



UNIVERSIDAD DE MURCIA
ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO

**Evolución del Consumo y Análisis de la Eficacia
y Seguridad de la Anticoagulación Oral
en un Área de Salud desde la Comercialización de los
Anticoagulantes Orales de Acción Directa**

D^a María del Carmen Caballero Requejo

2019



Evolución del Consumo y Análisis de la Eficacia y Seguridad de la Anticoagulación Oral en un Área de Salud desde la comercialización de los Anticoagulantes Orales de Acción Directa

Tesis para optar al grado de Doctor

Presentada por

MARÍA DEL CARMEN CABALLERO REQUEJO

Dirigida por:

Dra. Dña. Elena Urbieto Sanz
Prof. Dr. D. Carles Iniesta Navalón
Prof. Dr. D. Juan José Gascón Cánovas

UNIVERSIDAD DE MURCIA
Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud

Murcia 2019

“Es la búsqueda lo que da auténtico sentido al hallazgo, y es necesario caminar mucho para alcanzar lo que está muy cerca”.

José Saramago

Agradecimientos

En mi primer lugar, querría agradecer este trabajo a mis directores, los doctores Elena Urbietta, Carles Iniesta y Juan José Gascón.

Juanjo Gascón, gracias por tu disposición y rigor para el análisis estadístico.

Carles, gracias por hacerme perder el miedo a las hojas de Excel de miles de líneas, por las tardes dedicadas a exprimir esos datos y despejar los árboles que no me dejaban ver el bosque.

Elena, no tengo palabras para agradecer todo lo que has hecho por mí. Has sido el motor de este trabajo. Gracias por sacar tiempo donde no lo hay, apostar porque saliera adelante, por tu empuje y fuerza. Este trabajo también es tuyo. Siempre has creído y confiado en mí, y eso es un alago porque eres un ejemplo a seguir. Tienes pasión por lo que haces y una capacidad de trabajo abrumadora. Con los años, te has convertido además en amiga. Gracias por darme siempre buenos consejos y por haber hecho que esté ahora mismo aquí.

A todos mis compañeros del Servicio de Farmacia, auxiliares, enfermeras, celadores, administrativas, limpiadora. Y en especial, a mis compañeros, Elena, Juanmi, Juanjo, María, Carles y Lorena, gracias por todo lo aprendido de cada uno de vosotros; y también a todos los que han estado durante mi periodo de formación. Juanmi, la residencia sin tus frases míticas no habría sido lo mismo. Juanjo, por todas nuestras charlas musicales, no cambies nunca, eres único.

A mis resis peques, Marie Petite, Maite, Nacho y Consu, gracias por los buenos ratos que hemos compartido estos años. María y Maite, esta aventura la hemos iniciado juntas, gracias por vuestro granito de arena para que este trabajo saliera adelante. A mis resis mayores, Lorena, Celia y Abel, qué momentos gloriosos a última hora en unidosis, echo de menos hasta las hojas amarillas. Abel, miles de risas contigo, gracias por todos los momentos divertidos que hemos pasado. Celia, gracias por aquel día hace ya unos cuantos años, cuando me contabas lo que era trabajar en el hospital, y cómo me animaste para dar el paso y prepararme el FIR.

A toda mi familia, por todos los veranos y las navidades juntos en el pueblo. A mi padre, gracias por haberme inculcado desde niña la pasión por aprender y por el trabajo bien hecho. Y en especial, a mi madre, gracias por tu cariño y amor desmedido. Todo el mundo dice que somos iguales, y para mi es orgullo parecerme a ti, tanto por dentro como por fuera. Eres un ejemplo a seguir. Gracias por estar siempre ahí.

A mi hermano, Poli, por creer siempre que puedo conseguir todo lo que me propongo, gracias por tu amor y por tus consejos. A Yaiza, este trabajo también va por ti, porque

el tiempo que le he dedicado, no os lo he dedicado a vosotros. Me has dado una lección de vida, de valentía y de entereza. Y a los dos, gracias por el mejor regalo que nos disteis hace ya 5 años, India. Es la alegría de la casa, y lo que nos hace seguir hacia adelante.

A mis amigas de siempre, por darme siempre palabras de ánimo y creer en mí, y a las que los años de residencia puso en mi camino, gracias por haber hecho que Murcia sea tan especial.

Al Servicio de Documentación por su colaboración a la hora de obtener los datos.

Y por supuesto, al Hospital General Universitario Reina Sofía, por haber sido un segundo hogar para mí.

A mi familia

RESUMEN

Introducción

El tratamiento anticoagulante oral (ACO), como profilaxis de la enfermedad tromboembólica, es una indicación frecuente en la práctica clínica. Hasta hace relativamente pocos años solo se disponía de los antagonistas de la vitamina K (AVK). Con la comercialización de los anticoagulantes orales de acción directa (ACOD), que han demostrado ser al menos tan efectivos y seguros como los AVK en la prevención del ictus asociado a la fibrilación auricular no valvular, se ha ampliado el arsenal terapéutico.

Objetivos

Evaluar el perfil de utilización de los ACO desde el año 2011 hasta 2017 y el impacto en el gasto farmacéutico que ha supuesto la incorporación de los ACOD en un área de salud.

Conocer la prevalencia de interacciones medicamentosas potenciales (IMP) descritas en la bibliografía para los ACO y realizar un análisis descriptivo e inferencial.

Determinar la eficacia y seguridad de los ACOD en comparación con los AVK en la práctica clínica habitual.

Material y métodos

Estudio observacional descriptivo retrospectivo, desarrollado en dos fases.

En la primera fase se realizó un estudio de evolución del consumo de la anticoagulación oral desde la comercialización del primer ACOD en 2011, hasta el año 2017. La información se obtuvo a través de la base de datos que gestiona las recetas dispensadas en las farmacias comunitarias, realizándose un cálculo de las DHD (número de dosis diarias definidas por cada 1.000 habitantes y día) consumidas anualmente. Se calculó también el impacto económico de la incorporación de los ACOD. La segunda fase del estudio consistió en un análisis de la eficacia y seguridad de los ACOD comparados con los AVK. Para ello, de los pacientes que retiraron algún anticoagulante durante el año 2017, se recogió la información de eventos tanto isquémicos como hemorrágicos a través del Conjunto Mínimo Básico de Datos (CMBD) del Servicio de Urgencias y de la Sección de Neurología. También se recogieron datos sobre los fármacos concomitantes con IMP, para analizar su prevalencia y evaluar su asociación con la eficacia y seguridad de los ACO. Para identificar los factores asociados a la presencia de IMP, se utilizó la regresión logística multivariante mediante el cálculo de la Odds Ratio (OR) ajustada; y para identificar los factores asociados a la

aparición de eventos isquémicos o hemorrágicos, la regresión logística univariante mediante el cálculo de la OR no ajustada.

Resultados

En la primera fase de estudio, el consumo en DHD de los ACOD aumentó de 0,04 en 2011 a 3,35 en 2017, debido principalmente al consumo de rivaroxaban. Los AVK aumentaron discretamente de 5,29 a 5,76 DHD, debido al aumento del consumo de warfarina, siendo el acenocumarol el único anticoagulante que disminuyó su consumo. Al final del periodo de estudio, los ACOD supusieron el 36,7% del consumo total de anticoagulantes. En cuanto al gasto farmacéutico, éste experimentó un incremento muy marcado, aumentando en un 800% el gasto por paciente anticoagulado.

En la segunda fase del estudio, 4.146 pacientes estuvieron anticoagulados en el área de salud. El 40% tenía más de 80 años y el 76,3% presentó al menos una IMP que potencia el efecto anticoagulante. Los pacientes con AVK tuvieron más riesgo de presentar interacciones (OR=2,16; IC95%: 1,85-2,53). No se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos de anticoagulantes y la aparición de ictus/embolismo sistémico. Los pacientes tratados con ACOD tuvieron más riesgo de hemorragia mayor (OR=1,78; IC95%: 1,07-2,95), encontrando mayor incidencia en los pacientes de más de 80 años y aquellos con IMP que potencian el efecto anticoagulante. De entre los pacientes con evento hemorrágico, aquellos que estaban anticoagulados con ACOD tuvieron un mayor riesgo de ingreso hospitalario en relación con los tratados con AVK.

Conclusiones

La comercialización de los ACOD ha supuesto un cambio en el perfil de prescripción de anticoagulantes orales en el área estudiada, con un desplazamiento hacia los mismos, suponiendo un aumento brusco del gasto farmacéutico. Destaca el predominio de rivaroxaban como ACOD más consumido. Las IMP que potencian el efecto anticoagulante fueron frecuentes, y superiores en el grupo de los AVK. Aunque no se observaron diferencias significativas en la incidencia de ictus/embolia sistémica entre ambos grupos, los pacientes tratados con ACOD tuvieron más riesgo de hemorragia mayor siendo la incidencia superior en pacientes de más de 80 años y con IMP que potencian el efecto anticoagulante.

ABSTRACT

Introduction

Oral anticoagulant (OAC) therapy, as prophylaxis of thromboembolic disease, is a frequent indication in clinical practice. Until a few years ago, only vitamin K antagonists (VKAs) were available. With the commercialization of direct-acting oral anticoagulants (DOACs), which have been shown to be at least as effective and safe as VKA in the prevention of stroke associated with non-valvular atrial fibrillation, the therapeutic arsenal has been expanded.

Objective

To evaluate the consumption of the OACs from 2011 to 2017 and the impact on pharmaceutical spending that has involved the incorporation of DOACs in a health area.

To know the prevalence of potential drug-drug interactions (DDIs) described in the bibliography for OACs and to perform a descriptive and inferential analysis.

To determine the efficacy and safety of DOACs compared to VKAs in clinical practice.

Material and methods

Retrospective descriptive observational study, developed in two phases.

In the first phase, a study on the evolution of oral anticoagulation consumption was carried out since the authorization of the first DOAC in 2011 until the year 2017. The information was obtained through the database that manages the prescriptions dispensed in the community pharmacies, performing a calculation of the number of defined daily dose (DDD) per 1,000 inhabitants-day consumed annually. The economic impact of the incorporation of DOACs was also calculated.

The second phase of the study consisted of an analysis of the efficacy and safety of the DOACs compared with the VKAs. For this, of patients on anticoagulant treatment during the year 2017, the information of both ischemic and hemorrhagic events was collected through the Minimum Basic Data Set (MBDS) of the Emergency Department and the Neurology Section. Data on concomitant drugs with potential DDIs was also collected to analyze its prevalence and evaluate its association with the efficacy and safety of OACs. To identify the factors associated to the presence of potential DDIs, multivariate logistic regression was used by calculating the adjusted Odds Ratio (OR); and to identify the factors associated with the appearance of ischemic or hemorrhagic events, univariate logistic regression was used by calculating the unadjusted OR.

Results

In the first phase of the study, the consumption of the DOACs increased from 0.04 in 2011 to 3.35 DDD per 1000 inhabitant-days in 2017, mainly due to the consumption of rivaroxaban. VKAs increased discretely from 5.29 to 5.76 DDD per 1000 inhabitant-days, due to the increase in warfarin consumption, with acenocoumarol being the only anticoagulant that decreased its use. At the end of the study period, the DOACs accounted for 36.7% of the total anticoagulant consumption. Pharmaceutical spending experienced a marked increase, rising the cost per patient by 800%.

In the second phase of the study, 4,146 patients were anticoagulated in the health area. Forty percent of them were over 80 years old and 76.3% presented at least one potential DDIs that enhances the anticoagulant effect. Patients treated with VKA had a higher risk of presenting interactions (OR= 2.16, 95% CI: 1.85-2.53). No significant differences were found between both groups of anticoagulants and the appearance of stroke/systemic embolism. Patients treated with DOACs had a higher risk of major bleeding (OR= 1.78, 95% CI: 1.07-2.95), finding a higher incidence in patients over 80 years of age and those with potential DDIs that enhance the anticoagulant effect. Among patients with hemorrhagic event, those who were anticoagulated with DOACs had a higher risk of hospital admission compared to those treated with VKAs.

Conclusions

The commercialization of DOACs has led to a change in the prescription profile of oral anticoagulants in the area studied, with a shift towards them, what has meant an abrupt increase in pharmaceutical spending. Rivaroxaban has been the most consumed DOAC. The potential DDIs that enhance the anticoagulant effect were frequent, and higher in the VKA group. Although there were no significant differences in the incidence of stroke/systemic embolism between the two groups, patients treated with DOACs had a higher risk of major bleeding, with a higher incidence in patients older than 80 years and with DDIs that potentiate the anticoagulant effect.

Índice

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	3
1.1. LUGAR EN LA TERAPÉUTICA DEL TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE ORAL.....	3
1.2. ANTICOAGULACIÓN EN FIBRILACIÓN AURICULAR.....	4
1.2.1. Conceptos sobre Fibrilación Auricular	4
1.2.1.1. Epidemiología de la FA.....	5
1.2.1.2. Fisiopatología de la FA.....	6
1.2.1.3. Clasificación de la FA	8
1.2.1.4. Diagnóstico de la FA.....	9
1.2.1.5. Objetivos de tratamiento de la FA.....	10
1.2.2. Establecimiento del tratamiento anticoagulante en profilaxis tromboembólica en FA.....	10
1.2.2.1. Escalas de riesgo de accidente cerebrovascular y embolia sistémica.....	11
1.2.2.2. Escalas de riesgo de sangrado.....	14
1.3. ARSENAL TERAPÉUTICO DIPONIBLE	15
1.3.1. Antagonistas de la vitamina K (AVK)	15
1.3.2. Anticoagulantes orales de acción directa (ACOD)	18
1.3.2.1. Dabigatran.....	19
1.3.2.2. Rivaroxaban	20
1.3.2.3. Apixaban	22
1.3.2.4. Edoxaban	23
1.4. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS DE LOS ANTICOAGULANTES ORALES	25
1.4.1. Interacciones con fármacos que potencian el efecto anticoagulante.....	25
1.4.1.1. Interacciones farmacodinámicas.....	25
1.4.1.2. Interacciones farmacocinéticas.....	26
1.4.2. Interacción con fármacos que disminuyen el efecto anticoagulante.....	29

1.5.	ANTECEDENTES Y EVIDENCIA DISPONIBLE	30
1.5.1.	Ensayos Pivotales	30
1.5.1.1.	RE-LY: Dabigatran	30
1.5.1.2.	ROCKET-AF : Rivaroxaban	32
1.5.1.3.	ARISTOTLE : Apixaban.....	33
1.5.1.4.	ENGAGE AF-TIMI : Edoxaban	35
1.5.2.	Estudios de la eficacia y seguridad de los anticoagulantes orales de acción directa en la práctica clínica habitual	38
1.5.2.1.	Estudios comparativos de ACOD frente a warfarina en práctica clínica real.....	39
1.5.2.2.	Estudios comparativos entre los distintos ACOD en práctica clínica real.....	42
1.5.2.3.	Metaanálisis y revisiones sistemáticas de eficacia y seguridad de los ACOD en la práctica clínica real.....	44
1.6.	PAPEL DE LOS SERVICIOS DE URGENCIAS EN EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA FA.....	46
1.7.	JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO	47
2.	HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	53
2.1.	HIPOTESIS.....	53
2.2.	OBJETIVOS.....	53
2.2.1.	Objetivo general.....	53
2.2.2.	Objetivos específicos	53
3.	MATERIAL Y MÉTODOS.....	59
3.1.	ÁMBITO DEL ESTUDIO	59
3.2.	PERIODO DE ESTUDIO	63
3.3.	DISEÑO DEL ESTUDIO	64
3.4.	POBLACIÓN DE ESTUDIO	65
3.4.1.	Criterios de inclusión	65
3.4.2.	Criterios de exclusión	66
3.5.	VARIABLES DEL ESTUDIO	66

3.5.1.	Variables principales.....	66
3.5.2.	Variables de resultado o dependientes	66
3.5.2.1.	Variables relativas al consumo de anticoagulantes.....	66
3.5.2.2.	Variables relativas la Eficacia (Evento Isquémico)	67
3.5.2.3.	Variables relativas a la Seguridad (Evento Hemorrágico)	67
3.5.2.4.	Variables relacionadas con la presencia de IMP.....	67
3.5.3.	Variables independientes	68
3.5.3.1.	Variables sociodemográficas	68
3.5.3.2.	Variables referidas al tratamiento	68
3.5.3.3.	Variables administrativas y de gestión	69
3.6.	FUENTES DE DATOS.....	70
3.7.	DESCRIPCIÓN DE LA METODOLOGÍA	71
3.7.1.	Evolución del perfil de utilización de ACO y su impacto económico.....	71
3.7.1.1.	Metodología de los estudios de utilización de medicamentos	71
3.7.1.2.	Estudio de utilización de anticoagulantes en el área VII y su impacto económico.....	73
3.7.2.	Evaluación de la eficacia y seguridad de los ACOD frente a los AVK	76
3.7.2.1.	Evaluación de las IMP en el tratamiento concomitante	76
3.7.2.2.	Incidencia de eventos isquémicos (eficacia) y eventos hemorrágicos (seguridad).....	78
3.7.3.	Evolución de los pacientes con evento isquémico o hemorrágico.....	81
3.8.	ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	81
3.8.1.	Análisis estadístico de la evolución del perfil de utilización de ACO (Fase I).....	81
3.8.2.	Análisis estadístico de la eficacia y seguridad de los ACOD frente a los AVK (Fase II)	82
3.8.2.1.	Análisis descriptivo	82
3.8.2.2.	Análisis bivalente.....	83
3.9.	ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES	84
4.	RESULTADOS.....	89

4.1.	EVOLUCIÓN DEL PERFIL DE UTILIZACIÓN DE ACO (FASE I)	89
4.1.1.	EVOLUCIÓN DEL CONSUMO DE LOS ANTICOAGULANTES ORALES.....	90
4.1.1.1.	Evolución de consumo AVK.....	91
4.1.1.2.	Evolución de consumo ACOD	92
4.1.2.	EVOLUCIÓN DEL CONSUMO AGRUPADO POR TIPOS DE ANTICOAGULANTES ORALES	93
4.1.3.	PORCENTAJE DE VARIACIÓN DE CONSUMO DE ANTICOAGULANTES ORALES	94
4.1.4.	PORCENTAJE DE UTILIZACIÓN DE CADA ANTICOAGULANTE ORAL.....	95
4.1.5.	PORCENTAJE DE UTILIZACIÓN POR TIPO DE ANTICOAGULANTE ORAL.....	96
4.1.6.	GASTO FARMACÉUTICO EN ANTICOAGULANTES ORALES.....	97
4.2.	EVALUACIÓN DE LA EFICACIA Y SEGURIDAD DE LOS ACOD FRENTE A LOS AVK (FASE II)	101
4.2.1.	ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO	101
4.2.2.	ANÁLISIS DE LAS CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO	102
4.2.2.1.	Análisis de las características sociodemográficas de la población de estudio en función del tipo de anticoagulante oral	103
4.2.3.	ANÁLISIS DE LAS VARIABLES RELACIONADAS CON LA MEDICACIÓN, INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS POTENCIALES (IMP) Y SUS FACTORES ASOCIADOS.....	106
4.2.3.1.	Cambio de ACO durante el periodo de estudio.....	106
4.2.3.2.	IMP que potencian el efecto anticoagulante	106
4.2.3.3.	IMP que disminuyen el efecto anticoagulante.....	107
4.2.3.4.	Análisis de las IMP en función del tipo de anticoagulante oral.....	108
4.2.3.5.	Análisis de la gravedad de las IMP en función del tipo de anticoagulante oral.....	112
4.2.3.6.	Factores asociados a la presencia de IMP que potencian el efecto anticoagulante.....	114

4.2.4. ANÁLISIS DE LOS EVENTOS ISQUÉMICOS Y SUS FACTORES ASOCIADOS (VARIABLE DE EFICACIA).....	116
4.2.4.1. Incidencia acumulada de eventos isquémicos, por tipo de anticoagulante.....	118
4.2.4.2. Factores asociados a la aparición de eventos isquémicos.....	123
4.2.5. ANÁLISIS DE LOS EVENTOS HEMORRÁGICOS Y SUS FACTORES ASOCIADOS (VARIABLE DE SEGURIDAD).....	125
4.2.5.1. Incidencia acumulada de eventos hemorrágicos, por tipo de anticoagulante.....	127
4.2.5.2. Factores asociados a la aparición de eventos hemorrágicos.....	131
4.2.6. EVOLUCIÓN DE LOS PACIENTES CON EVENTOS ISQUÉMICOS O HEMORRÁGICOS Y VARIABLES RELACIONADAS CON LA ACTIVIDAD ASISTENCIAL	136
4.2.6.1. Descripción de la actividad asistencial y evolución de los pacientes con eventos isquémicos	136
4.2.6.2. Descripción de la actividad asistencial y evolución de los pacientes con eventos hemorrágicos	138
5. DISCUSIÓN.....	143
5.1. EVOLUCIÓN DEL PERFIL DE UTILIZACIÓN DE ANTICOAGULANTES ORALES	144
5.2. EVOLUCIÓN DEL GASTO FARMACÉUTICO EN ANTICOAGULACIÓN ORAL.....	146
5.3. POBLACIÓN DE ESTUDIO	147
5.4. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS POTENCIALES EN LA POBLACIÓN ANTICOAGULADA.....	149
5.4.1. Interacciones en los pacientes tratados con AVK	149
5.4.2. Interacciones en los pacientes tratados con ACOD	150
5.4.3. Prevalencia comparada	151
5.4.4. Factores asociados a presentar interacciones medicamentosas	152
5.5. EFICACIA DEL TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE	153
5.6. SEGURIDAD DEL TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE.....	154

5.6.1. Comparación en incidencia de hemorragias en función del fármaco anticoagulante frente a AVK	155
5.6.2. Comparación en incidencia de hemorragias entre los diferentes ACOD.....	159
5.6.3. Influencia de las IMP en la incidencia de hemorragias.....	160
5.7. EVOLUCIÓN DE LOS EVENTOS ADVERSOS ATENDIDOS EN EL SERVICIO DE URGENCIAS.....	163
5.8. LIMITACIONES Y FORTALEZAS DEL ESTUDIO	164
5.9. CONSIDERACIONES FINALES	165
6. CONCLUSIONES.....	169
7. BIBLIOGRAFÍA.....	175

Índice de Figuras

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Mecanismos de la fibrilación auricular.....	6
Figura 2. Prevención del accidente cerebrovascular (ACV) en la FA.	13
Figura 3. Mecanismo de acción y biotransformación de acenocumarol y warfarina. ..	16
Figura 4. Fórmula para el cálculo del INR.	17
Figura 5. Esquema dianas terapéuticas de los ACOD.....	19
Figura 6. Rutas de absorción y metabolismo de los ACOD.....	28
Figura 7. Mapa sanitario de la Región de Murcia.	60
Figura 8. Datos de Distribución de la población en función de su COMPLEJIDAD en el Área de Salud en la que se realizó el estudio (Área VII), con respecto a toda la comunidad.....	61
Figura 9. Distribución de la hipertensión arterial (HTA) por edad y sexo en el área VII del Servicio Murciano de Salud.....	62
Figura 10. Distribución de la insuficiencia cardiaca (IC) por edad y sexo en el área VII del Servicio Murciano de Salud.....	62
Figura 11. Distribución de la diabetes mellitus (DM) por edad y sexo en el área VII del Servicio Murciano de Salud.	63
Figura 12. Cálculo número de DDD.	74
Figura 13. Cálculo número de DHD.	75
Figura 14. Diagrama de flujo de trabajo Fase I.....	75
Figura 15. Ejemplo cálculo de variación anual del consumo de DHD.....	82
Figura 16. Evolución del consumo en DHD de los diferentes ACO en el área VII de salud del Servicio Murciano de Salud, de 2011 a 2017.	90
Figura 17. Evolución del consumo en DHD de acenocumarol en el área VII del Servicio Murciano de Salud, de 2011 a 2017.	91
Figura 18. Evolución del consumo en DHD de warfarina en el área VII del Servicio Murciano de Salud, de 2011 a 2017.	91
Figura 19. Evolución del consumo en DHD de dabigatran en el área VII del Servicio Murciano de Salud, de 2011 a 2017.	92
Figura 20. Evolución del consumo en DHD de rivaroxaban en el área VII del Servicio Murciano de Salud, de 2011 a 2017.	92
Figura 21. Evolución del consumo en DHD de apixaban en el área VII del Servicio Murciano de Salud, de 2011 a 2017.	92
Figura 22. Evolución del consumo en DHD de edoxaban en el área VII del Servicio Murciano de Salud, de 2011 a 2017.	92

