIII Congreso SETH.
- La función renal puede ser un factor predictivo de la discontinuación de anticoagulantes orales de acción directa en pacientes con fibrilación auricular. LIX Congreso Nacional SEHH/XXXIII Congreso SETH.
- Estudio de una cohorte de 142 pacientes tratados con rivaroxaban para la prevención del ictus en pacientes con fibrilación auricular no valvular (póster comentado en LIX Congreso Nacional SEHH/XXXIII Congreso SETH).
- El uso concomitante de antiagregantes y anticoagulantes orales directos aumenta el riesgo de sangrado en pacientes con fibrilación auricular. LIX Congreso Nacional SEHH / XXXIII Congreso SETH.

- Nuevos anticoagulantes orales en pacientes con mieloma múltiple con fibrilación auricular. LIX Congreso Nacional SEHH/XXXIII Congreso SETH.
- Are all direct oral anticoagulants equal to safety and efficacy? XXIII European Hematology Association Congress.
- Real Life Spanish Cohort Of Direct Oral Anticoagulants In Patients With Atrial Fibrillation: Refase Registry. II European Congress on Thrombosis and Haemostasis.
- Efectividad, seguridad y dosificación de rivaroxaban en una cohorte de 1025 pacientes con fibrilación auricular: datos del registro Refase. LX Congreso Nacional SEHH / XXXIV Congreso SETH.
- Seguridad del uso concomitante de antiplaquetarios con anticoagulantes orales de acción directa en pacientes con fibrilación auricular: datos del registro Refase. LX Congreso Nacional SEHH / XXXIV Congreso SETH.
- Implicación pronóstica de la valvulopatía en los pacientes con fibrilación auricular tratados con anticoagulantes de acción directa: datos del registro Refase. LX Congreso Nacional SEHH / XXXIV Congreso SETH.
- Comportamiento en vida real de los nuevos anticoagulantes orales en una cohorte de 2.505 pacientes con fibrilación auricular: registro Refase. LX Congreso Nacional SEHH / XXXIV Congreso SETH.
- Comportamiento de la vida real de los anticoagulantes orales directos en una cohorte española con fibrilación auricular no valvular: registro Refase. IV Jornadas Científicas IMIB-Arrixaca.
- Comportamiento en vida real de los anticoagulantes orales de acción directa en la población con fibrilación auricular y obesidad mórbida. LXII Congreso Nacional SEHH / XXXVI Congreso SETH.
- Efectividad y seguridad de los anticoagulantes orales de acción directa en pacientes con fibrilación auricular e insuficiencia renal. LXII Congreso Nacional SEHH / XXXVI Congreso SETH.

Artículos publicados

- Navarro-Almenzar B, Cerezo-Manchado JJ, Caro-Martinez C, García-Candel F, Flores Blanco PJ, Ruiz GE, et al. Real-life behaviour of direct oral anticoagulants in a Spanish cohort with non-valvular atrial fibrillation: Refase Registry. *Curr Med Res Opin.* 2019 Dec 2;35(12):2035–41.
- Caro Martinez C, Cerezo Manchado JJ, Flores Blanco PJ, Elvira Ruíz G, Albendín Iglesias H, Lova Navarro A, Arregui Montoya F, García Alberola A, Andrés Pascual Figal D, Bailén Lorenzo JL, Navarro-Almenzar B, García-Candel F, Manzano Fernández S. Effectiveness and safety of rivaroxaban in nonvalvular atrial fibrillation: data from a contemporary Spanish registry. *Curr Med Res Opin.* 2019 Aug 3;35(8):1463–71.
- Cerezo-Manchado JJ, Navarro-Almenzar B, Ruiz GE, García-Candel F, Blanco PF, Caro-Martínez C, et al. Effectiveness and safety of rivaroxaban in a cohort of 142 patients with nonvalvular atrial fibrillation treated with rivaroxaban for the prevention of stroke. *Future Cardiology.* 2018 May;14(3s):31–7.

Premios

Premio “SALUD Y SOCIEDAD EN LA REGIÓN DE MURCIA” otorgado por la Real Academia de Medicina y Cirugía de la Región de Murcia por el trabajo: Comportamiento en vida real de los anticoagulantes orales de acción directa en una cohorte española con fibrilación aurícula