Figura 23. Evolución del consumo en DHD agrupado por tipos de ACO en el área VII del Servicio Murciano de Salud, de 2011 a 2017.	93
Figura 24. Evolución del consumo en DHD de los AVK en el área VII del Servicio Murciano de Salud, de 2011 a 2017.	94
Figura 25. Evolución del consumo en DHD de los ACOD en el área VII del Servicio Murciano de Salud, de 2011 a 2017.	94
Figura 26. Porcentaje de utilización de cada fármaco sobre el total del consumo de ACO (DHD) en el área VII de salud del Servicio Murciano de Salud, de 2011 a 2017.	96
Figura 27. Porcentaje de utilización agrupado por tipo de ACO sobre el total del consumo en DHD en el área VII de salud del Servicio Murciano de Salud, de 2011 a 2017.	97
Figura 28. Evolución del gasto en receta (€) de los distintos tipos de ACO (AVK frente a ACOD).	99
Figura 29. Evolución del coste medio del tratamiento anticoagulante oral por paciente/año durante los años 2011 a 2017.	100
Figura 30. Diagrama de flujo de los pacientes anticoagulados del área VII durante el año 2017.	101
Figura 31. Distribución de la edad de la población de estudio.	102
Figura 32. Distribución del sexo en función de los grupos de edad analizados.	103
Figura 33. Distribución de la utilización de cada anticoagulante oral en función del sexo.	104
Figura 34. Distribución de la utilización de cada anticoagulante oral en función de la edad.	105
Figura 35. Distribución del número de IMP que potencian el efecto anticoagulante.	106
Figura 36. Tipo de IMP que potencian el efecto anticoagulante.	107
Figura 37. Distribución del número de IMP que disminuyen el efecto anticoagulante.	108
Figura 38. Distribución de porcentaje de pacientes con interacción con los principales fármacos que potencian el efecto de los AVK.	110
Figura 39. Distribución de porcentaje de pacientes con interacción con los principales fármacos que potencian el efecto de los ACOD.	111
Figura 40. Distribución del porcentaje de pacientes con interacción con los principales fármacos que disminuyen el efecto de los anticoagulantes orales (AVK/ACOD).	112
Figura 41. Incidencia de eventos isquémicos (variable de eficacia) por cada AVK.	117
Figura 42. Incidencia de eventos isquémicos (variable de eficacia) por cada ACOD.	117

Figura 43. Incidencia de eventos hemorrágicos (variable de seguridad) por cada AVK.
..... 126

Figura 44. Incidencia de eventos hemorrágicos (variable de seguridad) por cada ACOD.
..... 126

Índice de Tablas

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Escala modificada de la European Heart Rhythm Association para la clasificación de los síntomas.....	9
Tabla 2. Escala CHA ₂ DS ₂ -VASc.....	11
Tabla 3. Escala CHADS ₂	12
Tabla 4. Escala HAS-BLED.....	14
Tabla 5. Características de los antagonistas de la vitamina K.....	18
Tabla 6. Características de los anticoagulantes orales de acción directa.....	24
Tabla 7. Interacciones farmacodinámicas con AVK y ACOD.....	26
Tabla 8. Interacciones farmacocinéticas AVK. Inhibidores del CYP2C9.....	27
Tabla 9. Interacciones farmacocinéticas AVK. Inhibidores del CYP2C19.....	27
Tabla 10. Interacciones farmacocinéticas ACOD. Inhibidores del CYP3A4 y de la Gp-P.	29
Tabla 11. Interacciones farmacocinéticas AVK y ACOD. Inductores del CYP3A4 y de la Gp-P.....	29
Tabla 12. Resumen de los ensayos pivotaes de los anticoagulantes de acción directa.	36
Tabla 13. DDD recomendadas por Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology de la OMS.....	74
Tabla 14. CMBD Servicio de Urgencias: CIE-9-MC.....	79
Tabla 15. CMBD Sección de Neurología: CIE-10-ES.....	80
Tabla 16. Evolución temporal de la población de estudio.....	89
Tabla 17. Porcentaje de variación de consumo de DHD de ACO anual, trienal y quinquenal, e incremento medio anual.....	95
Tabla 18. Evolución del gasto en los distintos ACO en el área estudiada, de 2011 a 2017.....	98
Tabla 19. Características sociodemográficas por tipo de ACO.....	104
Tabla 20. Interacciones medicamentosas de los diferentes anticoagulantes orales.....	109
Tabla 21. Fármacos más frecuentemente implicados en interacciones que potencian el efecto de los AVK.....	113
Tabla 22. Fármacos más frecuentemente implicados en interacciones que potencian el efecto de los ACOD.....	114
Tabla 23. Análisis de regresión logística de factores asociados a la presencia de interacciones medicamentosas que potencian el efecto anticoagulante.....	115
Tabla 24. Incidencia de eventos isquémicos (variable de eficacia) por tipo de ACO.....	116

Tabla 25. Incidencia Acumulada (IA) de Ictus/ES en función del sexo.....	118
Tabla 26. Incidencia Acumulada (IA) de Ictus/ES en función de la edad	119
Tabla 27. Incidencia Acumulada (IA) de Ictus/ES en función del tratamiento concomitante.	119
Tabla 28. Incidencia Acumulada (IA) de Ictus en función del sexo	120
Tabla 29. Incidencia Acumulada (IA) de Ictus en función de la edad.....	120
Tabla 30. Incidencia Acumulada (IA) de Ictus en función del tratamiento concomitante	121
Tabla 31. Incidencia Acumulada (IA) de Embolia sistémica en función del sexo.	121
Tabla 32. Incidencia Acumulada (IA) de Embolia sistémica en función de la edad. .	122
Tabla 33. Incidencia Acumulada (IA) de Embolia sistémica en función del tratamiento concomitante.	122
Tabla 34. Análisis de regresión logística univariante de factores asociados a la aparición ICTUS/ES.	123
Tabla 35. Análisis de regresión logística para comparar incidencia de ictus/embolia sistémica entre cada anticoagulante.	124
Tabla 36. Incidencia de eventos hemorrágicos (variable de seguridad) por tipo de ACO.	125
Tabla 37. Incidencia Acumulada (IA) de Hemorragia mayor en función del sexo.....	127
Tabla 38. Incidencia Acumulada (IA) de Hemorragia mayor en función de la edad. .	128
Tabla 39. Incidencia Acumulada (IA) de Hemorragia mayor en función del tratamiento concomitante.	128
Tabla 40. Incidencia Acumulada (IA) de Hemorragia intracraneal en función del sexo.	129
Tabla 41. Incidencia Acumulada (IA) de Hemorragia intracraneal en función de la edad.	129
Tabla 42. Incidencia Acumulada (IA) de Hemorragia intracraneal en función del tratamiento concomitante.....	130
Tabla 43. Incidencia Acumulada (IA) de Hemorragia gastrointestinal en función del sexo.	130
Tabla 44. Incidencia Acumulada (IA) de Hemorragia gastrointestinal en función de la edad.	131
Tabla 45. Incidencia Acumulada (IA) de Hemorragia gastrointestinal en función del tratamiento concomitante.....	131
Tabla 46. Análisis de regresión logística univariante de factores asociados a la aparición de HEMORRAGIA MAYOR.	132

Tabla 47. Análisis de regresión logística para comparar incidencia de hemorragia mayor entre cada anticoagulante.....	133
Tabla 48. Análisis de regresión logística para comparar incidencia de hemorragia intracraneal (HIC) entre cada anticoagulante.....	134
Tabla 49. Análisis de regresión logística para comparar incidencia de hemorragia gastrointestinal (HGI) entre cada anticoagulante.	135
Tabla 50. Variables relacionadas con la actividad asistencial y la evolución de los pacientes con evento isquémico.	137
Tabla 51. Variables relacionadas con la actividad asistencial y la evolución de los pacientes con evento hemorrágico.	139

Acrónimos

Relación de acrónimos empleados:

FA: Fibrilación Auricular

ACV: Accidente Cerebrovascular

Ang II: Angiotensina II

FT: Factor tisular

FXII: Factor XII

IL-6: Interleucina 6

PAI-1: Inhibidor del Activador del Plasminógeno

VCAM-1: Molécula de adhesión vascular

HTA: Hipertensión Arterial

IC: Insuficiencia Cardíaca

DM: Diabetes Mellitus

ESC: Sociedad Europea de Cardiología (siglas en inglés)

EHRA: European Heart Rhythm Association

FANV: Fibrilación Auricular No Valvular

ACO: Anticoagulante Oral

AVK: Antagonistas de la Vitamina K

ACOD: Anticoagulantes Orales de Acción Directa

INR: Razón Internacional Normalizada

TRT: Tiempo en Rango Terapéutico

ERC: Enfermedad Renal Crónica

TP: Tiempo de Protrombina

Cmax: Concentración Máxima

TTPa: Tiempo Tromboplastina Parcial Activado

AEMPS: Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios

BID: Dos veces al día

OD: Una vez al día

CICr: Aclaramiento de Creatinina

Cr: Creatinina

Gp-P: Glicoproteína P

IMP: Interacciones Medicamentosas Potenciales

AINE: Antiinflamatorios No Esteroideos

ISRS: Inhibidores Selectivos De La Recaptación De Serotonina

IRSN: Inhibidores De La Recaptación De Serotonina Y Noradrenalina

Gp-P: Glicoproteína P

FDA: Food and Drug Administration

HGI: Hemorragia Gastrointestinal

HIC: Hemorragia Intracraneal

AIT: Accidente Isquémico Transitorio

IAM: Infarto Agudo de Miocardio

SUH: Servicio de Urgencias Hospitalario

HGURS: Hospital General Universitario Reina Sofía

SUAP: Servicios De Urgencias De Atención Primaria

DDD: Dosis Diaria Definida

DHD: Dosis por 1.000 Habitantes/Día

CIE: Clasificación Internacional de Enfermedades

MTS: Sistema de Triage Manchester

CMBD: Conjunto Mínimo Básico De Datos

EUM: Estudios De Utilización De Medicamentos

OMS: Organización Mundial de la Salud

ATC: Anatomical Therapeutic Chemical Classification

NCM: Nordic Council on Medicines

NMD: Norwegian Medicinal Depot

IA: Indicencia Acumulada

1. Introducción

1. INTRODUCCIÓN

1.1. LUGAR EN LA TERAPÉUTICA DEL TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE ORAL

El tratamiento anticoagulante es una indicación frecuente en clínica, tanto en el área médica como en la quirúrgica. Los sistemas fisiológicos que regulan la fluidez de la sangre son complejos. En condiciones normales, existe un equilibrio frágil que impide tanto la trombosis como la hemorragia y permite la fibrinólisis fisiológica sin fibrinogenólisis patológica excesiva. Cuando este equilibrio se rompe hacia una excesiva formación de fibrina y por tanto de trombos, es donde son útiles los fármacos anticoagulantes⁽¹⁾.

Los anticoagulantes son fármacos con mecanismos de acción muy diferentes, pero que coinciden en un punto final común: la disminución en la formación de fibrina a partir de la inhibición previa en la generación de la trombina. Sin embargo, la eficacia y la toxicidad de estos fármacos necesariamente se interrelacionan: el efecto terapéutico deseado de la anticoagulación puede quedar anulado por el efecto tóxico de una hemorragia ocasionada por sobredosis de anticoagulantes. Es por esto que la indicación de tratamiento anticoagulante debe estar basada siempre en la evaluación previa de los factores de riesgo de tromboembolismo así como del riesgo de hemorragia del paciente asociado al tratamiento anticoagulante.

Los primeros anticoagulantes orales fueron descubiertos casualmente a principios del siglo XX (bishidroxycumarina, 1939; warfarina, 1948) y reconocido su valor terapéutico aunque con gran prevención por su potencial toxicidad. Desde entonces, estos anticoagulantes se han convertido en la piedra angular para la prevención de la

enfermedad tromboembólica y hay millones de pacientes en el mundo tratados con ellos.

En los últimos años estamos asistiendo a la incorporación de nuevos fármacos anticoagulantes que están conduciendo a un cambio en el abordaje de los pacientes. Así, podemos diferenciar en la actualidad los anticoagulantes orales tanto por el modo en que ejercen su acción como por el momento de su incorporación a la terapéutica:

Anticoagulantes orales “clásicos” o anticoagulantes de acción indirecta: aquellos que mediante su interacción con otras proteínas o actuando en otras vías metabólicas alteran el funcionamiento de la cascada de la coagulación.

Nuevos anticoagulantes orales o anticoagulantes de acción directa: aquellos que por sí solos son capaces de inhibir la cascada de la coagulación.

Todos ellos han mostrado gran eficacia en la profilaxis de la enfermedad tromboembólica, tanto los anticoagulantes orales “clásicos”⁽²⁻⁶⁾, como los *anticoagulantes orales de acción directa*⁽⁷⁻¹⁰⁾, siendo la fibrilación auricular (FA) la principal causa de eventos embólicos en la población⁽¹¹⁾. Es por ello que la principal aplicación en terapéutica de los anticoagulantes orales es la prevención del ictus en pacientes con FA⁽¹²⁾.

1.2. ANTICOAGULACIÓN EN FIBRILACIÓN AURICULAR

1.2.1. Conceptos sobre Fibrilación Auricular

La fibrilación auricular es la arritmia más frecuente con repercusión clínica y la que genera mayor número de consultas a los servicios de urgencias, así como más días de ingreso hospitalario, asociándose con un incremento de la morbimortalidad⁽¹³⁾. Es la primera causa de eventos embólicos y se asocia a deterioro en la calidad de vida⁽¹¹⁾. El

evento embólico más frecuente es el ictus, el cual se encuentra asociado a una dependencia e incapacidad importantes, aumentando el uso y gasto de los recursos sanitarios⁽¹⁴⁾.

1.2.1.1. Epidemiología de la FA

El número estimado de varones y mujeres con FA a nivel mundial en 2010 era de 20,9 millones y 12,6 millones respectivamente⁽¹⁵⁾. En Europa, uno de cada cuatro adultos sufrirá FA⁽¹⁶⁾, y se prevé que en 2030 la población con FA será de entre 14-17 millones^(17,18). Este aumento puede deberse al envejecimiento de la población y a otras patologías que favorecen la aparición de FA⁽¹⁹⁾, además de una mejora en su detección⁽²⁰⁾.

La prevalencia de FA es más baja en las mujeres, pero la mortalidad y el riesgo de sufrir un ictus es superior⁽²¹⁾. En cuanto a la edad, la prevalencia es mayor conforme ésta aumenta, oscilando entre 1% en pacientes de unos 40 – 50 años, hasta el 5-15% en los pacientes mayores de 80 años^(16,22).

En España, la prevalencia de FA en pacientes mayores de 40 años es del 4,4% según el estudio OFRECE⁽²³⁾, estimándose en más de 1 millón la población española con FA. Esta prevalencia es superior en pacientes con mayor edad, situándose en el 17,7% en los mayores de 80 años.

La FA aumenta hasta casi dos veces el riesgo de mortalidad por cualquier causa⁽²⁴⁾. La mortalidad debida a ictus se puede prevenir con la anticoagulación^(25,26), pero la debida a insuficiencia cardiaca o la muerte súbita suelen ser frecuentes en pacientes con FA aunque reciban el tratamiento indicado⁽²⁷⁾. El tratamiento para el control del ritmo o de la frecuencia cardiaca, aunque mejoran los síntomas, no han

demostrado una reducción de la mortalidad a largo plazo⁽²⁸⁾ como sí lo han hecho los anticoagulantes.

1.2.1.2. Fisiopatología de la FA

Los factores externos como cardiopatía estructural, hipertensión, diabetes y estrés pueden producir un remodelado auricular, aumentando los depósitos de tejido conectivo y produciendo fibrosis^(29,30). Esto causa una disociación eléctrica entre los haces musculares y heterogeneidad de la conducción local, lo que facilita la perpetuación de la arritmia⁽³¹⁾.

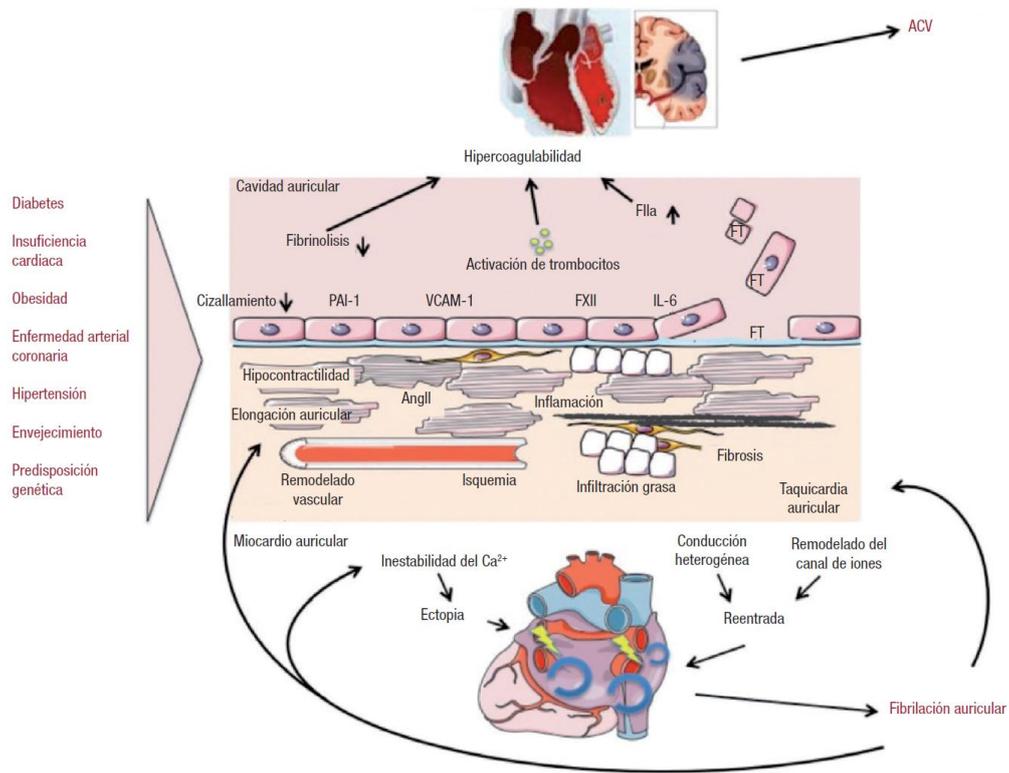


Figura 1. Mecanismos de la fibrilación auricular.

Factores etiológicos a la izquierda. ACV: accidente cerebrovascular; Ang II: angiotensina II; FT: factor tisular; FXII: factor XII; IL-6: interleucina 6; PAI-1: inhibidor del activador del plasminógeno-1; VCAM-1: molécula de adhesión vascular 1.

Figura extraída de: Guía ESC 2016 sobre el diagnóstico y tratamiento de la fibrilación auricular. Rev Esp Cardiol. 2017;70(1):50.e1-e84.

Los factores etiológicos más relevantes en los pacientes con FA son:

- **Hipertensión arterial (HTA):** es el factor de riesgo más frecuente en los pacientes con FA⁽¹¹⁾.
- **Insuficiencia cardíaca (IC):** en un 30% de pacientes con FA existe también una IC sintomática⁽³²⁾. La IC y la FA pueden ser causa la una a la otra mediante distintos mecanismos, como el remodelado cardíaco estructural, la activación neurohormonal y la afección de la función del ventrículo izquierdo relacionada con la frecuencia cardíaca.
- **Miocardiopatías y cardiopatías congénitas:** suponen un mayor riesgo de sufrir FA, como la comunicación interauricular, que se asocia a FA en un 20%⁽³³⁾.
- **Valvulopatías:** las valvulopatías cardíacas se asocian de manera independiente con la aparición de FA⁽³⁴⁾. Un 30% de los pacientes con FA tiene algún tipo de valvulopatía⁽³⁵⁾, y éstas también se asocian a un aumento del riesgo tromboembólico, que probablemente aumenta el riesgo de accidente cerebrovascular (ACV) en los pacientes con FA.
- **Obesidad:** es un factor de riesgo importante para desarrollar FA. Los pacientes con un índice de masa corporal $>30 \text{ kg/m}^2$ tuvieron más riesgo de desarrollar FA que aquellos por debajo de 25 kg/m^2 ⁽³⁶⁻³⁸⁾.
- **Diabetes Mellitus (DM):** la diabetes es un factor de riesgo de ACV y otras complicaciones de la FA⁽³⁹⁾, encontrándose en un 20% de los pacientes⁽¹⁹⁾.

- **Predisposición genética:** hay un mayor riesgo de padecer FA si alguno de los progenitores presenta la patología⁽⁴⁰⁾.

1.2.1.3. Clasificación de la FA

Según las guías de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC, siglas en inglés) del año 2016 sobre el diagnóstico y tratamiento de la FA⁽⁴¹⁾, existen cinco tipos diferentes de FA:

- ✓ **FA diagnosticada por primera vez:** no ha sido diagnosticada antes, independientemente de su duración o la presencia y la gravedad de los síntomas relacionados con ella.
- ✓ **FA paroxística:** autolimitada, 48 horas en la mayor parte de los casos. Algunos episodios pueden durar hasta 7 días.
- ✓ **FA persistente:** se mantiene más de 7 días, incluidos los episodios que se terminan por cardioversión farmacológica o eléctrica después de 7 días o más.
- ✓ **FA persistente de larga duración:** FA continua de duración ≥ 1 año tras adoptar la estrategia de control de ritmo cardiaco.
- ✓ **FA permanente:** el paciente y el médico asumen la FA, por lo que no se adoptan intervenciones para el control del ritmo cardiaco.

Estas categorías no son excluyentes entre sí, ya que un paciente puede tener episodios de FA paroxística y FA persistente. En dichos casos se clasificará según el tipo más frecuente. La evidencia acerca del patrón de FA y el riesgo de ACV es insuficiente⁽⁴²⁾, por lo que no debe ser el factor principal que determine la utilidad de una intervención que se considere adecuada por otras razones.

1.2.1.4. Diagnóstico de la FA

En los pacientes con FA es beneficioso hacer una evaluación exhaustiva ya que es muy frecuente que presenten otras patologías cardiovasculares⁽⁴³⁾. Se debe realizar una historia médica completa, evaluando la presencia de otras patologías y el patrón de FA, valorar el riesgo de ACV, los síntomas relacionados con la FA y sus complicaciones.

Se debe obtener mediante electrocardiograma al menos un registro de una derivación durante la arritmia. Éste es útil para comprobar la frecuencia cardíaca, comprobar si hay defectos en la conducción, isquemia o cardiopatía estructural.

La ecocardiografía transesofágica se debe realizar a todo paciente con FA para identificar la enfermedad estructural, ver la función sistólica y diastólica, el tamaño del ventrículo izquierdo y de las aurículas⁽⁴³⁾.

Para la evaluación de los síntomas, la European Heart Rhythm Association (EHRA) ha propuesto una escala para describir la gravedad de los síntomas de los pacientes con FA^(44,45) (Tabla 1).

Tabla 1. Escala modificada de la European Heart Rhythm Association para la clasificación de los síntomas.

Escala EHRA modificada ⁽⁴⁵⁾	Síntomas	Descripción
1	Ninguno	La FA no causa ningún síntoma
2a	Leves	La actividad diaria normal no está afectada
2b	Moderados	La actividad diaria normal no está afectada por los síntomas de la FA, pero éstos suponen un problema para el paciente
3	Graves	La actividad diaria normal está afectada por los síntomas de la FA
4	Discapacitantes	Se interrumpe la actividad diaria normal

El diagnóstico debe guiarse por el tipo de presentación inicial. Es necesario establecer el inicio de la arritmia para clasificar el tipo de FA y las medidas de actuación. Cuando el episodio es de menos de 48 horas de duración puede ser cardiovertido para volver a ritmo sinusal, pero la cardioversión no está exenta de riesgos y se asocia a la aparición de fenómenos embólicos. Para evitar esta posible complicación es necesario, en los pacientes con diagnóstico de FA con duración superior a 48 horas o de inicio incierto, descartar la existencia de trombos en la orejuela izquierda mediante una ecografía transesofágica, o en su defecto, anticoagular durante 3 semanas antes de realizar la cardioversión^(46,47).

1.2.1.5. Objetivos de tratamiento de la FA

Los objetivos de tratamiento de la FA se basan en tres estrategias⁽⁴¹⁾:

- a) Tratamiento para la prevención del accidente cerebrovascular (ACV) mediante la anticoagulación.
- b) Tratamiento para el control de la frecuencia cardíaca.
- c) Tratamiento para el control del ritmo cardíaco.

Como ya se ha comentado anteriormente, el tratamiento anticoagulante es el único que ha demostrado reducir la mortalidad en los pacientes con FA^(25,26).

1.2.2. Establecimiento del tratamiento anticoagulante en profilaxis tromboembólica en FA

El tratamiento con anticoagulantes puede prevenir la mayoría de los ACV isquémicos a los pacientes con FA y prolongarles la vida, siendo superior a la ausencia de tratamiento o al tratamiento con ácido acetilsalicílico⁽⁴¹⁾. A pesar de la evidencia disponible, sigue siendo frecuente la infrautilización o la interrupción prematura de los

anticoagulantes. Sin embargo, el riesgo de ACV sin anticoagulación normalmente supera al riesgo de sangrado, incluso en pacientes de edad avanzada o frágiles⁽⁴⁸⁾.

1.2.2.1. Escalas de riesgo de accidente cerebrovascular y embolia sistémica

Para valorar el riesgo de sufrir un ACV existe la escala de riesgo CHA₂DS₂-VASc (tabla 2), que ha supuesto una simplificación de la decisión de anticoagular a los pacientes con FA. Se incorporó en la guía de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) de 2010⁽⁴⁹⁾ y desde entonces se ha utilizado ampliamente⁽⁵⁰⁾.

Tabla 2. Escala CHA₂DS₂-VASc.

Letra	Factor de riesgo	Puntuación
C	ICC /disfunción ventricular izquierda	1
H	Hipertensión	1
A₂	Edad ≥ 75 años	2
D	Diabetes mellitus	1
S₂	ACV/AIT/ tromboembolismo previos	2
V	Enfermedad vascular	1
A	Edad 65-74 años	1
Sc	Sexo femenino	1
Puntuación máxima		9

ICC: insuficiencia cardiaca congestiva; ACV: accidente cerebrovascular; AIT: accidente isquémico transitorio; Enfermedad vascular: Infarto de miocardio, enfermedad arterial periférica o placa aórtica previo
Adaptada de: Guía ESC 2016 sobre el diagnóstico y tratamiento de la fibrilación auricular. Rev Esp Cardiol. 2017;70(1):50.e1-e84⁽⁴¹⁾.

Antes de la utilización de la escala CHA₂DS₂-VASc, la escala de valoración de riesgo tromboembólico más utilizada fue la escala CHADS₂ (tabla 3).

Tabla 3. Escala CHADS₂.

Letra	Factor de riesgo	Puntuación
C	Insuficiencia cardiaca congestiva	1
H	Hipertensión	1
A	Edad ≥ 75 años	1
D	Diabetes mellitus	1
S₂	ACV/AIT/ tromboembolismo previos	2
Puntuación máxima		6

ACV: accidente cerebrovascular; AIT: accidente isquémico transitorio

Adaptada de Antithrombotic Therapy for Atrial Fibrillation. Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. John J. You, MD et al. CHEST 2012; 141(2) (Suppl):e531S⁽⁵¹⁾

Por lo general, utilizando la escala de riesgo CHA₂DS₂-VASc, los varones con una puntuación ≥1 y mujeres con ≥2 puntos, estaría indicada la anticoagulación, ya que diversos estudios concluyen en beneficio clínico⁽⁵²⁾, destacando que en aquellos pacientes con valvulopatías como estenosis mitral o válvulas cardiacas mecánicas, sólo estaría indicada la anticoagulación con anticoagulantes antagonistas de la vitamina K (figura 2). Los anticoagulantes orales de acción directa tienen como única indicación financiada en España, la prevención de ictus en pacientes con fibrilación auricular no valvular (FANV)⁽⁵³⁾.

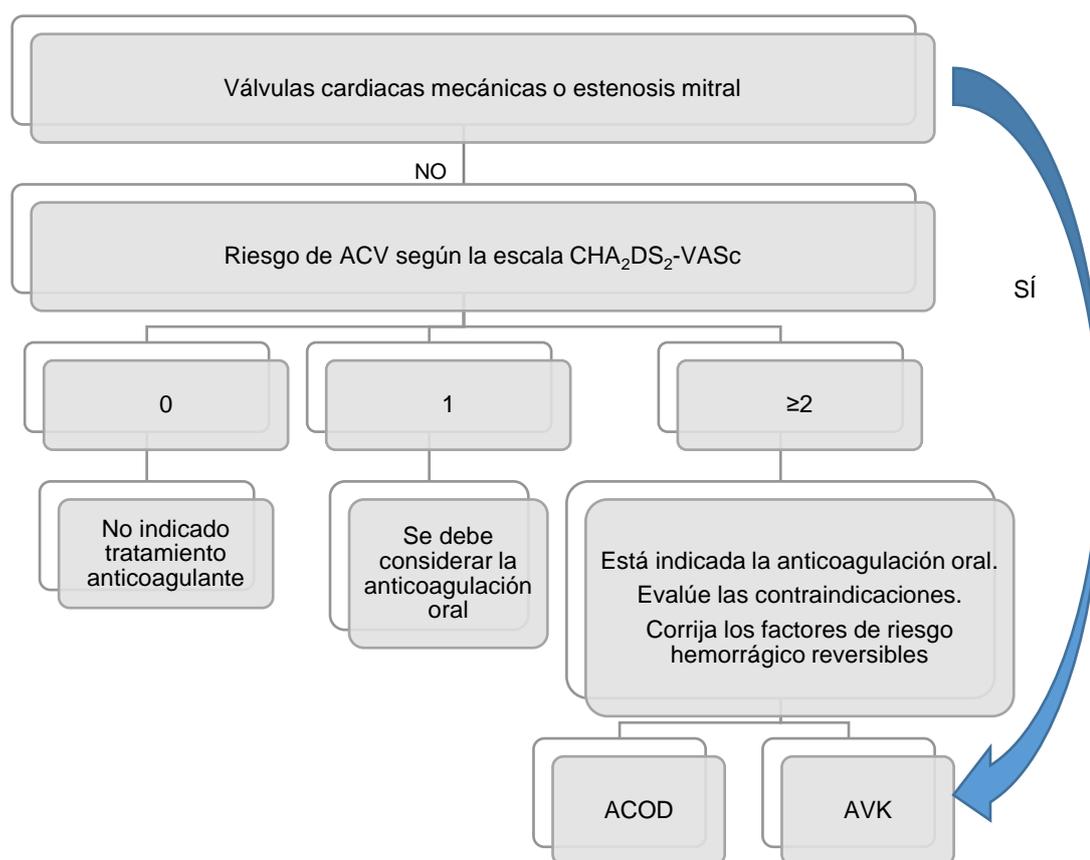


Figura 2. Prevención del accidente cerebrovascular (ACV) en la FA.

Adaptada de: Guía ESC 2016 sobre el diagnóstico y tratamiento de la fibrilación auricular. Rev Esp Cardiol. 2017;70(1):50.e1-e84.

AVK: antagonistas de la vitamina K; FA: fibrilación auricular; ACOD: anticoagulantes orales de acción directa

Otros factores de riesgo de ACV a tener en cuenta aparte de la escala CHA₂DS₂-VASc son presentar una razón internacional normalizada (INR) lábil o un tiempo en rango terapéutico (TRT) corto en pacientes tratados con AVK, historia de sangrado o anemia, abuso de alcohol, falta de adherencia al tratamiento o enfermedad renal crónica (ERC), entre otros.

1.2.2.2. Escalas de riesgo de sangrado

El riesgo de hemorragia debe evaluarse también en todos los pacientes candidatos a tratamiento anticoagulante oral. Tanto la guía de la ESC como la Sociedad Canadiense de Cardiología proponen la utilización de la escala HAS-BLED⁽⁵⁴⁾, aunque existen otras escalas como HEMORR₂HAGES⁽⁵⁵⁾, ATRIA⁽⁵⁶⁾, ORBIT⁽⁵⁷⁾ y ABC⁽⁵⁸⁾.

Tabla 4. Escala HAS-BLED.

Letra	Factor de riesgo	Puntuación
H	Hipertensión	1
A	Alteración función renal o hepática (un punto cada una)	1 o 2
S	Accidente cerebrovascular	2
B	Sangrado	1
L	INR lábil	2
E	Edad > 65 años	1
D	Fármacos o alcohol (un punto cada una)	1 o 2
Puntuación máxima		9

INR: razón normalizada internacional; Función renal alterada: presencia de diálisis crónica o trasplante renal o creatinina sérica ≥ 200 $\mu\text{mol/l}$; Función hepática alterada: enfermedad hepática crónica o evidencia bioquímica de trastorno hepático significativo (p. ej., bilirrubina > 2 veces el límite superior normal, en asociación con aspartatoaminotransferasa/alaninaminotransferasa/fosfatasa alcalina > 3 veces el límite superior normal, etc.); Fármacos o alcohol: uso concomitante de fármacos antiagregantes o antiinflamatorios no esteroideos, abuso de alcohol.

Adaptada de: Camm AJ, et al. Guías de práctica clínica para el manejo de la fibrilación auricular. RevEspCardiol. 2010;63(12):1483.e1-e83.⁽⁵⁹⁾

En general, una puntuación de riesgo de sangrado alta no debería ser una contraindicación a los ACO. En su lugar, deben identificarse los factores de riesgo y corregir aquellos que sean tratables.

1.3. ARSENAL TERAPÉUTICO DIPONIBLE

Como se ha dicho, la principal indicación de los anticoagulantes orales es la prevención de ACV en pacientes con FA⁽¹²⁾. El tratamiento con ACO ha demostrado ampliamente su beneficio clínico y el aumento de la supervivencia⁽²⁵⁾.

En la actualidad están comercializados los anticoagulantes antagonistas de la vitamina K, acenocumarol y warfarina; y los anticoagulantes orales de acción directa, dabigatran, rivaroxaban, apixaban y edoxaban.

En cualquier caso, el manejo de la profilaxis tromboembólica y la selección del tratamiento siempre va a ir condicionado, como se ha explicado, por el riesgo de ictus/hemorragia del propio paciente (según las escalas anteriormente señaladas), además de otros factores como interacciones potenciales, modo de vida, incluso normativas de uso establecidas por los sistemas sanitarios velando por la sostenibilidad del mismo^(53,60).

1.3.1. Antagonistas de la vitamina K (AVK)

Los AVK actúan impidiendo la activación de la vitamina K a través de la inhibición de la enzima vitamina K epóxido reductasa, no permitiendo así la activación de los factores de coagulación dependientes de la vitamina K (FII, FVII, FIX y FX) y de las proteínas C, S y Z^(61,62), por lo que su acción anticoagulante es indirecta.

Su metabolización es a través de la enzima CYP2C9 el sistema del citocromo P450^(63,64) (figura 3). La principal diferencia entre ellos es que la warfarina presenta una semivida más larga, y se le considera más estable, aunque hay estudios que no consiguen demostrarlo⁽⁶⁵⁾.

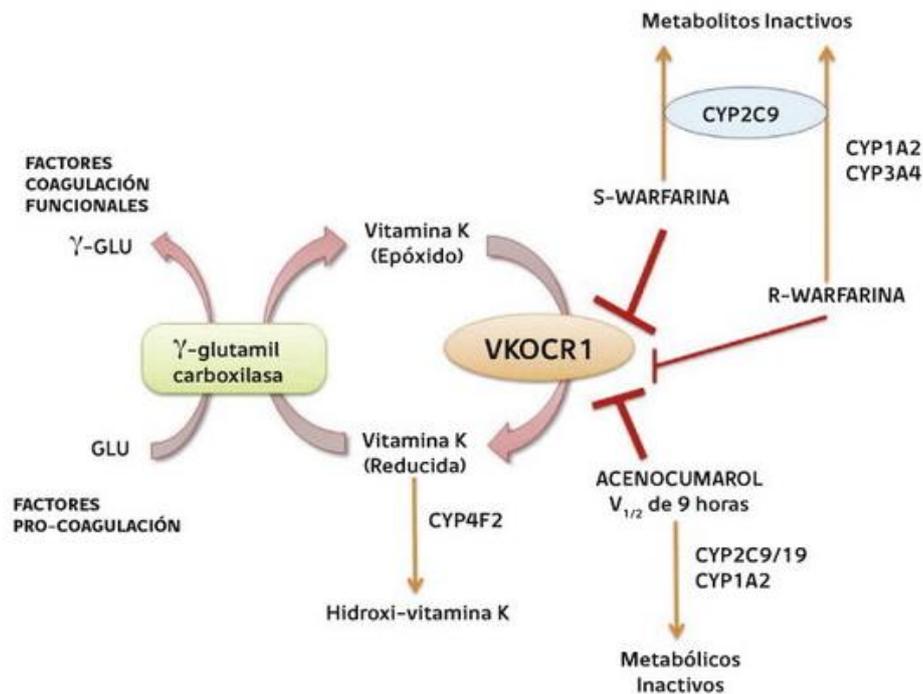


Figura 3. Mecanismo de acción y biotransformación de acenocumarol y warfarina.

Extraído de: Farmacogenómica: Aplicaciones cardiovasculares, Rev Med Clin. Condes - 2015; 26(2) 198-209

El tratamiento con AVK requiere de una intensa monitorización debido a su estrecho margen terapéutico y a las numerosas interacciones con fármacos y alimentos derivadas de su metabolización principalmente hepática a través del citocromo P-450, frecuentemente afectado por numerosas sustancias.

Para controlar el efecto anticoagulante de los AVK, se mide el Índice Normalizado Internacional (INR). Este parámetro se calcula a partir del cociente entre el tiempo de protrombina (TP) medido en el paciente y un TP control, y el resultado se eleva a un exponente, el Índice de Sensibilidad Internacional (ISI). Éste último, se obtiene de la calibración del reactivo de tromboplastina del fabricante con el estándar de referencia aprobado por la OMS en 1983, recomendándose un valor cercano a 1⁽⁶⁶⁾.

$$\text{INR} = \left(\frac{\text{TP}_{\text{paciente}}}{\text{TP}_{\text{control}}} \right)^{\text{ISI}}$$

Figura 4. Fórmula para el cálculo del INR.

El rango de INR para pacientes con FA debe estar comprendido entre 2-3, debiendo ajustarse la dosis en función de este valor^(67,68). El tiempo en el que el INR se encuentra dentro dichos valores se conoce como Tiempo en Rango Terapéutico (TRT), método establecido por Rosendaal^(69,70), midiéndose en forma de porcentaje. Está ampliamente demostrado que los pacientes con FA anticoagulados con AVK con unos valores de INR entre 2-3 y un TRT adecuado tienen menor riesgo de enfermedad tromboembólica⁽⁴¹⁾, reduciéndose en un 64% el riesgo de ACV⁽²⁵⁾. Sin embargo, como se ha señalado antes, las limitaciones de los AVK son numerosas: la necesidad de monitorización por su estrecho margen terapéutico, con el consecuente incremento en el gasto sanitario; interacciones con otros fármacos y con alimentos; y un inicio y duración de la acción terapéutica lentos⁽¹²⁾. En la tabla 5 se resumen las principales características de los dos fármacos que componen este grupo:

Tabla 5. Características de los antagonistas de la vitamina K.

	Acenocumarol	Warfarina
Nombre comercial	Sintrom®	Aldocumar®
Presentación	1 y 4 mg	1, 3, 5 y 10 mg
Vía administración	Oral	Oral
Nº tomas/día	1	1
Dosis de mantenimiento	1-8 mg	2-10 mg
Inicio de efecto	1-2 días	1,5 – 3 días
Duración acción terapéutica	2-4 días	4-6 días
Metabolización	Hepática	Hepática
Eliminación	Renal	Renal
Vida media (h)	8-11	31-51

1.3.2. Anticoagulantes orales de acción directa (ACOD)

La comercialización de los anticoagulantes orales de acción directa ha supuesto un antes y un después en la anticoagulación oral, ya que durante muchos años los únicos fármacos disponibles han sido los anticoagulantes dicumarínicos. Presentan diferentes mecanismos de acción, teniendo en común su acción directa sobre los factores de coagulación: inhibidores directos de la trombina, siendo el único disponible el dabigatran, e inhibidores directos del factor X activado (Xa), rivaroxaban, apixaban y edoxaban (figura 5)⁽⁷¹⁾. Como se ha comentado anteriormente, la única indicación financiada en España es la prevención del ictus en pacientes con fibrilación auricular no valvular (FANV)⁽⁵³⁾.

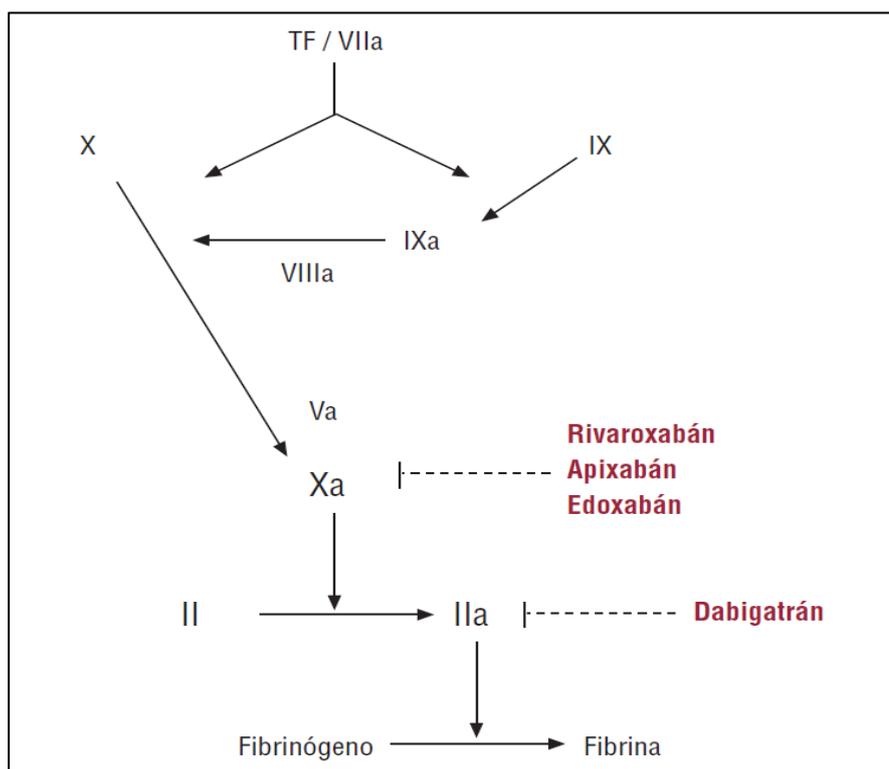


Figura 5. Esquema dianas terapéuticas de los ACOD.

Mateo J. Nuevos anticoagulantes orales y su papel en la práctica clínica. RevEsp Card.Supl.2013; 13(C):33-41

1.3.2.1. Dabigatran

A) *Mecanismo de acción:* El dabigatran etexilato es un profármaco que se convierte rápidamente en dabigatran por acción de las esterasas plasmáticas, siendo éste un potente inhibidor directo de la trombina, competitivo y reversible. La trombina, o factor II activado, se encarga de la conversión de fibrinógeno a fibrina, por lo que su inhibición impide la formación de trombos.

B) *Farmacocinética:* El dabigatran presenta una biodisponibilidad del 6,5%, alcanzando su concentración máxima (Cmax) entre las 0,5 y las 2 horas tras su administración. Presenta una unión a proteínas plasmáticas de un 35% y un volumen

de distribución de 60-70 litros. Su principal vía de eliminación es la renal (85%), principalmente de forma inalterada, presentando una semivida de eliminación de 12 -14 horas. Ésta va aumentando a medida que el aclaramiento de creatinina disminuye, llegando a las 27 horas cuando aclaramiento está por debajo de 30 ml/min. Por ello, en la indicación de FANV, la posología en pacientes con un aclaramiento de creatinina entre 30-49 ml/min, se recomienda ajustar la dosis a 110 mg cada 12 horas, y en pacientes con insuficiencia renal grave está contraindicado (aclaramiento de creatinina por debajo de 30 ml/min)⁽⁷²⁾, siendo la dosis recomendada con función renal normal, 150 mg cada 12 horas.

C) *Antídoto*: Dabigatran se trata del único ACOD que dispone de antídoto comercializado, el idarucizumab. Aunque los ACOD presentan menor riesgo de hemorragia que los AVK, sobre todo de hemorragias intracraneales, los pacientes en tratamiento con dichos fármacos pueden presentar hemorragias significativas⁽⁷³⁾, o pueden requerir cirugía urgente. El idarucizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado que revierte la acción del dabigatran en minutos sin producir un efecto procoagulante⁽⁷⁴⁾. Su dosis recomendada es de 5 g (dos viales de 2,5 g), administrados de forma consecutiva. Para valorar su eficacia se monitoriza el tiempo tromboplastina parcial activado (TTPa).

1.3.2.2. Rivaroxaban

A) *Mecanismo de acción*: El rivaroxaban fue el segundo ACOD comercializado, pero el primero con mecanismo de acción de inhibición directa del factor Xa de la coagulación. Su inhibición es reversible y competitiva.

B) *Farmacocinética*: Se absorbe por vía oral con una biodisponibilidad superior al 80%, alcanzando concentraciones máximas (C_{max}) de 2 a 4 horas después de la administración del comprimido. Se une a proteínas plasmáticas en un 95% y su volumen de distribución en estado estacionario es de unos 50 litros. Se metabolizan dos terceras partes de la dosis ingerida, eliminándose la mitad por vía renal y la mitad por vía fecal. El tercio restante se excreta como principio activo sin modificar a través de la orina. Su semivida es de 5 a 9 horas en adultos jóvenes, y está aumentada en ancianos (11-13 horas). Para la indicación de prevención de ictus en FANV, su dosis recomendada es 20 mg al día. Sin embargo, en pacientes con un aclaramiento de creatinina entre 30 y 49 ml/min, y entre 15 y 29 ml/min, la dosis recomendada es 15 mg al día. En pacientes con insuficiencia renal grave, con un aclaramiento de creatinina inferior a 15 ml/min, no se recomienda su uso. Para monitorizar su concentración en plasma, se realiza la dosificación de unidades de inhibición del factor Xa (anti Xa)⁽⁷⁵⁾.

C) *Antídoto*: En mayo de 2018 la FDA aprobó su antídoto⁽⁷⁶⁾, el andexanet alfa. Se trata de un factor Xa recombinante con una estructura similar al factor Xa endógeno, por lo que actúa secuestrando a los inhibidores de dicho factor restaurando la actividad del factor Xa endógeno. Actualmente, su indicación está limitada al rivaroxaban y el apixaban, aunque en la Unión Europea no está comercializado⁽⁷⁷⁾. La Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS), ha publicado recientemente, en el Boletín Mensual de la AEMPS sobre medicamentos de uso humano del mes de febrero de 2019, su opinión técnica positiva del medicamento Ondexxya® (andexanet alfa) polvo para solución para infusión – 200 mg⁽⁷⁸⁾. Se trata de un informe previo a la autorización y puesta en el mercado del medicamento. En dicho informe se detalla que la indicación aprobada es en pacientes adultos tratados con rivaroxaban o apixaban cuando sea necesario revertir la anticoagulación debido a hemorragias incontroladas o

potencialmente mortales, además de que se espera la confirmación de la correlación entre la actividad anti-factor Xa y la eficacia hemostática en pacientes con hemorragias, y de la posología recomendada.

1.3.2.3. Apixaban

A) *Mecanismo de acción*: El apixaban es un inhibidor selectivo y reversible del factor Xa.

B) *Farmacocinética*: Su absorción por vía oral alcanza una biodisponibilidad superior al 50%, y la Cmax se alcanza a las 3-4 horas tras la toma del comprimido. Su unión a proteínas plasmáticas es del 87% y tiene un volumen de distribución de 21 litros. La excreción renal del apixaban supone el 27% del aclaramiento total, eliminándose la mayor parte por las heces. Tiene una semivida de 12 horas. La dosis recomendada para la prevención del ictus en pacientes con FANV es de 5 mg administrados dos veces al día, excepto en pacientes que cumplan al menos dos criterios de los siguientes: edad mayor a 80 años, peso inferior a 60 kg, o creatinina sérica superior a 1,5 mg/dl. En ese caso la dosis recomendada es 2,5 mg dos veces al día⁽⁷⁹⁾.

C) *Antídoto*: Como se ha descrito con anterioridad, al igual que rivaroxaban, el apixaban dispone de antídoto, el andexanet alfa, pero todavía no se encuentra comercializado en España.

1.3.2.4. Edoxaban

A) *Mecanismo de acción*: El edoxaban es el último ACOD comercializado. Se trata de un inhibidor selectivo y directo del factor Xa, lo que reduce la producción de trombina, prolonga el tiempo de coagulación y reduce el riesgo de formación de trombos.

B) *Farmacocinética*: Tras su administración oral, alcanza la Cmax entre 1 y 2 horas. Presenta una biodisponibilidad absoluta del 62%. Presenta un volumen de distribución de 107 litros y una unión a proteínas plasmáticas del 55%. Se metaboliza mediante hidrólisis mayoritariamente, conjugación u oxidación. Se elimina por vía renal el 35% de la dosis administrada, siendo el metabolismo y la excreción biliar el resto de aclaramiento. Tiene una semivida de 10 a 14 horas⁽⁸⁰⁾.

C) *Antídoto*: actualmente no dispone de antídoto.

En la tabla 6 se puede ver resumidas las principales características de los cuatro anticoagulantes orales disponibles actualmente.

Tabla 6. Características de los anticoagulantes orales de acción directa.

	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
Nombre comercial	Pradaxa®	Xarelto®	Eliquis®	Lixiana®
Presentación	110 y 150 mg	15 y 20 mg	2,5 y 5 mg	30 y 60 mg
Vía administración	Oral	Oral	Oral	Oral
Dosis de mantenimiento	150 mg BID	20 mg OD	5 mg BID	60 mg OD
Ajuste dosis	110 mg BID en: <ul style="list-style-type: none"> - Edad ≥80 años (o edad 75-79 años y riesgo hemorrágico alto (antiagregantes, Al NE, verapamilo) - CICr: 30-49 ml/min 	15 mg OD en: <ul style="list-style-type: none"> - CICr 30-49 ml/min - CICr: 15-29 ml/min 	2,5 mg BID en pacientes con al menos 2 de los 3 siguientes criterios: <ul style="list-style-type: none"> -Edad ≥80 años - Peso ≤ 60 kg - Cr sérica ≥ 1,5 mg/dl - CICr: 15-29 ml/min 	30 mg OD en pacientes con al menos 1 de los 3 siguientes criterios: <ul style="list-style-type: none"> - CICr: 15-50 ml/min - Peso ≤ 60 kg - Tratamiento con inhibidores Gp-P
Inicio de efecto	0,5- 2 horas	2-4 horas	3-4 horas	1-2 horas
Metabolización	Hidrólisis	Hepática	Hepática	Hidrólisis/Hepática (<10%)
Eliminación	Renal (85%)	Renal / Fecal (35%/65%)	Renal (27%)/Fecal (73%)	Renal (35%)/Fecal (65%)
Vida media (h)	12-14	5-9	12	10-14
Transporte Gp-P	Sí	Sí	Sí	Sí

BID: dos veces al día (cada 12 horas); OD: una vez al día; CICr: aclaramiento de creatinina; Cr: creatinina; Gp-P: glicoproteína P

1.4. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS DE LOS ANTICOAGULANTES ORALES

Uno de los factores de mayor importancia a la hora de valorar el riesgo del tratamiento anticoagulante oral son las potenciales interacciones medicamentosas (IMP) con otros fármacos o alimentos administrados al mismo tiempo. Esta ha sido tradicionalmente una de las mayores limitaciones de los AVK⁽⁸¹⁾, derivada de su metabolización principalmente hepática a través del citocromo P-450. Los diferentes mecanismos de eliminación de los ACOD, con una menor participación hepática, despertaron la expectativa de una menor presencia de IMP.

1.4.1. Interacciones con fármacos que potencian el efecto anticoagulante

1.4.1.1. Interacciones farmacodinámicas

En primer lugar nos encontramos con los fármacos que alteran la respuesta al anticoagulante aumentando su efecto al tener una acción semejante. Tanto en el caso de los AVK como de los ACOD, los fármacos que potencian el efecto anticoagulante mediante interacciones farmacodinámicas son los mismos, ya que se relacionan con los principales efectos de dichos medicamentos concomitantes, tanto terapéuticos como adversos.

El principal grupo con interacciones farmacodinámicas con ACO son los antiagregantes, aunque la combinación de ambos grupos terapéuticos es frecuente y está indicada en pacientes con enfermedad aterotrombótica e indicación para tratamiento anticoagulante⁽⁸²⁾. También se han descrito interacciones farmacodinámicas con los AINE, ya que el uso concomitante se ha asociado a mayor riesgo de hemorragias

gastrointestinales; y con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), e inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN). Se ha propuesto para estos últimos que el mecanismo por el cual potencian los efectos anticoagulantes es a través de la serotonina, ya que inhiben que ésta se capte por las plaquetas, inhibiendo uno de los pasos del proceso de hemostasia (tabla 7).

Tabla 7. Interacciones farmacodinámicas con AVK y ACOD.

Fármacos	Efecto
Antiagregantes	Posible potenciación del efecto anticoagulante, con aumento del riesgo de hemorragia
AINE	Uso concomitante con AINE se ha asociado con un mayor riesgo de hemorragias, y a una adición de efectos sobre los parámetros de coagulación.
ISRS	Posible adición de efectos anticoagulantes, con aumento del riesgo de hemorragia
IRSN	Posible adición de efectos anticoagulantes, con aumento del riesgo de hemorragia

1.4.1.2. Interacciones farmacocinéticas

En cuanto a las interacciones farmacocinéticas, son aquellas capaces de alterar cualquiera de los procesos de absorción, unión a proteínas plasmáticas, metabolización y excreción, provocando modificaciones en la cantidad de fármaco disponible. En este caso, es importante separar los AVK de los ACOD, ya que éstos últimos han demostrado presentar menos número de interacciones que los AVK.

a) *Interacciones de los AVK*

Los pacientes anticoagulados con AVK en tratamiento concomitante con inhibidores enzimáticos, principalmente inhibidores del CYP2C9, y en menor medida el CYP2C19, deben ser estrechamente vigilados ya que son sus principales vías de metabolización y su inhibición provocaría un aumento de la concentración del fármaco. En estos casos es necesaria una vigilancia de su efecto monitorizando su INR, ya que puede verse potenciado el efecto anticoagulante⁽⁸³⁻⁸⁵⁾ (tablas 8 y 9).

Tabla 8. Interacciones farmacocinéticas AVK. Inhibidores del CYP2C9.

Amiodarona	Fluvoxamina	Modafinilo
Disulfiram	Gemfibrozilo	Sulfametoxazol
Fluconazol	Leflunomida	Tamoxifeno
Fluoxetina	Metronidazol	Trimetoprim
Fluvastatina	Miconazol	Valproico

Tabla 9. Interacciones farmacocinéticas AVK. Inhibidores del CYP2C19.

Clopidogrel	Fluconazol	Oxcarbazepina
Esomeprazol	Fluoxetina	Topiramato
Omeprazol	Fluvoxamina	

b) *Interacciones de los ACOD*

En cuanto a los pacientes anticoagulados con ACOD, tienen menos interacciones farmacocinéticas que los tratados con AVK, pero no están exentos. Como se ha comentado anteriormente, las interacciones farmacodinámicas son las mismas

para ambos grupos, sin embargo, las interacciones farmacocinéticas difieren. La principal diferencia es que los ACOD son sustrato de la glicoproteína P (Gp-P), por lo que los inhibidores e inductores de dicha proteína afectarán a las concentraciones plasmáticas de los mismos⁽⁸⁶⁾ (figura 6).

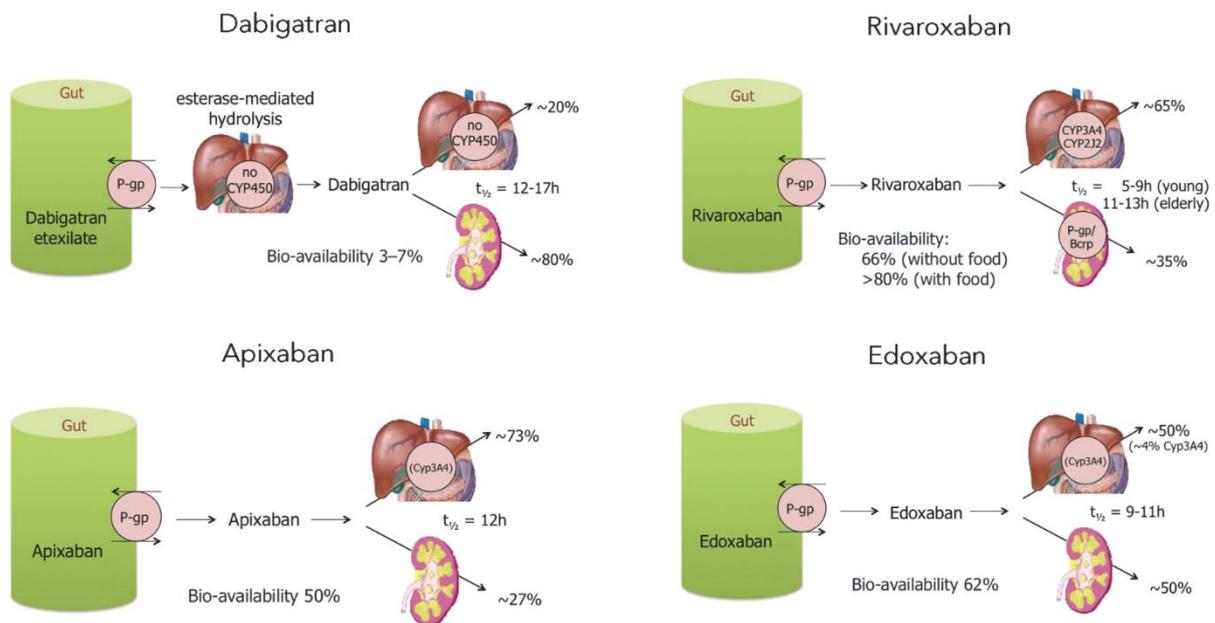


Figura 6. Rutas de absorción y metabolismo de los ACOD.

Extraído de: Heidbuchel H et al. European Heart Rhythm Association. Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. Europace 2013;15(5):625-51

Los inhibidores potentes de la Gp-P (antifúngicos azólicos, eritromicina y claritromicina, diltiazem, verapamilo, amiodarona, dronedarona, ciclosporina, tacrolimus), pueden potenciar el efecto anticoagulante de los ACOD mediante el aumento de sus concentraciones plasmáticas⁽⁸⁷⁾ (tabla 10).

Tabla 10. Interacciones farmacocinéticas ACOD. Inhibidores del CYP3A4 y de la Gp-P.

Antifúngicos azólicos	Eritromicina	Diltiazem
Amiodarona	Claritromicina	Ciclosporina
Dronedarona	Verapamilo	Tacrólimus

1.4.2. Interacción con fármacos que disminuyen el efecto anticoagulante

Tanto los pacientes anticoagulados con AVK como con ACOD se ven afectados por las interacciones con inductores potentes del CYP3A4 y Gp-P, los cuales aumentan el metabolismo de los AVK y de los ACOD, disminuyendo sus concentraciones, y por lo tanto, su efecto anticoagulante. Además, al igual que con los AVK, los inductores potentes del CYP3A4 y Gp-P (carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, o rifampicina) (ver tabla 11), pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de los ACOD⁽⁸⁶⁾.

Tabla 11. Interacciones farmacocinéticas AVK y ACOD. Inductores del CYP3A4 y de la Gp-P.

Carbamazepina	Fenitoína
Rifampicina	Fenobarbital

1.5. ANTECEDENTES Y EVIDENCIA DISPONIBLE

1.5.1. Ensayos Pivotales

1.5.1.1. RE-LY: Dabigatran

El primer ensayo clínico pivotal sobre ACOD en la prevención del ictus y embolia en pacientes con FANV fue el estudio comparativo de dabigatran frente a warfarina, **RE-LY**⁽⁷⁾. En este estudio aleatorizado de no inferioridad, fase III, multicéntrico, ciego para las dosis de dabigatran y abierto para las de warfarina, se compararon los pacientes con FANV a dosis fijas de dabigatran 110 mg cada 12 horas, y 150 mg cada 12 horas frente a warfarina a dosis ajustadas a INR entre 2-3. Se incluyeron 18.113 pacientes en el estudio, con una media de edad de 71,5 años y un índice de CHADS₂ medio de 2,1. El 64% fueron hombres y el 70% caucásicos. La duración de seguimiento fue de 2 años.

Los pacientes del grupo de warfarina tuvieron un porcentaje medio de TRT (INR 2-3) del 64,4%. El estudio demostró que el dabigatran etexilato a dosis de 110 mg dos veces al día no es inferior a warfarina en la prevención de ictus y embolia sistémica, y la dosis de 150 mg dos veces al día reducía significativamente el riesgo de ictus isquémico y hemorrágico en comparación con warfarina [riesgo relativo (RR) 0.66; intervalo de confianza 95% 0,53-0,82; p<0,001]. La reducción de ACV hemorrágico también fue significativa en el grupo dabigatran 110 mg (RR 0,31; IC 95% 0,17-0,56; p<0,001) y en el grupo de dabigatran 150 mg (RR 0.26; IC 95%, 0,14-0,49; p<0,001). Sin embargo, la tasa de infarto de miocardio fue superior en el grupo de dabigatran 110 mg (RR 1,35; IC 95%, 0,98-1,87; p=0,07) y en la de dabigatran 150 mg (RR 1,38, IC 95% 1,00-1,91; p=0,048).

Para evaluar la seguridad, se valoró el sangrado mayor. El riesgo relativo de sangrado con dabigatran aumentó con la edad, siendo superior a la warfarina en pacientes mayores de 75 años, especialmente en hemorragias gastrointestinales, aunque las tasas de sangrados intracraneales fueron menores en los dos grupos de dabigatran ($p < 0.05$). La dosis de dabigatran 150 mg se asoció a tasas similares de sangrado mayor. El uso concomitante de los antiagregantes ácido acetilsalicílico y clopidogrel dobló los índices de episodios de sangrado mayor en ambos, dabigatran y warfarina.

Dos años después, Eikelboom y colaboradores publicaron un reanálisis del estudio RE-LY⁽⁸⁸⁾ para analizar el riesgo de sangrado. Vieron que, comparado con warfarina, dabigatran 110 mg dos veces al día se asoció a un menor riesgo de sangrado mayor (2,87% versus 3,57% $p = 0,002$), mientras que dabigatran 150 mg dos veces al día se asoció a un riesgo similar (3,31% versus 3,57%, $p = 0,32$). Al compararlo por edad, dabigatran 110 mg dos veces al día se asoció a un menor riesgo de sangrado mayor en pacientes menores de 75 años (1,89% versus 3,04%, $p < 0,001$), pero un riesgo similar en pacientes de 75 años o mayores (4,43% versus 4,37%; $p = 0,89$). Sin embargo, para la dosis de dabigatran 150 mg dos veces al día frente a warfarina, se observó un menor riesgo de sangrado mayor en pacientes menores de 75 años (2,12% versus 3,04%; $p < 0,001$), pero una tendencia hacia un mayor riesgo de hemorragia grave en los mayores de 75 años (5,10% versus 4,37%, $p = 0,07$). La importancia de la edad fue evidente en caso de sangrado extracraneal, pero en el caso de sangrado intracraneal se redujo con dabigatran independientemente de la edad.

Posteriormente se realizó un estudio observacional, GLORIA-AF⁽⁸⁹⁾, donde se recopilaron de forma prospectiva datos de eficacia y seguridad de pacientes con diagnóstico de FANV que iniciaron tratamiento con dabigatran etexilato en la práctica clínica real. Se incluyeron 4.859 pacientes y se siguieron durante 2 años. Las tasas de

incidencia fueron: hemorragia mayor en 0,97 por 100 años-paciente, siendo hemorragia potencialmente mortal en 0,46 por 100 años-paciente, hemorragia intracraneal en 0,17 por 100 años-paciente y hemorragia digestiva en 0,60 por 100 años-paciente. Se produjo ictus en 0,65 por 100 años-paciente. Estas observaciones en la práctica clínica coinciden con el perfil de seguridad y eficacia establecido para dabigatran etexilato en el estudio RE-LY en esta indicación.

1.5.1.2. ROCKET-AF : Rivaroxaban

El ensayo clínico pivotal que le dio la autorización a rivaroxaban fue el **ROCKET-AF⁽⁸⁾**, publicado en el año 2011. Se trata de un ensayo clínico aleatorizado doble ciego, multicéntrico, de no inferioridad, en el que se incluyeron 14.264 pacientes con FANV con un riesgo de ACV medio-alto. De éstos, 7.131 pacientes recibieron rivaroxaban 20 mg diarios (15 mg en aquellos pacientes con un aclaramiento de creatinina entre 30 y 49 ml/min) y 7.133 warfarina a dosis ajustadas a mantener INR entre 2-3. La variable principal del estudio fue el desarrollo de un ACV (isquémico o hemorrágico) o embolismo sistémico. Ocurrió en el 1,7% de los pacientes/año del grupo de rivaroxaban y 2,2% del grupo de warfarina (HR=0,79, IC95%;0,66-0,96; p<0,001 para no inferioridad). Al realizar el análisis por intención de tratar, la variable principal se observó en un 2,1% pacientes/año en el grupo de rivaroxaban y un 2,4% en el grupo de warfarina (HR=0,88; IC95%, 0,74-1,03; p<0,001 para no inferioridad; p=0,12 para superioridad).

A pesar de que no hubo diferencias entre hemorragias mayores, o no mayores pero clínicamente relevantes (14,9%/año en los pacientes con rivaroxaban y 14,5%/año en pacientes con warfarina, (HR=1,03; IC95% 0,96-1,11; p=0,44); sí se observó una menor tasa de hemorragia intracraneal (0,5% frente 0,7%; p=0,02) y de hemorragia mortal (0,2% frente a 0,5%; p=0,003) en el grupo de rivaroxaban.

En este ensayo cabe destacar que los pacientes del grupo de warfarina tuvieron un TRT inferior en comparación con el RE-LY (55 % en el ROCKET-AF y 64% en el RE-LY). Esto, sumado a los defectos detectados en los dispositivos empleados para la medición del INR de los pacientes tratados con warfarina, siendo más bajos del valor real, conllevó a sobretatar a dichos pacientes con dosis más altas, y por lo tanto, aumentar el riesgo de sangrado. Pero en la revisión del ensayo ROCKET-AF realizada por la FDA en 2016⁽⁹⁰⁾, los revisores utilizaron dos enfoques de modelación matemática para estimar los resultados clínicos que podrían haber ocurrido en si se hubiera utilizado un valor de INR más preciso para guiar la dosificación de warfarina. Cada uno de estos análisis predijo una pequeña disminución de la tasa esperada de hemorragia mayor en el brazo de warfarina, pero los beneficios de rivaroxaban siguieron superando los riesgos, por lo que no se tomó ninguna medida.

1.5.1.3. ARISTOTLE : Apixaban

El ensayo pivotal que le dio la indicación fue el **ARISTOTLE**, publicado en 2011⁽⁹⁾. Se trata de un ensayo clínico aleatorizado doble ciego, multicéntrico. Se incluyeron 18.201 pacientes con FANV con un CHADS₂ de 2,1. La edad media fue de 70 años y la duración del seguimiento fue de 1,8 años de mediana. Se comparó la dosis de apixaban 5 mg dos veces al día frente a warfarina a dosis ajustadas a INR entre 2-3. En los pacientes con dos o más de los siguientes criterios se redujo la dosis de apixaban a 2,5 mg dos veces al día: más de 80 años, peso < 60 kg o creatinina > 1,5 mg/dl. La variable principal fue ACV isquémicos o hemorrágicos combinado con episodios embólicos sistémicos. La tasa combinada de ictus isquémico o hemorrágico y embolia sistémica fue de 1,27%/año frente a 1,60%/año (HR=0,79; IC95% 0,66-0,95; p<0,001 para no inferioridad, p=0,01 para superioridad).

La tasa de sangrado mayor también inferior en el grupo de apixaban, 2,13%/año frente a 3,09%/año (HR=0,69, IC95% 0,60-0,80; $p<0,001$). Asimismo, la tasa de sangrado intracraneal también fue menor en el grupo de apixaban, 0,33%/año frente a 0,80%/año (HR=0,42; IC95% 0,30-0,58; $p<0,001$). La mortalidad por cualquier causa fue menor en el grupo de apixaban, 3,52%/año frente a 3,94%/año (HR=0,89; IC95% 0,80-0,99; $p=0,047$). El TRT de los pacientes en tratamiento con warfarina de este estudio fue del 62%.

Otro estudio que evaluó el apixaban fue el estudio AVERROES⁽⁹¹⁾. En él se comparó apixaban frente a ácido acetilsalicílico (AAS) en la prevención del ictus en pacientes con FANV en los que la warfarina no se consideraba adecuada. Se trata de un estudio aleatorizado, doble ciego, en el que se incluyeron a 5.599 pacientes, a recibir apixaban 5 mg dos veces al día o aspirina entre las dosis 81 a 324 mg al día. La variable principal de eficacia fue la aparición de ictus o embolia sistémica. Se observó una tasa de aparición de 1,6%/año en pacientes tratados con apixaban frente a 3,7%/año en los tratados con AAS (HR=0,45; IC95% 0,32-0,62; $p<0,001$). En cuanto a la tasa de mortalidad, fue de 3,5%/año en el grupo de apixaban y el 4,4%/año en el de AAS (HR = 0,79; IC95%, 0,62-1,02; $p=0,07$). Los casos de hemorragia mayor fueron de 1,4%/año en el grupo de apixaban frente a 1,2%/año en el grupo de AAS (HR = 1,13; IC95%, 0,74-1,75; $p=0,57$). Hubo 11 casos de sangrado intracraneal en los pacientes con apixaban y 13 casos en el grupo de AAS. El riesgo de hospitalización por causas cardiovasculares fue menos en el grupo de apixaban que en el de AAS (12,6%/año frente a 15,9%/año, $p<0,001$). Al observarse una clara superioridad en el grupo de apixaban sin aumento del riesgo hemorrágico se suspendió el estudio.

1.5.1.4. ENGAGE AF-TIMI : Edoxaban

El ensayo clínico pivotal que le dio la indicación al edoxaban fue el **ENGAGE AF-TIMI 48**⁽¹⁰⁾. Se trata de un ensayo clínico aleatorizado doble ciego. Se incluyeron 21.105 pacientes, con una puntuación media de CHADS₂ de 2,8, que recibieron 30 mg diarios de edoxaban, 60 mg diarios de edoxaban, o warfarina a dosis para alcanzar un INR entre 2-3. La media de seguimiento fue de 2,8 años. La variable principal de eficacia fue la aparición de ictus o embolismo sistémico, y para la seguridad, sangrado mayor. El TRT de warfarina fue del 68,4%. La tasa de ictus o embolia sistémica fue de 1,50%/año en el brazo de warfarina, 1,18%/año con edoxaban 60 mg (HR=0,79, IC97,5% 0,63-0,99; p<0,001 para no inferioridad) y 1,61%/año con edoxaban 30 mg (HR=1,07; IC97,5% 0,87-1,31;p=0,005 para no inferioridad). En el análisis por intención de tratar se observó una tendencia a favor de edoxaban 60 mg frente a warfarina (HR=0,87, IC97,5% 0,73-1,04; p=0,08), pero una tendencia desfavorable para edoxaban 30 mg (HR=1,13; IC97,5% 0,96-1,34; p=0,1). La tasa de sangrado mayor en el grupo de warfarina fue de 3,43% frente a 2,75% en el grupo de edoxaban 60 mg (HR=0,80; IC95% 0,71-0,91; p<0,001), y frente a 1,61% en el grupo de edoxaban 30 mg (HR=0,47; IC95% 0,41-0,55; p<0,001). Las tasas de mortalidad anuales por causas cardiovasculares fueron 3,17% en el grupo de warfarina, 2,74% en el grupo de edoxaban 60 mg y 2,71% en el de edoxaban 30 mg. Los autores concluyeron que ambas dosis de edoxaban fueron no inferiores en la prevención del ictus y estuvieron asociados a menor riesgo de sangrado.

A continuación se muestra una tabla resumen (tabla 12) de los 4 estudios pivotaes en los que se comparó la eficacia de cada ACOD frente a warfarina⁽⁷⁻¹⁰⁾.

Tabla 12. Resumen de los ensayos pivotaes de los anticoagulantes de acción directa.

Ensayo clínico pivotal	Tipo estudio	Población estudiada	Pauta de tratamiento	Variables eficacia y seguridad	Resultados
Dabigatran (RE-LY)	ECA, multicéntrico, no inferioridad, doble ciego grupos DE, abierto grupo WA	N=18.113 Media edad: 71 años	DE: 150 mg BID DE:110 mg BID WA: ajustado a INR 2-3 Duración: 2 años	Eficacia: Incidencia combinada ictus y ES Seguridad: Hemorragia mayor	Ictus/ES: <u>DE 150 mg:</u> RR: 0,66; IC95%: 0,53 a 0,82 <u>DE 110 mg:</u> RR: 0,91; IC95%: 0,74 a 1,11 Hemorragia mayor: <u>DE 150 mg:</u> RR: 0,93; IC95%: 0,81 a 1,07 (*aumento significativo de HGI (RAR ≈ +0,5% anual) <u>DE 110 mg:</u> RR: 0,80; IC95%: 0,69 a 0,93 **Reducción significativa en ambas dosis de HIC
Rivaroxaban (ROCKET-AF)	ECA, multicéntrico, no inferioridad, doble ciego	N=14.264 Mediana edad: 73 años	RIV:20 mg OD WA: ajustado a INR 2-3 Duración: 590 días	Eficacia: Incidencia combinada ictus y ES Seguridad: Hemorragia clínicamente relevante	Ictus/ES: <u>RIV 20 mg:</u> HR: 0,79; IC95%: 0,66 a 0,96 (no inferioridad) <u>RIV 20 mg:</u> HR: 0,88; IC95%: 0,74 a 1,03 (superioridad) Hemorragia clínicamente relevante: <u>RIV 20 mg:</u> HR: 1,03; IC95%: 0,96 a 1,11 Reducción significativa HIC (RAR ≈ -0,3% anual) Aumento significativo de HGI (RAR ≈ +0,6% anual).
Apixaban (ARISTOTLE)	ECA, multicéntrico, no inferioridad, doble ciego	N=18.201 Mediana de edad: 70 años	API 5 mg BID WA: ajustado a INR 2-3 Duración: 1,8 años	Eficacia: Incidencia combinada ictus y ES Seguridad: Hemorragia mayor	Ictus/ES: <u>API 5 mg:</u> HR: 0,79; IC95%: 0,66 a 0,95 Hemorragia mayor: <u>API 5 mg:</u> HR: 0,69; IC95%: 0,60 a 0,80 *Reducción significativa de HIC (RAR ≈ -0,5% anual) y sin diferencias en HGI.

Edoxaban (ENGAGE AF-TIMI 48)	ECA, multicéntrico, no inferioridad, doble ciego	N=21.105 Mediana de edad: 72 años	EDO 60 mg OD EDO 30 mg OD WA: ajustado a INR 2-3 Duración: 2,8 años	Eficacia: Incidencia combinada ictus y ES Seguridad: Hemorragia mayor	Ictus/ES: <u>EDO 60 mg:</u> HR: 0,79; IC97,5%: 0,63 a 0,99 <u>EDO 30 mg:</u> HR:1,07; IC97,5%: 0,87 a 1,31 Hemorragia mayor: <u>EDO 60 mg:</u> HR: 0,80; IC95%: 0,71 a 0,91 <u>EDO 30 mg:</u> HR 0,47; IC95% 0,41 a 0,55 *Reducción significativa de HIC(RAR ≈ -0,5% anual) pero aumento significativo de HGI (RAR ≈ +0,3% anual)
--	--	--	--	--	---

API= apixaban, BID= dos veces al día, DE= dabigatranetexilato; ECA= ensayo clínico aleatorizado; ES= embolismo sistémico; HGI= hemorragia gastrointestinal; HIC=hemorragia intracraneal; HR= hazard ratio; IC=intervalo de confianza; INR = cociente internacional normalizado; OD = una vez al día; RAR = reducción absoluta del riesgo; RIV = rivaroxaban; RR=riesgo relativo WA = warfarina

Como se observa, todos los ensayos pivotaes compararon cada ACOD con warfarina, no disponiendo de comparaciones entre los diferentes tipos de ACOD. Para solventarlo, Rasmusen et al⁽⁹²⁾ publicaron en 2012 un metaanálisis en el que compararon de forma indirecta los ensayos clínicos fase III, RELY⁽⁷⁾, ROCKET-AF⁽⁸⁾ y ARISTOTLE⁽⁹⁾ que les dieron la indicación a dabigatran, rivaroxaban y apixaban respectivamente para la prevención del ictus en FANV.

En el subgrupo de prevención secundaria (ictus previo), apixaban comparado con dabigatran para las variables de eficacia y seguridad, la única diferencia estadísticamente significativa fue un menor riesgo de infarto de miocardio en el grupo de apixaban comparado con dabigatran a dosis de 150 mg dos veces al día (HR=0,39; IC95% 0,16-0,95).

No se encontraron diferencias entre las variables de eficacia y de seguridad entre apixaban o dabigatran 150 mg dos veces al día frente a rivaroxaban. En dabigatran 110 mg dos veces al día frente a rivaroxaban se encontró menor riesgo de ictus hemorrágico

(HR= 0,15; IC95% 0,03-0,66), muerte vascular (HR=0,64; IC95% 0,42-0,99), sangrado mayor (HR=0,68; IC95% 0,47-0,99) y hemorragia intracraneal (HR=0,27; IC95% 0,10-0,73).

En el subgrupo de prevención primaria (no ictus previo), apixaban fue superior a dabigatran 110 mg dos veces al día en la prevención de ictus incapacitante o fatal (HR=0,59; IC95% 0,36-0,97). Comparado con dabigatran 150 mg dos veces al día, apixaban se asoció a más riesgo de ictus (HR=1,45; IC95% 1,01-2,08) pero menor riesgo de hemorragia mayor (HR=0,61; 0,42-0,89) y hemorragia gastrointestinal (HR=0,61, IC95% 0,42-0,89). Comparado con rivaroxaban, dabigatran 110 mg dos veces al día se asoció a mayor tasa de infartos de miocardio.

No se encontraron diferencias significativas entre la mayor parte de variables de eficacia y seguridad entre dabigatran 150 mg y rivaroxaban, o en las variables de eficacia entre apixaban y rivaroxaban. Apixaban se asoció a menor riesgo de sangrado mayor que rivaroxaban (HR=0,61; IC 95% 0,48-0,78).

1.5.2. Estudios de la eficacia y seguridad de los anticoagulantes orales de acción directa en la práctica clínica habitual

Pese a la evidencia generada en los ensayos pivotaes que le dieron la indicación a los ACOD, se han alzado voces críticas con los sesgos encontrados en dichos estudios⁽⁹³⁾. Estas críticas causaron una disconformidad de algunas sociedades científicas, como la Sociedad Española de Cardiología, de Medicina Interna, Neurología, de Trombosis y Hemostasia y de Farmacología Clínica, que firmaron un acuerdo defendiendo la evidencia científica de los ensayos pivotaes y la utilización de los ACOD en la práctica clínica habitual⁽⁹⁴⁾.

Por todo ello, tras la comercialización de los ACOD, se han ido publicando numerosos estudios de su eficacia y seguridad en la práctica clínica habitual. Sin embargo, persisten las dudas que empujan a buscar una mayor evidencia en vida real, que supere los sesgos propios de todo ensayo clínico (selección de la población incluida en el ensayo), además de los añadidos en el diseño de los estudios que los han llegado a poner en tela de juicio.

1.5.2.1. Estudios comparativos de ACOD frente a warfarina en práctica clínica real

En el estudio de **Graham et al**⁽⁹⁵⁾ publicado en 2014, se compararon de manera retrospectiva pacientes mayores de 65 años incluidos en la compañía aseguradora Medicare de EEUU, que habían iniciado tratamiento con dabigatran o warfarina en la prevención de ictus por FANV, comparando el riesgo de sufrir un ACV o embolia sistémica, sangrado mayor y muerte. Se incluyeron 67.207 pacientes en cada grupo, demostrándose que dabigatran redujo el riesgo de ACV isquémico en un 20% (HR=0,80, IC95% 0,67-0,96), de hemorragia intracraneal en un 66% (HR=0,34, IC95% 0,26-0,46), y el de muerte en un 14% (HR=0,86, IC95% 0,77-0,96). En cuanto al riesgo de sufrir infarto de miocardio no se obtuvieron diferencias significativas (HR=0,92, IC95% 0,78-1,08). Sin embargo, en los pacientes tratados con dabigatran se encontró un mayor riesgo de sangrado gastrointestinal (HR=1,28, IC95% 1,14-1,44).

Otro estudio postcomercialización realizado por **Laliberté et al**⁽⁹⁶⁾, en este caso comparando rivaroxaban (n=3.654) con warfarina (n=14.616), concluyó que no había diferencias estadísticamente significativas en prevención de ictus asociado a embolismo sistémico, ni en el riesgo de sangrado entre ambos, aunque en los pacientes del grupo de rivaroxaban observaron un menor riesgo de trombosis venosa profunda.

Siguiendo con estudios en la práctica real con rivaroxaban, encontramos el **RELIEF**⁽⁹⁷⁾. En dicho estudio se incluyeron pacientes que iniciaron tratamiento con rivaroxaban (n=1.039) o warfarina (n=1.309) por diagnóstico de FAVN en Atención Primaria en Alemania. La variable principal fue una variable combinada de tiempo hasta ACV isquémico, accidente isquémico transitorio (AIT), hemorragia intracerebral, hemorragia intracraneal no traumática e infarto de miocardio; encontrando una incidencia menor en rivaroxaban comparado con warfarina (1,97 frente 3,68 eventos/100 personas-año; HR= 0,54; IC95% 0,31-0,92).

En cuanto al apixaban, encontramos un estudio en práctica clínica habitual publicado en 2017 por **Li et al**⁽⁹⁸⁾. En él se incluyeron de forma retrospectiva los pacientes que iniciaron tratamiento con apixaban (n=38.470) comparándose con los que iniciaron con warfarina (n=38.470) por diagnóstico de FANV, entre enero de 2013 y septiembre de 2015. Los datos se obtuvieron de las bases de datos de proveedores de salud en EEUU. Se observó que los que iniciaron tratamiento con apixaban tuvieron un 33% menor riesgo de ictus/embolismo sistémico (HR=0,67; IC95% 0,59-0,76) y menor riesgo de hemorragia mayor (HR= 0,60; IC95% 0,54-0,65).

El estudio **REVISIT-US** de Coleman et al⁽⁹⁹⁾, incluyó de forma retrospectiva los pacientes con diagnóstico de FANV, con un CHA₂DS₂VASc≥2, que iniciaron tratamiento con rivaroxaban (n=11.411), apixaban (n=4.083) o warfarina (n=11.411/4.083). En comparación con warfarina, rivaroxaban se asoció a una reducción significativa de la variable resultado combinada de ictus isquémico/hemorragia intracraneal (HR = 0.61, IC95% 0.45–0.82), siendo por separado sólo significativo en la reducción de hemorragia intracraneal. En cuanto a la comparación entre apixaban y warfarina, en la variable resultado combinada no se encontraron diferencias significativas.

En otro estudio retrospectivo, **Ellis et al**⁽¹⁰⁰⁾ compararon pacientes en tratamiento con warfarina (n=9.564), dabigatran (n=5.976) y rivaroxaban (n=2.709). La incidencia de

sangrados por cada 100 pacientes/año fue de 3,9 para warfarina, 4,2 para dabigatran y 4,1 para rivaroxaban, concluyendo que se presentaron tasas de sangrado similares entre los tres fármacos.

En el estudio retrospectivo llevado a cabo por **Yao et al**⁽¹⁰¹⁾, se obtuvieron de las bases de datos de aseguradoras pacientes con FANV que iniciaron tratamiento con apixaban (n=15.390), rivaroxaban (n=32.350) o dabigatran (n=28.614) comparándolo con los que iniciaron warfarina (tres cohortes 1:1 con los ACOD), entre octubre de 2010 y junio de 2015. Comparados con warfarina, apixaban se asoció a un menor riesgo de ictus o embolismo sistémico (HR=0,67, IC95% 0,46-0,98), pero dabigatran y rivaroxaban se asociaron a un riesgo similar (HR= 0,98, IC95% 0,76-1,26 y HR=0,93; IC95% 0,72-1,19; respectivamente). En cuanto al sangrado mayor, apixaban y dabigatran se asociaron con un riesgo menor (HR=0,45; IC95% 0,34-0,59 y HR=0,79; IC95% 0,67-0,94), y rivaroxaban a un riesgo similar. Todos los ACOD se asociaron con un menor riesgo de sangrado intracraneal.

Otro estudio danés publicado en 2016 por **Larsen et al**⁽¹⁰²⁾ comparó la eficacia y seguridad de los ACOD y la warfarina en pacientes con FANV. Los datos se obtuvieron de registros nacionales daneses de forma retrospectiva, desde agosto de 2011 hasta noviembre de 2015. Se incluyeron 61.678 pacientes, distribuyéndose de la siguiente forma: warfarina (n=35.436, 57%), dabigatran 150 mg (n=12.701, 21%), rivaroxaban 20 mg (n=7.192, 12%) y apixaban 5 mg (n=6.349, 10%). Las variables principales del estudio fueron el ictus isquémico o embolismo sistémico. Para evaluar la seguridad se recogieron los registros de sangrado intracraneal, sangrado mayor, gastrointestinal, e intracraneal traumático. Se definieron como sangrado intracraneal o extracraneal. Éste último se definió como sangrado con anemia, hemotórax, hematuria, epistaxis, y sangrado ocular. Los resultados obtenidos fueron que no hubo diferencias en el riesgo de ictus isquémico entre ACOD y warfarina, sin embargo, en la variable combinada ictus

isquémico/embolismo sistémico, encontraron que rivaroxaban se asoció a menor riesgo comparado con warfarina (HR=0,83; IC95% 0,69-0,99), en el caso de dabigatran y apixaban no hubo diferencias con warfarina. El riesgo anual de muerte fue significativamente más bajo en el grupo de apixaban y dabigatran comparado con warfarina, pero no en el caso de rivaroxaban. En cuanto a la variable combinada de sangrado, se encontró un riesgo menor con dabigatran y apixaban comparados con warfarina, y no hubo diferencias entre rivaroxaban y warfarina.

1.5.2.2. Estudios comparativos entre los distintos ACOD en práctica clínica real

Existen diversos estudios postcomercialización en los que se compara la eficacia y seguridad entre los diferentes ACOD.

Un estudio que comparó dabigatran (n=52.240) frente a rivaroxaban (n=66.651) en el que se incluyeron pacientes mayores de 65 años que iniciaron tratamiento entre 2011 hasta 2014, realizado por **Graham et al**⁽¹⁰³⁾, asoció el rivaroxaban con una tendencia a presentar menos ictus tromboembólicos, pero no fue significativo (HR= 0,81; IC95% 0,65-1,01). En cuanto al sangrado intracraneal (HR=1,65; IC 95% 1,20-2,26), y al sangrado mayor extracraneal (HR=1,48; IC 95% 1,32-1,67), rivaroxaban mostró un aumento significativo del riesgo comparado con dabigatran.

Publicado en el año 2016, también encontramos un estudio retrospectivo realizado por **Lip et al**⁽¹⁰⁴⁾, que comparó el riesgo de sangrado mayor entre apixaban, dabigatran, rivaroxaban y warfarina en los pacientes que iniciaron tratamiento por FANV entre enero de 2012 y diciembre de 2014, definiendo como sangrado mayor aquel que precisó hospitalización. De 45.361 pacientes que iniciaron tratamiento, 15.461 iniciaron con warfarina, 7.438 con apixaban, 17.801 rivaroxaban y 4.661 con dabigatran.

Comparado con warfarina, encontraron menor riesgo de sufrir un sangrado mayor en el grupo de apixaban (HR=0,53; IC95% 0,39-0,71) y en el de dabigatran (HR=0,69; IC 95% 0,50-0,96), siendo no significativo en el grupo de rivaroxaban. En las comparaciones realizadas entre los ACOD, encontraron un riesgo superior de sufrir un sangrado mayor en los pacientes tratados con rivaroxaban (HR=1,82; IC95%1,36-2,43) comparado con apixaban. Las diferencias entre apixaban-dabigatran, y rivaroxaban-dabigatran, no fueron estadísticamente significativas.

Encontramos un estudio más reciente realizado con los registros nacionales daneses, del año 2018, realizado por **Staerk et al**⁽¹⁰⁵⁾. En este caso, compararon la eficacia y seguridad entre las dosis estándar y las dosis reducidas de ACOD. Se incluyeron 31.522 pacientes con diagnóstico de FANV que iniciaron tratamiento entre 2012 y 2016. El 22,4% inició tratamiento con dabigatran a dosis estándar y el 14% a dosis reducida; 21,8% rivaroxaban a dosis estándar y 6,7% a dosis reducida; 22,9% apixaban a dosis estándar y el 12,2% a dosis reducida. Los autores concluyeron que los ACOD a dosis estándar y reducida, respectivamente, no mostraron una diferencia de riesgo significativa para el ictus/tromboembolismo asociado. Sí que se asoció rivaroxaban con un mayor riesgo de hemorragia en comparación con dabigatran y apixaban; y dabigatran se asoció con un menor riesgo de hemorragia intracraneal en comparación con rivaroxaban y apixaban.

También publicado en el año 2018 encontramos el estudio **ARISTOPHANES**, que se trata del mayor estudio observacional de eficacia y seguridad de los ACOD publicado hasta la fecha, en el que se incluyeron 285.292 pacientes con FANV⁽¹⁰⁶⁾. Se estudiaron 6 cohortes, tres comparando cada ACOD con warfarina: 57.929 apixaban-warfarina, 26.838 dabigatran-warfarina, 83.007 rivaroxaban-warfarina; y otras tres comparando cada uno de los ACOD: 27.096 apixaban-dabigatran, 62.619 apixaban-dabigatran, 27.538 dabigatran-rivaroxaban. Tanto apixaban (HR=0,61; IC95% 0,54-

0,69), como dabigatran (HR=0,80; IC95% 0,68-0,94), y rivaroxaban (HR=0,75; IC95% 0,69-0,82) se asociaron a menores tasas de la variable combinada ictus/embolismo sistémico en comparación con warfarina. En cuanto a la variable de seguridad (aparición de sangrado mayor), apixaban (HR=0,58; IC95% 0,54-0,62) y dabigatran (HR=0,73; IC95% 0,66-0,81), tuvieron menores tasas de sangrado mayor comparados con warfarina, sin embargo, rivaroxaban (HR=1,07; IC95% 1,02-1,13) tuvo una mayor tasa de sangrado que warfarina.

En un estudio publicado en España, el estudio **FANTASIA**⁽¹⁰⁷⁾, se incluyeron 2.178 pacientes, 533 (24,5%) en tratamiento con ACOD y 1645 (75,5%) en tratamiento con AVK. Los pacientes fueron seguidos una mediana de 32,4 meses, encontrando una tasa más baja de ictus en los pacientes en tratamiento con ACOD (0,40; IC95% 0,17-0,97), y también una tasa más baja de hemorragias mayores (2,13; IC95%, 1,45-3,13) frente a 3,28 (IC95%, 2,75-3,93) en el grupo de AVK, concluyendo que el tratamiento con ACOD se asocia con una tendencia a una menor tasa de todos los eventos graves.

1.5.2.3. Metaanálisis y revisiones sistemáticas de eficacia y seguridad de los ACOD en la práctica clínica real

En el ensayo clínico pivotal de dabigatran RE-LY ⁽⁷⁾ se obtuvo una tasa de infarto de miocardio mayor, comparado con warfarina. Un metaanálisis de **Artang et al**⁽¹⁰⁸⁾, también concluyó que los pacientes en tratamiento con dabigatran, experimentan un mayor riesgo de sufrir un IAM (OR= 1,35; IC95% 1,10-1,66).

En el año 2014, **Ruff et al**⁽²⁶⁾ publicaron un metaanálisis en el que se incluyeron 42.411 pacientes que recibieron ACOD y 29.272 que recibieron warfarina. Los pacientes en tratamiento con ACOD tuvieron menor riesgo de ictus/embolismo sistémico que los tratados con warfarina (RR 0,81; IC 95% 0,73-0,91) principalmente por la reducción del

ictus hemorrágico. Las hemorragias intracraneales fueron menores en el grupo de los ACOD (RR=0,48; IC 95% 0,39-0,59), pero las hemorragias gastrointestinales fueron mayores (RR=1,25; IC95% 1,01-1,55).

En un reciente metaanálisis publicado en 2017 por **Ntaios et al**⁽¹⁰⁹⁾, buscaron estudios observacionales que comparasen dabigatran, rivaroxaban o apixaban frente a AVK en práctica clínica real en pacientes con FA. Las variables evaluadas fueron ictus isquémico, embolismo sistémico, o la variable combinada de ambos, cualquier tipo de ACV, infarto de miocardio, hemorragia intracraneal, hemorragia mayor, hemorragia gastrointestinal y muerte. Finalmente incluyeron 28 estudios entre los cuales se encuentran muchos de los que se han detallado anteriormente, y concluyeron que los tres ACOD se asociaron con una reducción de hemorragia intracraneal (apixaban HR=0.45; IC95% 0.31–0.63; dabigatran HR=0.42; IC95% 0.37–0.49; rivaroxaban HR=0.64; IC95% 0.47–0.86); y se encontraron tasas similares de ictus isquémico y la variable combinada ictus isquémico/embolismo sistémico. Apixaban y dabigatran se asoció a una mortalidad inferior que los AVK (HR=0,65, IC95% 0,56-0,75 y HR=0,63; IC95% 0,53-0,75, respectivamente). En cuanto a los eventos hemorrágicos, apixaban se asoció a un menor riesgo de hemorragia gastrointestinal (HR=0,63; IC95% 0,42-0,95) y de hemorragias mayores (HR=0,55; IC95% 0,48-0,63), pero dabigatran y rivaroxaban se asociaron a mayor riesgo de hemorragia gastrointestinal comparado con AVK (HR=1,20; IC95% 1,06-1,36 y HR=1,24; IC95% 1,08-1,41).

A nivel nacional, **Escobar et al**⁽¹¹⁰⁾ han publicado un metaanálisis en el que se incluyeron 27 estudios. En él, se comprobó que los estudios con seguimiento hasta un año, apixaban (HR=0,93; IC95% 0,71-1,20) y dabigatran (HR=0,95; IC95%0,80-1,13) no redujeron significativamente el riesgo de ictus isquémico comparados con warfarina, pero sí el rivaroxaban (HR=0,83; IC95% 0,73-0,94). Con respecto a la variable principal de seguridad, hemorragias mayores, el apixaban (HR=0,66; IC95% 0,55-0,80) y el

dabigatran (HR=0,83; IC95% 0,70-0,97) redujeron significativamente la aparición de dichas hemorragias, pero no el rivaroxaban (HR=1,02; IC95% 0,95-1,10). Los tres anticoagulantes de acción directa, tanto apixaban (HR=0,56; IC95% 0,42-0,73), dabigatran (HR=0,45, IC95% 0,39-0,51) y rivaroxaban (HR=0,66; IC95% 0,46-0,88) redujeron significativamente el riesgo de hemorragia intracraneal comparados con warfarina. El empleo de dosis bajas de anticoagulantes orales directos se asoció con una ligera mejoría del perfil de seguridad, pero con una marcada reducción de la efectividad en la prevención de ictus.

1.6. PAPEL DE LOS SERVICIOS DE URGENCIAS EN EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA FA

Los Servicios de Urgencias hospitalarios (SUH) suponen el nivel asistencial al que recurren la mayor parte de los pacientes cuando los síntomas de la FA se objetivan. Aproximadamente el 50% de las FA de reciente comienzo en España se diagnostican por primera vez en un SUH⁽¹¹¹⁾, jugando también un papel clave en la valoración de la tromboprofilaxis, y en el seguimiento de las complicaciones⁽¹¹²⁾. Los SUH tienen la oportunidad de detectar aquellos pacientes que no están correctamente protegidos frente a los fenómenos embólicos o aquellos en los que es necesario iniciar un tratamiento anticoagulante⁽¹¹³⁾.

La profilaxis de eventos tromboembólicos en el manejo de pacientes con FA es algo a tener siempre en cuenta en los Servicios de Urgencias. El riesgo de enfermedad tromboembólica se produce en diversas situaciones entre las que destacan aquellos casos en los que se requiere realizar una cardioversión para recuperar el ritmo sinusal. Los pacientes con FA, ya sea paroxística, persistente o permanente, tienen similar riesgo de padecer un evento tromboembólico. Los trombos previamente formados o los

que se forman debido a disfunción mecánica auricular que se produce tras una cardioversión (conocida como aturdimiento auricular) son los responsables de los eventos tromboembólicos que dicho procedimiento puede provocar⁽¹¹⁴⁾. La incidencia de los mismos es de un 3-7%⁽¹¹⁵⁾. El riesgo de embolismo se reduce a un 1% cuando se ha realizado tratamiento anticoagulante durante las tres semanas previas⁽¹¹⁶⁾. Por este motivo el tratamiento con anticoagulantes orales se inicia en muchas ocasiones en los servicios de urgencias o desde sus salas de observación.

1.7. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

Como se ha ido desarrollando a lo largo de todo este apartado, la anticoagulación oral se ha realizado tradicionalmente con fármacos antagonistas de la vitamina K, acenocumarol y warfarina. La indicación más prevalente ha sido la prevención del ictus asociado a la fibrilación auricular, habiendo demostrado una gran efectividad en la reducción de la morbimortalidad asociada⁽²⁵⁾. La principal limitación de estos fármacos es que presentan una ventana terapéutica estrecha, además de interacciones frecuentes con otros fármacos o alimentos. Esto obliga a monitorizar a los pacientes en tratamiento mediante el control analítico del International Normalized Ratio (INR)⁽¹²⁾, puesto que existe relación entre el tiempo que los pacientes están fuera de rango terapéutico y el incremento del riesgo de complicaciones tromboembólicas y/o hemorrágicas⁽¹¹⁷⁾.

La comercialización de los anticoagulantes de acción directa, tanto inhibidores directos de la trombina (dabigatran) como inhibidores directos del factor Xa (rivaroxaban, apixaban y edoxaban) ha ampliado el arsenal terapéutico. Han demostrado ser al menos tan eficaces como los AVK en la prevención del ictus en pacientes con fibrilación auricular no valvular pero con un mejor perfil de seguridad, una probabilidad de interacciones menor, y un margen terapéutico amplio siendo innecesaria su

monitorización⁽⁷⁻¹⁰⁾, por lo que la guía europea ESC 2016 sobre el diagnóstico y tratamiento de la FA recomienda su utilización⁽⁴¹⁾. El principal inconveniente de la utilización de ACOD es el importante incremento del coste del tratamiento anticoagulante frente a los AVK, aunque estudios nacionales e internacionales justifican su coste-efectividad incremental en términos de calidad de vida ganada^(118,119).

Aun así, el informe de posicionamiento terapéutico de la Agencia Española del Medicamento⁽⁵³⁾ mantiene a los AVK como tratamiento de primera elección, restringiendo los ACOD como alternativa en situaciones específicas. Una de ellas sería en pacientes tratados con AVK en los que no es posible mantener un control de INR dentro de rango a pesar de un buen cumplimiento terapéutico. Estudios nacionales multicéntricos han comprobado que aproximadamente el 40% de los pacientes en tratamiento con AVK por FA presentan un control de la anticoagulación inadecuado^(120,121), por lo que sería esperable que la proporción de pacientes tratados con ACOD hubiera alcanzado actualmente, al menos, niveles similares.

Sin embargo, existen factores que pueden influir en que el grado de utilización de estos fármacos evolucione de manera desigual y no siempre acorde con las expectativas⁽⁶⁰⁾. Hay que tener en cuenta, por ejemplo, los diferentes criterios de acceso establecidos y posibilidades de financiación de cada comunidad autónoma. En este sentido hemos encontrado escasa información sobre los resultados en el consumo y en el gasto de las diferentes regulaciones, lo que orientaría sobre la fórmula que ha resultado más eficiente.

Un tema siempre pendiente cuando se trata de la comercialización de novedades terapéuticas de gran calado, como es el caso, es valorar la seguridad en los pacientes reales, bajo las condiciones de prescripción y seguimiento que existen en la práctica clínica⁽¹²²⁾, fuera del exhaustivo control de los ensayos y en plazos superiores los que permite un ensayo clínico. Aunque se han expuesto y revisado los estudios realizados

hasta el momento en vida real, los resultados de los mismos no son concluyentes y adolecen de una elevada variabilidad.

En el caso de la terapia anticoagulante tanto los eventos asociados a la seguridad del tratamiento (hemorragias), como a la efectividad del mismo (ictus, tromboembolismos sistémicos) son atendidos habitualmente en los Servicios de Urgencias Hospitalarios, siendo éstos una clara oportunidad para mejorar el manejo de esta arritmia, basado en el control del ritmo, de la frecuencia cardíaca y sobre todo, de la profilaxis cardioembólica ^(123,124). En nuestro caso se trata de un área con un único Hospital de Referencia por lo que los registros del Servicio de Urgencia, pueden ser decisivos para valorar las dos dimensiones de la anticoagulación en el Área VII.

Así, en este trabajo nos hemos planteado dos preguntas de investigación principales:

- a) ¿Cómo ha cambiado el patrón de utilización de anticoagulantes a lo largo de los últimos años tras la aparición sucesiva en el mercado de los ACOD en nuestra área de Salud? No se han encontrado estudios de consumo de anticoagulantes en la literatura científica sobre la influencia de la comercialización de los ACOD en la modificación del perfil de utilización en la zona geográfica estudiada.
- b) En el caso de comprobar la penetración de los ACOD y una distribución amplia de su consumo al final del estudio ¿se cumplen las expectativas en cuanto a menor número de interacciones potenciales? ¿Cuál es el perfil de eficacia y seguridad en nuestros pacientes percibido desde el Servicio de Urgencias? ¿encontramos diferencias en la comparación con los AVK clásicos en nuestros pacientes?

2. Hipótesis y objetivos

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

2.1. HIPOTESIS

El perfil de consumo de anticoagulantes orales (ACO) en el Área VII habrá cambiado a lo largo del tiempo, con una desviación del consumo hacia los anticoagulantes orales de acción directa, aumentando así el gasto farmacéutico.

Los pacientes tratados con anticoagulantes de acción directa tendrán un perfil similar de eventos adversos isquémicos y/o hemorrágicos al de los pacientes en tratamiento con anticoagulantes antagonistas de la vitamina K.

2.2. OBJETIVOS

2.2.1. Objetivo general

Evaluar el perfil de utilización, así como la eficacia y seguridad de los anticoagulantes orales de acción directa (ACOD) en comparación con los anticoagulantes antagonistas de la vitamina K (AVK) en situación de práctica clínica habitual, desde la perspectiva del Servicio de Urgencias (SU) del Hospital General Universitario Reina Sofía (HGURS), hospital de referencia del Área VII del Servicio Murciano de Salud.

2.2.2. Objetivos específicos

- 2.2.2.1. Describir el perfil de utilización de anticoagulantes orales en el área VII del Servicio Murciano de Salud.**

Objetivos secundarios

- a) Analizar la frecuencia de prescripción de los distintos ACO, y la evolución del perfil de prescripción en el Área VII del Servicio Murciano de Salud desde la comercialización de los ACOD en el año 2011 hasta el año 2017 (7 años).
- b) Analizar la frecuencia de prescripción de los ACOD en relación con los AVK y su evolución en el Área VII del Servicio Murciano de Salud desde su comercialización en el año 2011 hasta el año 2017 (7 años).

2.2.2.2. Conocer el impacto en el gasto farmacéutico que ha supuesto la incorporación de los ACOD en el área de salud.

2.2.2.3. Conocer la prevalencia real de interacciones medicamentosas potenciales (IMP) descritas en la bibliografía para los AVK frente a los ACOD y realizar un análisis descriptivo e inferencial de las mismas.

Objetivos secundarios

- a) Describir el tipo de IMP y los fármacos implicados en los pacientes tratados con ACO en el Área VII del Servicio Murciano de Salud.
- b) Comparar la frecuencia de IMP en función de los distintos tipos de ACO.
- c) Analizar los factores asociados a una mayor o menor prevalencia de IMP.

2.2.2.4. Analizar la incidencia de eventos adversos isquémicos entre los pacientes en tratamiento con ACOD frente a los pacientes en tratamiento con AVK atendidos en el SU.

Objetivos secundarios

- a) Conocer la incidencia de eventos adversos isquémicos en paciente tratados con ACO en el último año del estudio (2017).
- b) Comparar la frecuencia en función de los distintos tipos de ACO.
- c) Analizar los factores asociados a una mayor o menor incidencia de eventos adversos isquémicos.

2.2.2.5. Analizar la incidencia de eventos adversos hemorrágicos entre los pacientes en tratamiento con ACOD frente a los pacientes en tratamiento con AVK atendidos en el SU.

Objetivos secundarios

- a) Conocer la incidencia de eventos adversos hemorrágicos en pacientes tratados con ACO en el último año del estudio (2017).
- b) Comparar la frecuencia en función de los distintos tipos de ACO.
- c) Analizar los factores asociados a una mayor o menor incidencia de eventos adversos hemorrágicos.

2.2.2.6. Describir la evolución de los pacientes tratados con anticoagulantes orales con eventos adversos atendidos en el Servicio de Urgencias durante el último año de estudio.

Objetivos secundarios

- a) Describir la evolución de los pacientes anticoagulados del área con eventos isquémicos atendidos en el Servicio de Urgencias.
- b) Describir la evolución de los pacientes anticoagulados del área con eventos hemorrágicos atendidos en el Servicio de Urgencias

3. Material y métodos

3. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1. ÁMBITO DEL ESTUDIO

El estudio se realizó en el Área VII del Servicio Murciano de Salud (Murcia/Este), englobada dentro del mapa sanitario de la Región de Murcia, el cual cuenta con 9 Áreas de Salud (figura 7):

- Área de Salud I - Murcia Oeste
- Área de Salud II - Cartagena
- Área de Salud III - Lorca
- Área de Salud IV - Noroeste
- Área de Salud V - Altiplano
- Área de Salud VI - Vega Media del Segura
- **Área de Salud VII - Murcia Este**
- Área de Salud VIII - Mar Menor
- Área de Salud IX - Vega Alta del Segura

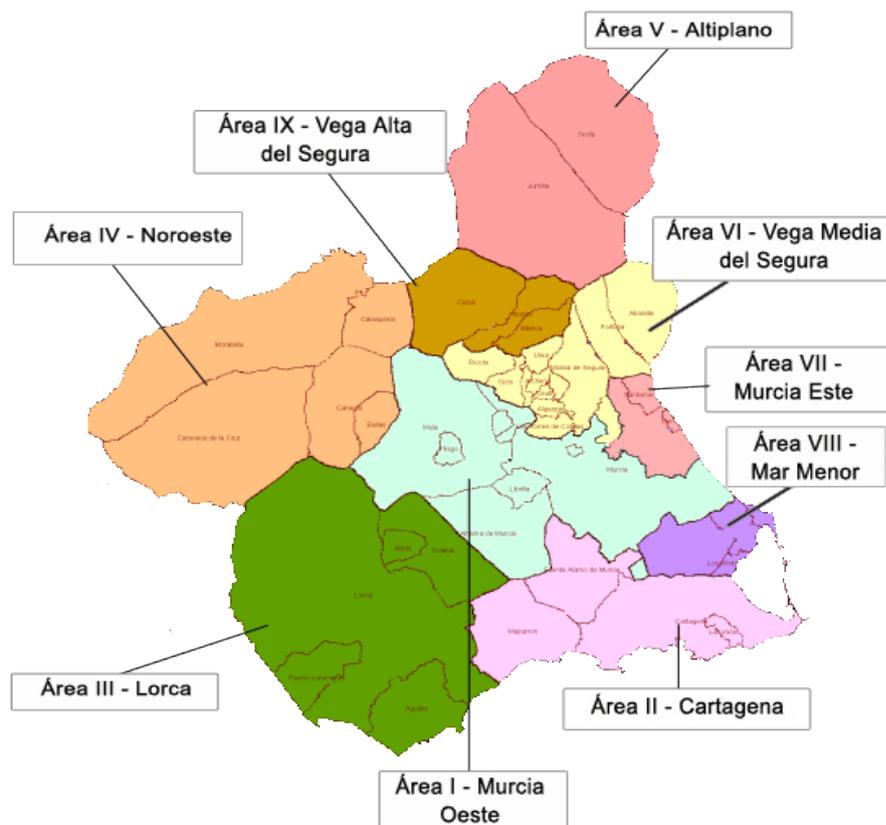


Figura 7. Mapa sanitario de la Región de Murcia.

El Área VII del Servicio Murciano de Salud (Murcia/Este) atiende a una población aproximada de 200.000 habitantes y dispone de un único hospital de referencia, el Hospital General Universitario Reina Sofía (HGURS), con 330 camas. El área cuenta además con 12 centros de salud, 18 consultorios y 2 servicios de urgencias de atención primaria (SUAP). El Servicio de Urgencias del HGURS atiende aproximadamente a unos 96.000 pacientes anuales (260 urgencias/día), de los que finalmente ingresan un 8,6%.

El perfil de pacientes del área VII presenta un nivel de complejidad coincidente al general del entorno sanitario (figura 8) ⁽¹²⁵⁾, y atiende a un rango de población intermedio comparado entre las distintas áreas en las que se divide el Servicio Murciano de Salud (rango de 55.000 a 283.000 habitantes).

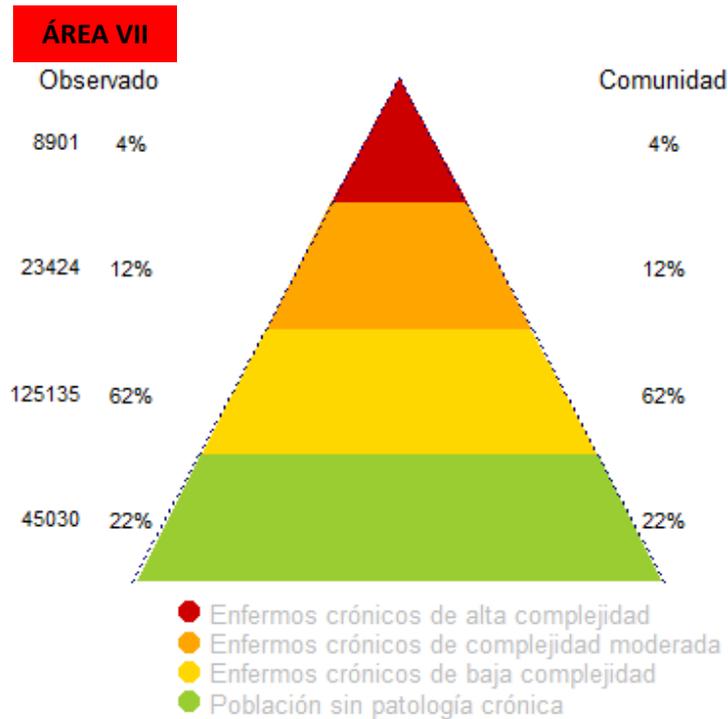


Figura 8. Datos de Distribución de la población en función de su COMPLEJIDAD en el Área de Salud en la que se realizó el estudio (Área VII), con respecto a toda la comunidad.

En cuanto a la prevalencia de las principales patologías que predisponen a la aparición de FA y por tanto a finalmente ser subsidiario de tratamiento anticoagulante (hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca y diabetes mellitus), también encontramos una distribución similar de prevalencia entre nuestra área de población y la población total de la Región de Murcia, como se expone en las figuras 9,10 y 11.

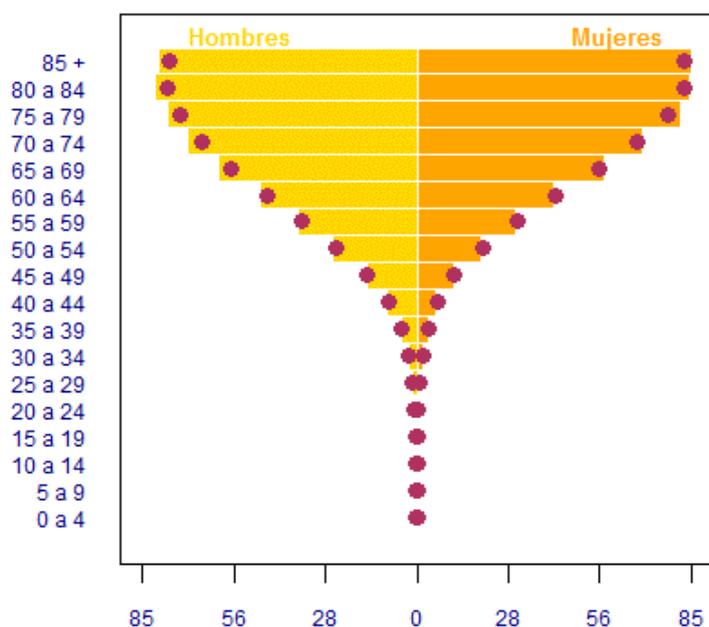


Figura 9. Distribución de la hipertensión arterial (HTA) por edad y sexo en el área VII del Servicio Murciano de Salud.

. Los valores punteados hacen referencia al total de la comunidad (Datos 2017).

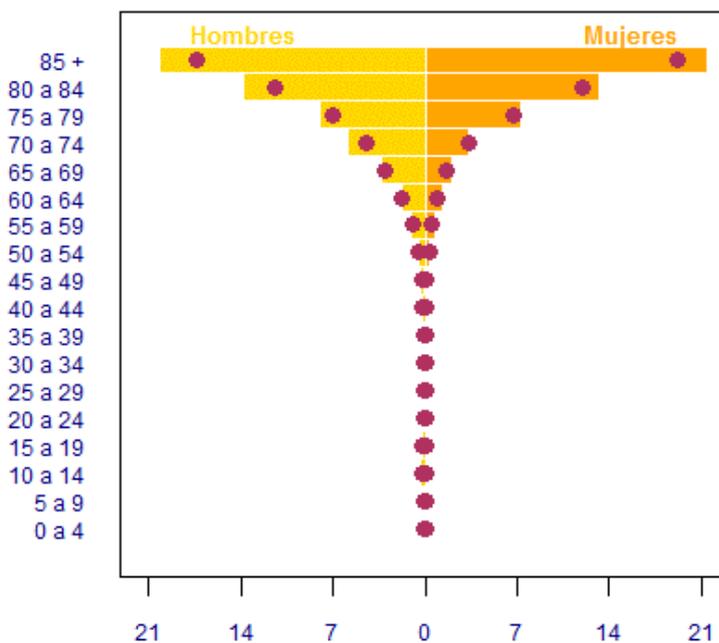


Figura 10. Distribución de la insuficiencia cardiaca (IC) por edad y sexo en el área VII del Servicio Murciano de Salud.

. Los valores punteados hacen referencia al total de la comunidad (Datos 2017).

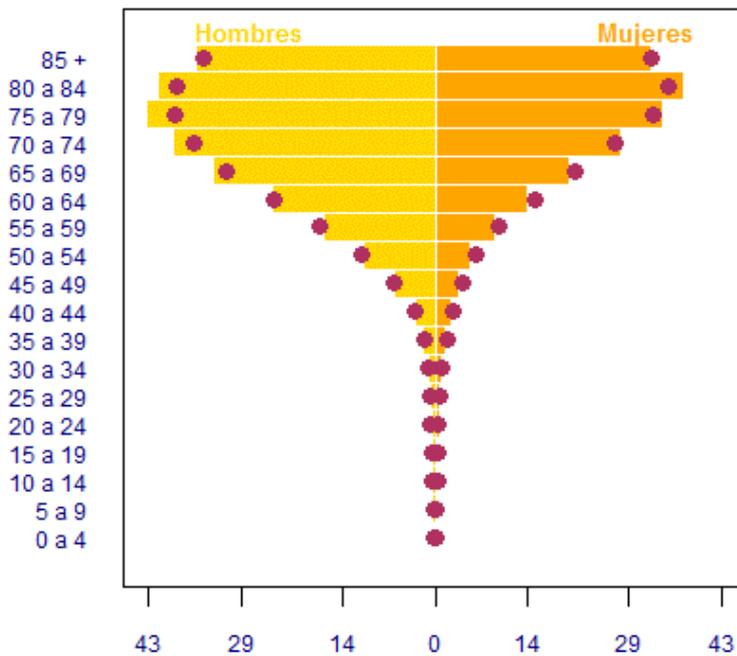


Figura 11. Distribución de la diabetes mellitus (DM) por edad y sexo en el área VII del Servicio Murciano de Salud.

. Los valores puntuados hacen referencia al total de la comunidad (Datos 2017).

3.2. PERIODO DE ESTUDIO

El periodo de estudio o marco temporal para analizar la evolución del perfil de utilización de los ACO abarcó desde la comercialización del primer ACOD (2011), hasta el año 2017, año y medio después de la comercialización del último. El tiempo de seguimiento de este primer objetivo fue por tanto de 7 años.

Para el análisis de la eficacia y seguridad de los ACOD frente a los AVK, se recogieron todos los pacientes del área VII en tratamiento con ACO durante el año 2017, con el objeto de disponer de datos de utilización de todos los ACOD comercializados y estimar la incidencia de eventos adversos atendidos en el Servicio de Urgencias. El periodo analizado para el estudio de estos dos objetivos fue, por tanto, de 1 año.

3.3. DISEÑO DEL ESTUDIO

Se realizó un estudio observacional descriptivo retrospectivo, dividido en dos fases para dar respuesta a las dos principales preguntas de investigación y alcanzar los objetivos propuestos.

Fase I: Estudio de la evolución del perfil de la anticoagulación oral en el área VII.

Esta fase se diseñó como un estudio longitudinal a lo largo del tiempo. Así, se realizó *un análisis del consumo de anticoagulantes*, mediante los registros de dispensación por receta del área estudiada, desde la aparición del primer ACOD en 2011 hasta el año 2017 para así conocer el perfil de utilización de los distintos tipos de ACO y su evolución temporal. Simultáneamente el impacto económico de la incorporación en el mercado de los ACOD se valoró a partir del coste por receta dispensada de cada ACO de forma anual.

Fase II: Estudio de la seguridad y eficacia de los ACOD frente a los AVK en el área VII.

La segunda fase del estudio se planteó como un corte transversal de un año en el que hubiera ya datos suficientes para comparar todos los fármacos de estudio. La transversalidad permitía tener una “foto fija” en la que poder valorar la incidencia de efectos adversos en la población total. Así pues, se recogieron datos de todos los pacientes anticoagulados del área durante 2017, diferenciando entre ellos los que acudieron al Servicio de Urgencias por eventos isquémicos o ingresaron a cargo de

Neurología tras activación del código Ictus extrahospitalario (eficacia), y los que acudieron al SU por eventos hemorrágicos (seguridad).

3.4. POBLACIÓN DE ESTUDIO

Se incluyeron todos los pacientes del área VII del Servicio Murciano de Salud que retiraron al menos una receta de anticoagulantes orales en farmacias comunitarias entre los años 2011 y 2017, para medir la evolución del perfil de utilización de los diferentes ACO.

Para la evaluación de la eficacia y la seguridad de los ACOD frente a los AVK, la población accesible o de estudio estuvo formada por los pacientes del área VII en tratamiento con anticoagulantes orales durante el último año del estudio (2017).

3.4.1. Criterios de inclusión

- ✓ Pacientes mayores de 18 años en tratamiento con ACO.
- ✓ Pacientes en tratamiento anticoagulante oral que retiraron los ACO mediante receta en las farmacias comunitarias del Área VII entre los años 2011-2017(1ª Fase).
- ✓ Pacientes en tratamiento con ACO que acudieron al Servicio de Urgencias o ingresaron en la Sección de Neurología del Hospital General Universitario Reina Sofía durante el año 2017 (2ª Fase).

3.4.2. Criterios de exclusión

- ✓ Pacientes menores de 18 años.
- ✓ Pacientes en tratamiento anticoagulante oral que retiraron los ACO mediante recetas privadas, recetas de entidades aseguradoras y consumo intrahospitalario.

3.5. VARIABLES DEL ESTUDIO

3.5.1. Variables principales

La variable principal en la primera fase del estudio fue el *consumo de fármacos anticoagulantes* medido a través de la dispensación por receta.

En la segunda fase las variables principales fueron la aparición de *ictus y/o embolia sistémica* (variable de eficacia) y la aparición de *hemorragia mayor* (variable de seguridad) en los pacientes en tratamiento con anticoagulantes orales del área VII durante el año 2017. Una tercera variable fue la *presencia de interacciones medicamentosas potenciales* en el tratamiento concomitante durante la segunda fase de estudio.

3.5.2. Variables de resultado o dependientes

3.5.2.1. Variables relativas al consumo de anticoagulantes

- **Número de DDD:** número de “dosis diarias definidas” consumidas. Variable cuantitativa continua.
- **DHD:** dosis diarias definidas por 1.000 habitantes/día. Variable cuantitativa continua.

3.5.2.2. Variables relativas la Eficacia (Evento Isquémico)

- **Ictus/Embolismo sistémico:** Variable combinada, nominal dicotómica.
 - **Ictus:** Variable nominal dicotómica.
 - **Embolismo sistémico:** Variable nominal dicotómica.
- **Infarto agudo de miocardio (IAM):** Variable nominal dicotómica.

3.5.2.3. Variables relativas a la Seguridad (Evento Hemorrágico)

- **Hemorragia mayor:** pacientes que hayan tenido alguna hemorragia intracraneal, gastrointestinal u otra hemorragia mayor⁽¹²⁶⁾. Variable nominal dicotómica.
 - **Hemorragia intracraneal:** Variable nominal dicotómica.
 - **Hemorragia gastrointestinal:** Variable nominal dicotómica.
 - **Otra hemorragia mayor:** requiere hospitalización. Variable nominal dicotómica.
- **Hemorragia menor:** se resuelve en el Servicio de Urgencias. Variable nominal dicotómica.

3.5.2.4. Variables relacionadas con la presencia de IMP

- **Interacción medicamentosa que potencia el efecto anticoagulante:** presencia de al menos un fármaco que potencia el efecto anticoagulante. Variable nominal dicotómica.

- **Interacción medicamentosa que disminuye el efecto anticoagulante:** presencia de al menos un fármaco que disminuye el efecto anticoagulante. Variable nominal dicotómica.

3.5.3. Variables independientes

3.5.3.1. Variables sociodemográficas

- **Sexo:** sexo del paciente en tratamiento con ACO. Variable nominal dicotómica.
- **Edad:** expresada en años. Para facilitar el estudio estadístico la variable edad se recodificó en tres categorías: «hasta 65 años», «de 66 a 80» y «mayores de 80». Variable cualitativa ordinal.
- **Diagnóstico principal de ingreso:** referido al diagnóstico de ingreso del paciente. Variable nominal policotómica.
- **CIE (Clasificación Internacional de Enfermedades):** clasificación de las historias clínicas por enfermedad. Variable nominal policotómica.

3.5.3.2. Variables referidas al tratamiento

- **Especialidad farmacéutica prescrita:** definimos especialidad farmacéutica al medicamento de composición e información definida, de forma farmacéutica y dosificación determinada, preparado para su uso medicinal inmediato, dispuesto y acondicionado para su dispensación al público, con denominación, embalaje, envase y etiquetado uniformes y al que la autoridad farmacéutica otorga

autorización sanitaria e inscribe en el Registro de especialidades farmacéuticas. Variable nominal policotómica.

- **Tipo de anticoagulante:** antagonista de la vitamina K (AVK), o anticoagulante de acción directa (ACOD). Variable nominal dicotómica.
- **Número de fármacos que potencian el efecto anticoagulante:** variable cuantitativa continua.
- **Número de fármacos que disminuyen el efecto anticoagulante:** variable cuantitativa continua.
- **Cambio de tratamiento anticoagulante en los últimos 3/6 meses antes del evento:** variable nominal dicotómica.

3.5.3.3. Variables administrativas y de gestión

- **Número CIP:** número automático asignado por el programa informático ADN[®]. Variable cuantitativa discreta.
- **Número de historia clínica:** número automático asignado por el programa informático de admisión del hospital. Variable cuantitativa discreta.
- **Procedencia del ingreso:** procedencia del paciente que acude al Servicio de Urgencias. Se clasifica en “Atención Primaria”, “Consultas externas del hospital”, “Decisión propia”, “Emergencias 061”, “Otros servicios de emergencias” y “Traslado desde otro hospital”. Variable nominal policotómica.
- **Nivel de triaje:** clasificación según el Sistema de Triage Manchester (MTS), que clasifica a los pacientes en 5 niveles: “Nivel 1 (Rojo): atención inmediata”; “Nivel 2 (Naranja): atención muy urgente”; “Nivel

3 (Amarillo): atención urgente”; “Nivel 4 (Verde): normal” y “Nivel 5 (Azul): no urgente”. Variable nominal policotómica. Para facilitar el estudio estadístico se dividió en dos categorías: atención inmediata o muy urgente, y atención urgente, normal y no urgente. Variable nominal dicotómica.

- **Estancia del paciente en el Servicio de Urgencias:** clasificada como “menos de 12 horas” y “12 horas o más”. Variable nominal dicotómica.
- **Estancia del paciente en la Sección de Neurología:** medida en días. Variable cuantitativa continua.
- **Destino:** destino del paciente tras su ingreso en el servicio de Urgencias: “hospitalización/traslado a otro hospital” y “domicilio”. Variable nominal dicotómica.

3.6. FUENTES DE DATOS

Los datos fueron recogidos de forma retrospectiva, asignándose un número de caso a cada paciente evaluado, y fueron extraídos de las siguientes fuentes:

- **ADN®.** Es la base de datos de recetas dispensadas en las farmacias comunitarias de la Región de Murcia. De ella se extrajeron los pacientes anticoagulados del área, con datos demográficos (sexo y fecha de nacimiento), y datos de consumo de fármacos anticoagulantes (principio activo, dosis, contenido caja, precio facturación, número de recetas retiradas).
- **Historia Clínica Informatizada.** En el HGURS el programa de historia clínica informatizada es Selene®. Recoge situación clínica de cada paciente.

- **CMBD.** Conjunto mínimo básico de datos. Los diagnósticos se codifican mediante la "Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades – 9revisión – modificación clínica" (CIE-9-MC)⁽¹²⁷⁾, y mediante la décima edición (CIE-10)⁽¹²⁸⁾.

3.7. DESCRIPCIÓN DE LA METODOLOGÍA

Como se ha explicado, el estudio se realizó en dos fases. La primera fase fue analizar la evolución del consumo de anticoagulantes orales a lo largo del tiempo, y la segunda fase, tras comprobar la adecuada penetración en el mercado de los ACOD, evaluar la eficacia seguridad de los mismos frente a los AVK, y entre los diferentes tipos de ACOD.

3.7.1. Evolución del perfil de utilización de ACO y su impacto económico

3.7.1.1. Metodología de los estudios de utilización de medicamentos

Los estudios de utilización de medicamentos (EUM), según la Organización Mundial de la Salud (OMS), estudian la comercialización, distribución, prescripción y uso de medicamentos en una sociedad, con acento especial en los resultados y consecuencias médicas, sociales y económicas⁽¹²⁹⁾. Un tipo de EUM son los estudios de consumo. Éstos permiten ver las tendencias de consumo de los fármacos en una población concreta, aunque presentan la limitación de que no se tiene en cuenta la patología o la indicación en la que los medicamentos son utilizados.

Para poder compararse entre otros grupos de población, es necesario que los resultados de consumo se expresen de manera universal. Por esto es necesario estandarizar la clasificación y las unidades de medida de los medicamentos:

- Clasificación de los medicamentos: Los estudios de consumo se deben expresar mediante una clasificación de medicamentos universal. Para ello, la OMS se desarrolló el sistema conocido como Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) Classification. Los medicamentos se dividen en 14 grupos de acuerdo con el sistema anatómico sobre el que actúan, y éstos se subdividen por subgrupos terapéuticos hasta dos niveles más⁽¹³⁰⁾. El Nordic Council on Medicines (NCM), establecido en 1975, modificó esta clasificación añadiendo dos niveles más, el cuarto hace referencia al subgrupo químico-terapéutico y el quinto a la entidad química. Los medicamentos son clasificados de acuerdo con el uso terapéutico más importante de su principal principio activo, bajo la regla de un solo código ATC para cada formulación farmacéutica.
- Unidad de medida: Un estudio de consumo puede expresarse mediante número de prescripciones, valor económico, gramos, envases, etc. El problema de estas unidades de medida es que no permiten las comparaciones temporales o entre diferentes poblaciones. Para evitar estos problemas, el Norwegian Medicinal Depot (NMD) desarrolló la unidad técnica de medida denominada Dosis Diaria Definida (DDD), que se define como “la dosis promedio de mantenimiento en adultos para la indicación principal del principio activo considerado”⁽¹³¹⁾. El valor de la DDD lo establece la OMS y es revisado de forma periódica⁽¹³²⁾. Este valor se establece teniendo en cuenta las siguientes reglas:
 - La indicación principal es la derivada del código ATC del medicamento.
 - Cuando la dosis recomendada de un principio activo esté en función del peso corporal, se considera la dosis correspondiente a una persona de 70 kg.

- Generalmente se utiliza la dosis de tratamiento, salvo que la indicación principal sea de profilaxis (por ejemplo, algunos antipalúdicos).
- Aunque un fármaco se emplee a dosis diferente cuando se inicia el tratamiento, se elige siempre la dosis de mantenimiento.

A nivel de atención primaria, se utiliza el número de DDD por 1.000 habitantes y día (DHD), y representa la población tratada diariamente con el medicamento o grupo terapéutico en cuestión.

3.7.1.2. Estudio de utilización de anticoagulantes en el área VII y su impacto económico

Para el estudio de utilización de anticoagulantes orales en el área, se recogieron todas las dispensaciones de ACO realizadas en las farmacias comunitarias del área VII del Servicio Murciano de Salud desde el año 2011 hasta el 2017, a partir de la base de datos ADN[®] que gestiona la información de las recetas dispensadas en el SMS. Se excluyeron por lo tanto, recetas privadas, recetas de entidades aseguradoras y consumo intrahospitalario. Se obtuvieron los datos de consumo de cada principio activo de ACO, pertenecientes a los grupos terapéuticos B01AA (acenocumarol y warfarina), B01AE (dabigatran) y B01AF (rivaroxaban, apixaban y edoxaban) según la Clasificación Anatómica Terapéutica Química (ATC).

De cada dispensación, se obtuvo la identificación del paciente con código CIP, datos demográficos (sexo y fecha de nacimiento), el principio activo dispensado, dosis, cantidad de comprimidos o cápsulas del envase, el precio de facturación, el mes y el año de la dispensación, y el número de envases dispensados. A partir de esos datos, el

consumo de cada principio activo se expresó, siguiendo las recomendaciones de la OMS sobre estudios de utilización de medicamentos, en DHD, que corresponde al número de Dosis Diarias Definidas (DDD) por 1.000 habitantes/día. La unidad DDD de cada principio activo se obtuvo del Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology de la OMS⁽¹³²⁾ (tabla 13).

Tabla 13. DDD recomendadas por Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology de la OMS.

Tipo ACO	Clasificación	Código ATC	Principio activo	DDD (mg)	
AVK	Antagonistas vitamina K (B01AA)	B01AA07	Acenocumarol	5 mg	
		B01AA03	Warfarina	7,5 mg	
ACOD	Inhibidores directos de la trombina (B01AE)	B01AE07	Dabigatran	300 mg	
		Inhibidores directos del factor Xa (B01AF)	B01AF01	Rivaroxaban	20 mg
			B01AF02	Apixaban	10 mg
	B01AF03		Edoxaban	60 mg	

AVK: antagonistas vitamina K; ACOD: anticoagulantes de acción directa

En primer lugar, se obtuvieron el número de DDD dispensadas. Para ello, de cada dispensación, se calculó en mg la cantidad de principio activo dispensado, dividiéndose por su DDD propia.

$$\text{N}^{\circ} \text{ DDD} = \frac{\text{n}^{\circ} \text{ envases dispensados} \times \text{n}^{\circ} \text{ unidades de cada envase} \times \text{mg de principio activo por forma farmacéutica (mg)}}{\text{DDD estándar del principio activo (mg)}}$$

Figura 12. Cálculo número de DDD.

Tras el cálculo del nº DDD de cada dispensación, se sumaron todas las DDD dispensadas del mismo principio activo de forma anual.

A continuación, se calcularon las DHD anuales de cada principio activo y también agrupando AVK y ACOD, con la siguiente fórmula:

$$\text{DHD} = (\text{n}^\circ \text{DDD} \times 1000 \text{ hab}) / \text{población} \times 365 \text{ días}$$

Figura 13. Cálculo número de DHD.

Las cifras demográficas anuales se obtuvieron a través de las tarjetas sanitarias activas del área.

El gasto se calculó mediante de los precios de facturación de cada receta dispensada, estableciendo el coste por DDD de cada especialidad farmacéutica en el momento de dispensación, y realizando un sumatorio anual por cada principio activo, agrupando por AVK y ACOD.

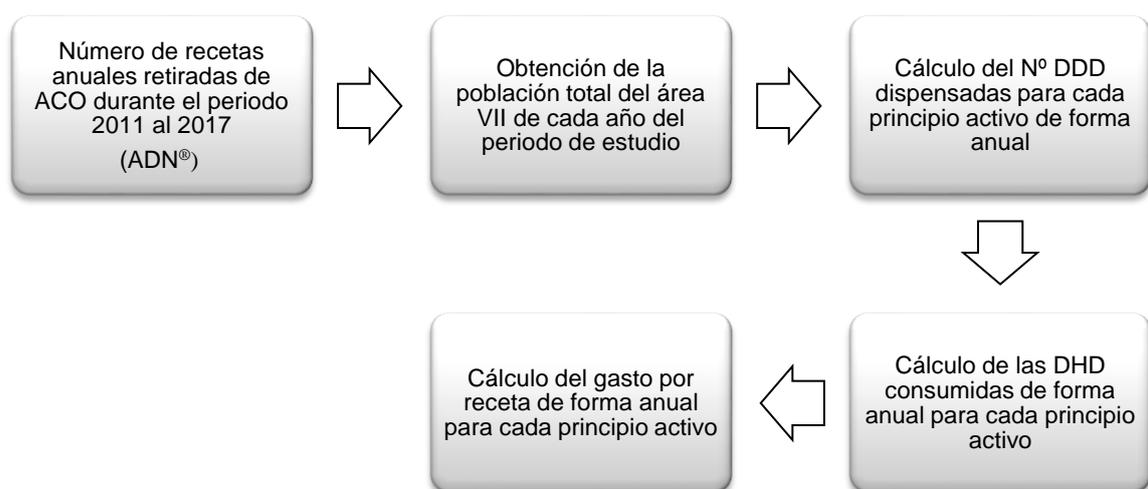


Figura 14. Diagrama de flujo de trabajo Fase I.

3.7.2. Evaluación de la eficacia y seguridad de los ACOD frente a los AVK

Se incluyeron los pacientes que retiraron algún ACO durante el año 2017, a partir de la base de datos ADN[®], que gestiona la información de las recetas dispensadas en las farmacias comunitarias del Servicio Murciano de Salud, de la que se obtuvieron también los datos sociodemográficos edad y sexo. También se recogió de dicha base de datos, los tratamientos concomitantes con medicamentos implicados en interacciones descritas en la bibliografía para los ACO durante dicho año^(86,87).

3.7.2.1. Evaluación de las IMP en el tratamiento concomitante

Para el análisis de la presencia de IMP se utilizó la aplicación del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos, que contiene información homogénea y actualizada relativa a medicamentos, enfermedades e interacciones: Base de Datos de Información Sanitaria Bot PLUS⁽¹³³⁾. Dicha base de datos cumple los requisitos de calidad estructural mínimos establecidos en la bibliografía y comúnmente aceptados para bases de datos de análisis de interacciones medicamentosas⁽¹³⁴⁾.

Las IMP encontradas se clasificaron en función de su mecanismo de acción (farmacodinámicas y farmacocinéticas) y se estableció su gravedad potencial según la considerada en la misma base de datos:

- Interacción potencialmente grave / Riesgo elevado. interacciones de carácter normalmente grave o frecuente, y/o que por regla general se aconseje evitar la asociación de los dos principios activos.
- Importancia clínica moderada / Precaución. Interacciones menos graves y/o frecuentes que las anteriores, y en las que la recomendación fundamental sea

administrar conjuntamente ambos principios activos con precaución, vigilando al paciente.

- Importancia clínica leve. Interacciones leves y normalmente raras, y/o interacciones que no se han registrado en la práctica clínica, pero que debido a la farmacología de los principios activos o a la existencia de interacción entre principios activos similares, permitan suponer que podría producirse en algunas ocasiones.

Además, para poder valorar su influencia en la eficacia y seguridad de los tratamientos, los fármacos con interacciones se agruparon en *fármacos que potencian el efecto anticoagulante*, teniendo en cuenta si eran interacciones farmacodinámicas o farmacocinéticas (Introducción 1.4.1 tabla 7, 8, 9, 10) y *fármacos que disminuyen el efecto anticoagulante*, siendo éstas farmacocinéticas (Introducción 1.4.2, tabla 11). Se excluyeron los fármacos de dispensación hospitalaria que cumplen criterios de interacción con los ACO (inhibidores CYP2C9 y/o CYP2C19 como efavirenz, imatinib o capecitabina), ya que estos fármacos no se pudieron obtener de los registros de dispensación por receta de la base de datos ADN®.

Finalmente se realizó la comparación entre la frecuencia de IMP según el tipo de ACO, teniendo en cuenta todas estas variables.

3.7.2.2. Incidencia de eventos isquémicos (eficacia) y eventos hemorrágicos (seguridad)

Tras analizar las características sociodemográficas y las relacionadas con la medicación, las dispensaciones de ACO del año 2017 se agruparon por cuatrimestres, para así poder relacionar el fármaco retirado en ese periodo de tiempo con el posible evento isquémico o hemorrágico. Finalmente, se asignó a cada paciente el fármaco que se retiró de las farmacias comunitarias de forma mayoritaria durante el periodo de estudio. En los casos en que hubo evento, tanto isquémico como hemorrágico, se asignó el fármaco que fue retirado en el momento del evento, teniendo en cuenta si hubo un cambio de AVK a ACOD previo. También se revisó, en los casos isquémicos, si el anticoagulante retirado en las farmacias comunitarias fue prescrito como consecuencia del evento isquémico, y no como causa.

Para calcular la incidencia de eventos isquémicos o hemorrágicos, se obtuvo el CMBD del Servicio de Urgencias, así como el CMBD de Hospitalización de la Sección de Neurología, facilitado por el Servicio de Documentación del Hospital General Universitario Reina Sofía. Los pacientes ingresados en la Sección de Neurología se tuvieron en cuenta ya que cuando se activa el código ictus extrahospitalario, estos pacientes se derivan directamente al hospital de referencia, el Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, en el que se dispone de una Unidad de Ictus. Tras ser evaluados y estabilizados en dicho hospital, se realiza el traslado al HGURS, directamente a la sección de Neurología.

El CMBD del Servicio de Urgencias del año 2017 se encontraba codificado mediante el sistema de Clasificación Internacional de Enfermedades novena edición (CIE-9-MC)⁽¹²⁷⁾. Se seleccionaron como evento isquémico o hemorrágico los siguientes diagnósticos (tabla 14):

Tabla 14. CMBD Servicio de Urgencias: CIE-9-MC.

CÓDIGOS ISQUEMIA	Literal
325	Flebitis y tromboflebitis de senos venosos intracraneales
410	Infarto agudo de miocardio (IAM)
413	Angina de pecho
414	Otras formas de cardiopatía isquémica crónica
415.1	Embolia pulmonar e infarto
434	Oclusión de arterias cerebrales
435	Isquemia cerebral transitoria
444	Embolia y trombosis arteriales
451	Flebitis y tromboflebitis
452	Trombosis de vena porta
453	Otras embolias y trombosis venosas
CÓDIGOS HEMORRAGIA	Literal
372.72	Hemorragia conjuntival
430	Hemorragia subaracnoidea
431	Hemorragia intracerebral
432	Otra hemorragia intracraneal y hemorragia intracraneal no especificada
459.0	Hemorragia no especificada
530.82	Hemorragia esofágica
531.4	Úlcera gástrica (crónica o no especificada con hemorragia)
531.6	Úlcera gástrica (crónica o no especificada con hemorragia y perforación)
532.4	Úlcera duodenal (crónica o no especificada con hemorragia)

532.6	Úlcera duodenal (crónica o no especificada con hemorragia y perforación)
569.3	Hemorragia rectal y anal
578	Hemorragia gastrointestinal
599.7	Hematuria
626.6	Metrorragia
627.1	Hemorragia postmenopáusica
719.1	Hemartrosis
729.92	Hematoma no traumático de tejido blando
784.7	Epistaxis
786.3	Hemoptisis
852	Hemorragia subaracnoidea, subdural, extradural, después de lesión
998.11	Hemorragia que complica un procedimiento

En cambio, el CMBD de la Sección de Neurología del año 2017 estaba codificado con el sistema de clasificación CIE-10-ES, que se trata de la décima edición de la Clasificación Internacional de Enfermedades⁽¹²⁸⁾. Se seleccionaron como evento isquémico o hemorrágico los siguientes diagnósticos:

Tabla 15. CMBD Sección de Neurología: CIE-10-ES.

CÓDIGOS ISQUEMIA	Literal
G45	Accidentes isquémicos cerebrales transitorios y síndromes relacionados
I63	Infarto cerebral
I69	Secuelas de enfermedad cerebrovascular

CÓDIGOS HEMORRAGIA	Literal
I60	Hemorragia subaracnoidea no traumática
I61	Hemorragia intracerebral no traumática
I62	Otra hemorragia intracraneal no traumática y las no especificadas

3.7.3. Evolución de los pacientes con evento isquémico o hemorrágico

Tras analizar la incidencia de eventos isquémicos o hemorrágicos en la población total anticoagulada del área, se realizó un análisis descriptivo de la evolución de los pacientes que cursaron con ingreso en el Servicio de Urgencias o en la Sección de Neurología del Hospital General Universitario Reina Sofía de Murcia.

Se tuvieron en cuenta las variables relacionadas con la actividad asistencial del proceso hospitalario, y se comparó entre el grupo de pacientes anticoagulados con AVK frente a los anticoagulados con ACOD.

3.8. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

3.8.1. Análisis estadístico de la evolución del perfil de utilización de ACO (Fase I)

Para analizar la evolución del consumo anual, medido en DHD, se calculó el porcentaje de variación anual, trienal y quinquenal, considerando como año de comparación final, el 2017.

Ejemplo cálculo variación anual:

$$\% \Delta \text{ DHD } 2017-2016 = \left[\frac{\text{n}^\circ \text{ DHD}_{2017} - \text{n}^\circ \text{ DHD}_{2016}}{\text{n}^\circ \text{ DHD}_{2016}} \right] \times 100$$

Figura 15. Ejemplo cálculo de variación anual del consumo de DHD.

También se estimaron los promedios del incremento anual de los diferentes principios activos calculando el coeficiente de regresión de la línea de tendencia de consumo descrita a lo largo del periodo de estudio. Se comprobó previamente que ésta describía una tendencia rectilínea y se calculó dicha recta mediante el método de “aproximación por mínimos cuadrados”. Se calculó también el peso relativo del consumo anual de cada uno de los anticoagulantes orales expresándolo en forma de porcentaje.

El análisis de la evolución del gasto se realizó calculando el coste de las dispensaciones anuales del total de ACO, diferenciando por tipo (AVK/ACOD), y calculando el porcentaje sobre el gasto total anual.

3.8.2. Análisis estadístico de la eficacia y seguridad de los ACOD frente a los AVK (Fase II)

3.8.2.1. Análisis descriptivo

Se calcularon las frecuencias absolutas o relativas y los porcentajes para las variables cualitativas, y las medias y desviaciones estándar para las variables cuantitativas.

3.8.2.2. Análisis bivariante

Se compararon las puntuaciones de cada variable dependiente con las variables independientes mediante métodos estadísticos paramétricos, y no paramétricos cuando no se cumplían los criterios de aplicación de dichos análisis. Todos los resultados se consideraron significativos estadísticamente con un nivel de significación " $p \leq 0,05$ ".

Cuando las variables siguieron una distribución normal, se utilizaron las siguientes técnicas. Si una variable era cuantitativa y la otra cualitativa, la comparación de medias se realizó mediante la t de Student en el caso de que la variable cualitativa tuviese 2 niveles, y el ANOVA cuando tuviese 3 o más.

Cuando no cumplieron los criterios de aplicación de dichas técnicas de análisis, se emplearon pruebas no paramétricas, test de la U de Mann Whitney cuando la variable cualitativa tuviese 2 niveles, y el test de Kruskal-Wallis si la medición cualitativa estaba formada por 3 niveles o más.

Si ambas variables eran cualitativas, se utilizaron tablas de contingencia empleando el estadístico chi-cuadrado de Pearson para contrastar la hipótesis de independencia (en tablas $r \times s$) o el test de Fisher (en tablas 2×2). Se realizó un análisis de residuos tipificados corregidos para interpretar el significado de la asociación detectada. Los residuos son la diferencia entre las frecuencias observadas y esperadas de cada casilla. Un residuo con un valor superior a 1,96 indicaba que había una relación entre ambas categorías (de las 2 variables nominales) a un nivel de confianza del 95%, y un valor superior a 2,58 indicaba que había una relación entre ambas categorías (de las 2 variables nominales) a un nivel de confianza del 99%. Cuando el signo fue positivo, indicó la dirección

positiva de la relación, y viceversa. El análisis de los residuos utiliza la idea de la ji-cuadrado para estudiar de una manera más pormenorizada la tabla de contingencia: en lugar de ver si las dos variables están relacionadas estudiamos la relación entre cada pareja de categorías. Como se suele trabajar con un nivel de confianza del 95% basta con fijarse en los residuos mayores o menores que 1,96.

Para analizar los factores asociados a presentar interacciones medicamentosas, y a tener un evento isquémico o hemorrágico, se realizó una regresión logística simple para medir la asociación de cada variable dependiente con posibles variables predictoras mediante el cálculo de la Odds Ratio (OR). Para ello, cada variable independiente se introdujo “una a una” en el modelo, mediante un análisis de Regresión Logística Simple (univariante). Se consideró que un factor de los analizados estuvo asociado a mayor riesgo de tener un evento, tanto isquémico como hemorrágico, cuando obtuvo un valor de p inferior a 0,05. Tras esto, se realizó un análisis multivariante para el cálculo de la OR ajustada.

3.9. ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES

La presente investigación se realizó bajo el compromiso del cumplimiento de las normas éticas de investigación y de los requerimientos legales necesarios para poder llevar a cabo este tipo de estudios.

Este estudio puede ser calificado como un “Estudio sobre la seguridad de los pacientes”. En lo que atañe a los pacientes es un “estudio observacional” pues solo

se obtuvo información sociodemográfica, tratamiento crónico domiciliario e información de clínica relativa a la seguridad y eficacia de los anticoagulantes.

Se respetó en todo momento la normativa vigente que garantiza la confidencialidad de los datos de carácter personal y su tratamiento automatizado de acuerdo con Ley Orgánica 15/99, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal, y Real Decreto 994/1999, de 11 de junio y la Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica. La investigación biomédica que implica el uso de muestras biológicas o de procedimientos invasivos en seres humanos está regulada por la Ley 14/2007, de Investigación Biomédica quedando excluidos del ámbito de su aplicación los estudio meramente observacionales, como el realizado por nosotros, dado que la investigación observacional habitualmente no representa un riesgo de daño físico para las personas.

Por último, el estudio se realizó de conformidad con los principios de la Declaración de Helsinki (Seúl, octubre 2008) y con las normas de Buena Práctica Clínica emitidas por el grupo de trabajo sobre Eficacia de Sustancias Medicinales de la Comunidad Económica Europea (1990); atendiendo a lo dispuesto en el Convenio de Oviedo para la protección de los derechos humanos y la dignidad del ser humano con respeto a las aplicaciones de la Biología y la Medicina (Oviedo el 4 de abril de 1997), ratificado con su publicación en el BOE el 20 de octubre de 1999.

4. Resultados

4. RESULTADOS

4.1. EVOLUCIÓN DEL PERFIL DE UTILIZACIÓN DE ACO (FASE I)

Durante el periodo de estudio de esta fase (2011-2017), se efectuaron 200.825 dispensaciones de ACO en las farmacias comunitarias del área, a un total de 6.913 pacientes diferentes.

Tabla 16. Evolución temporal de la población de estudio.

Año	Población Área VII	Pacientes anticoagulados*	% Pacientes anticoagulados
2011	197.840	3.089	1,6
2012	193.158	3.236	1,7
2013	194.379	3.499	1,8
2014	194.557	3.669	1,9
2015	196.903	3.825	1,9
2016	199.258	4.026	2
2017	200.786	4.146	2,1

*Pacientes que retiraron al menos una receta de ACO durante el periodo de estudio

La frecuencia absoluta de sujetos anticoagulados en el área de salud aumentó de forma progresiva a lo largo del periodo de estudio (tabla 16); en el primer año éstos eran 3.089 sujetos (el 1,6% de la población) y, al final del estudio (año 2017) aumentaron a 4.146 pacientes (el 2,1% de la población), lo que supuso un incremento del 34,2% en la población anticoagulada.

4.1.1. EVOLUCIÓN DEL CONSUMO DE LOS ANTICOAGULANTES ORALES

El análisis de la evolución del consumo de cada uno de los fármacos anticoagulantes se muestra en la figura 16, en la que se observa un incremento en todos los fármacos, excepto en el acenocumarol, que disminuyó de 5,01 DHD en 2011 hasta 4,67 DHD en 2017. El rivaroxaban es el ACOD que mayor incremento de consumo ha experimentado, pasando de 0,6 DHD en 2013 a 1,42 DHD en 2017.

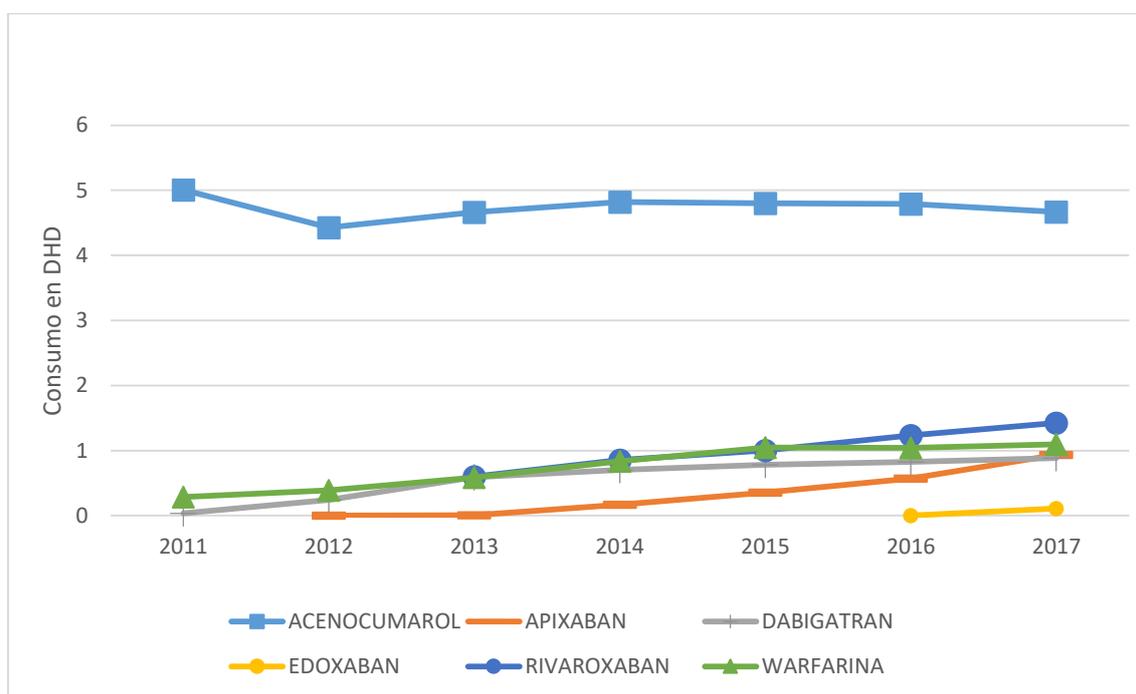


Figura 16. Evolución del consumo en DHD de los diferentes ACO en el área VII de salud del Servicio Murciano de Salud, de 2011 a 2017.

En los gráficos de barras se puede ver dicha evolución de consumo en la población para cada uno de los diferentes anticoagulantes también expresadas con los valores en DHD.

4.1.1.1. Evolución de consumo AVK

En el caso de los AVK, cabe destacar la ligera disminución en el consumo de acenocumarol, y el aumento en el uso de la warfarina, que de un consumo de 0,28 DHD aumentó hasta 1,10 DHD en el año 2017 (figuras 17 y 18).

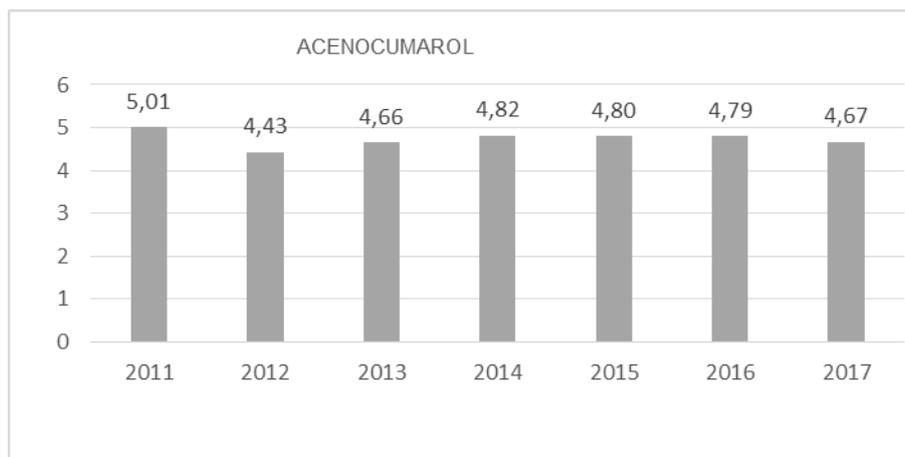


Figura 17. Evolución del consumo en DHD de acenocumarol en el área VII del Servicio Murciano de Salud, de 2011 a 2017.

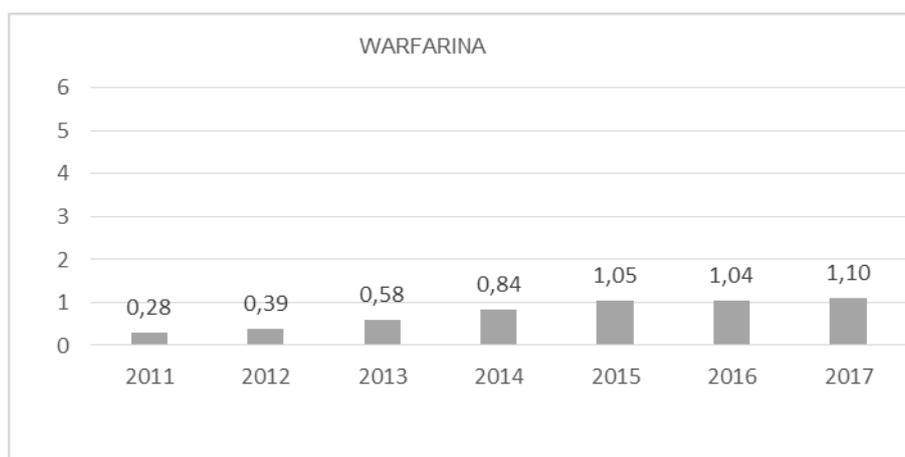


Figura 18. Evolución del consumo en DHD de warfarina en el área VII del Servicio Murciano de Salud, de 2011 a 2017.

4.1.1.2. Evolución de consumo ACOD

En cuanto a los ACOD, lo más reseñable es el rápido aumento en el consumo de rivaroxaban, que al inicio del estudio no estaba comercializado, y al final del periodo analizado fue el ACOD más consumido (1,42 DHD), seguido de apixaban (0,94 DHD) (figuras 19,20,21 y 22).

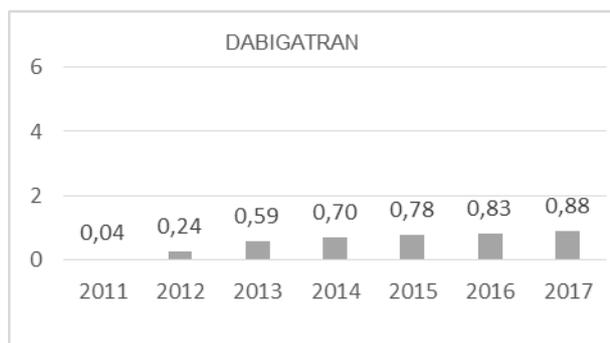


Figura 19. Evolución del consumo en DHD de dabigatran en el área VII del Servicio Murciano de Salud, de 2011 a 2017.

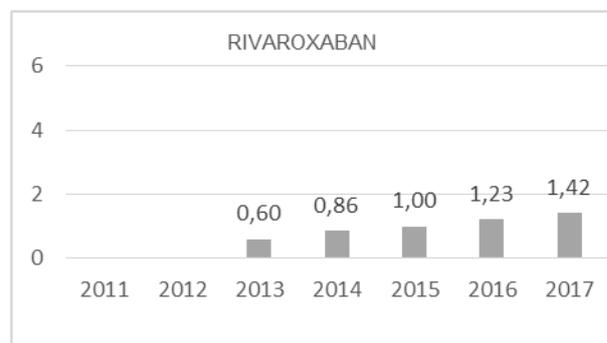


Figura 20. Evolución del consumo en DHD de rivaroxaban en el área VII del Servicio Murciano de Salud, de 2011 a 2017.

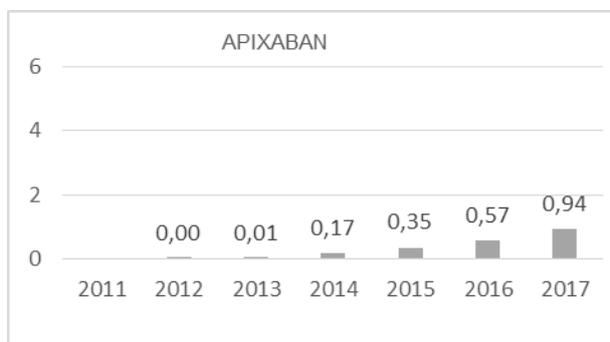


Figura 21. Evolución del consumo en DHD de apixaban en el área VII del Servicio Murciano de Salud, de 2011 a 2017.

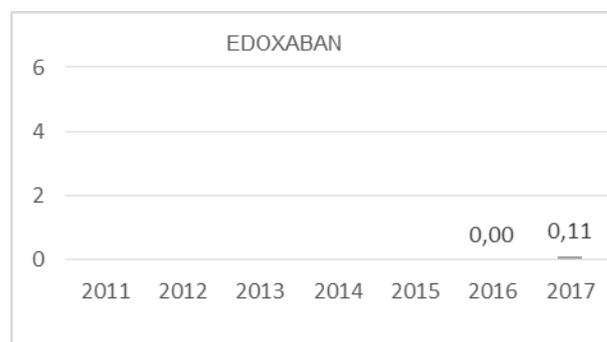


Figura 22. Evolución del consumo en DHD de edoxaban en el área VII del Servicio Murciano de Salud, de 2011 a 2017.

4.1.2. EVOLUCIÓN DEL CONSUMO AGRUPADO POR TIPOS DE ANTICOAGULANTES ORALES

Si analizamos el consumo agrupado por tipo de ACO, en la figura 23 se aprecia un aumento tanto en el consumo de AVK como de ACOD, siendo este aumento mucho más marcado en los ACOD (de 0,03 DHD en 2011 a 3,35 DHD en 2017).

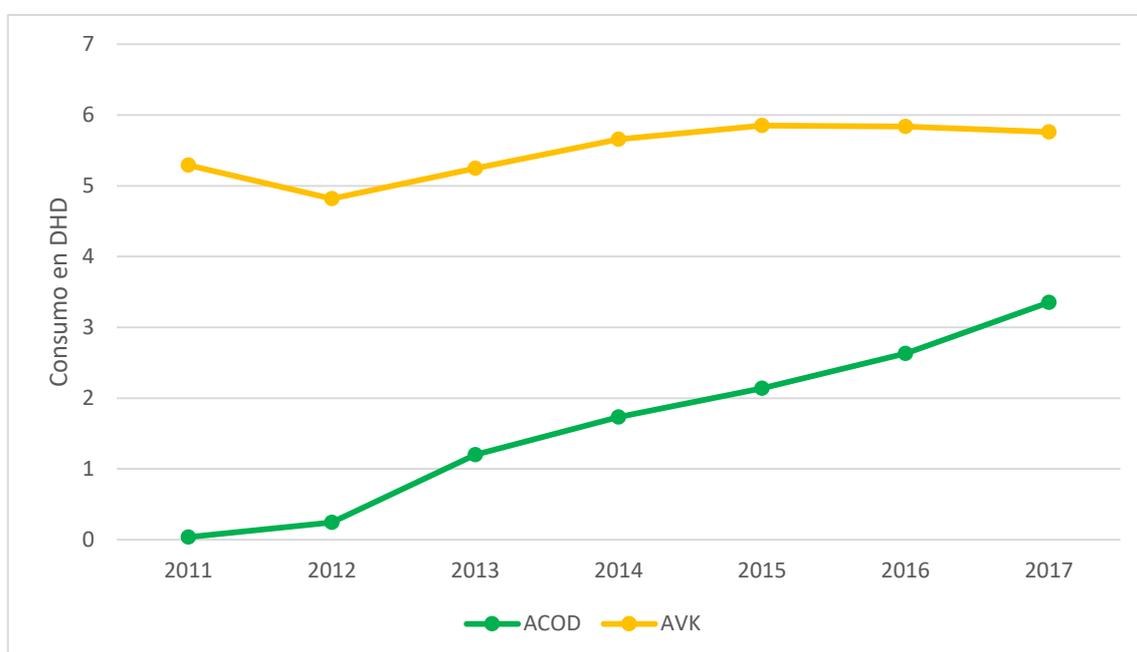


Figura 23. Evolución del consumo en DHD agrupado por tipos de ACO en el área VII del Servicio Murciano de Salud, de 2011 a 2017.

Esto se puede apreciar también en los gráficos de barras agrupados por tipo de ACO, tanto de los AVK como de los ACOD (figuras 24 y 25).

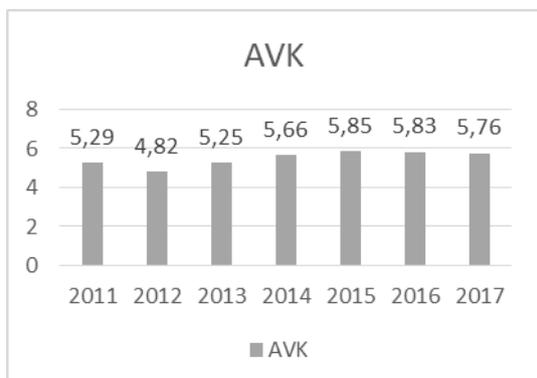


Figura 24. Evolución del consumo en DHD de los AVK en el área VII del Servicio Murciano de Salud, de 2011 a 2017.

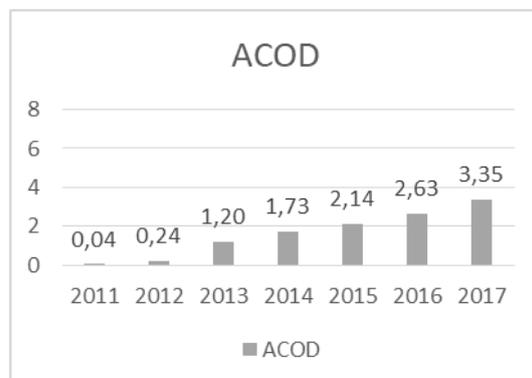


Figura 25. Evolución del consumo en DHD de los ACOD en el área VII del Servicio Murciano de Salud, de 2011 a 2017.

4.1.3. PORCENTAJE DE VARIACIÓN DE CONSUMO DE ANTICOAGULANTES ORALES

El porcentaje de variación de consumo (tabla 17), refleja el importante incremento en las especialidades farmacéuticas pertenecientes al grupo de los ACOD, sobre todo cuando se compara el año 2017 con 2012 (variación quinquenal). En dicha tabla podemos observar que el incremento anual siguió una tendencia positiva en todos los fármacos estudiados excepto en el acenocumarol, que fue negativo. El fármaco que mayor incremento de consumo por año ha experimentado durante todo el periodo de estudio fue el rivaroxaban (0,20 DHD/año), seguido del apixaban (0,19 DHD/año).

Tabla 17. Porcentaje de variación de consumo de DHD de ACO anual, trienal y quinquenal, e incremento medio anual.

PA	% Variación anual (2017 vs 2016)	% Variación trienal (2017 vs 2014)	% Variación quinquenal (2017-2012)	Incremento medio anual
Acenocumarol	-2,6	-3,2	5,4	-0,01
Warfarina	5,2	31,2	181,4	0,15
Dabigatran	7,0	25,4	265,2	0,14
Apixaban	64,3	451,2	146.499,5	0,19
Rivaroxaban	15,6	66,2	-	0,20
Edoxaban	3081,2	-	-	0,11
AVK	-1,2	1,9	19,6	0,14
ACOD	27,5	93,7	1282,7	0,56

4.1.4. PORCENTAJE DE UTILIZACIÓN DE CADA ANTICOAGULANTE ORAL

En cuanto al porcentaje de utilización de cada fármaco sobre el total a lo largo del periodo estudiado (figura 26), cabe destacar la tendencia de los ACOD (dabigatran, rivaroxaban, apixaban y edoxaban) a desplazar el consumo global de ACO, sobre todo de acenocumarol, que en el año 2011 suponía el 94,0% de las dispensaciones, y en el año 2017 ha pasado a ocupar el 51,2%. También es importante el aumento de consumo de rivaroxaban, que al inicio del estudio no se encontraba comercializado, pero que en

el año 2017 ocupaba el 15,6% del consumo, siendo el segundo anticoagulante oral más consumido, y el principal ACOD.

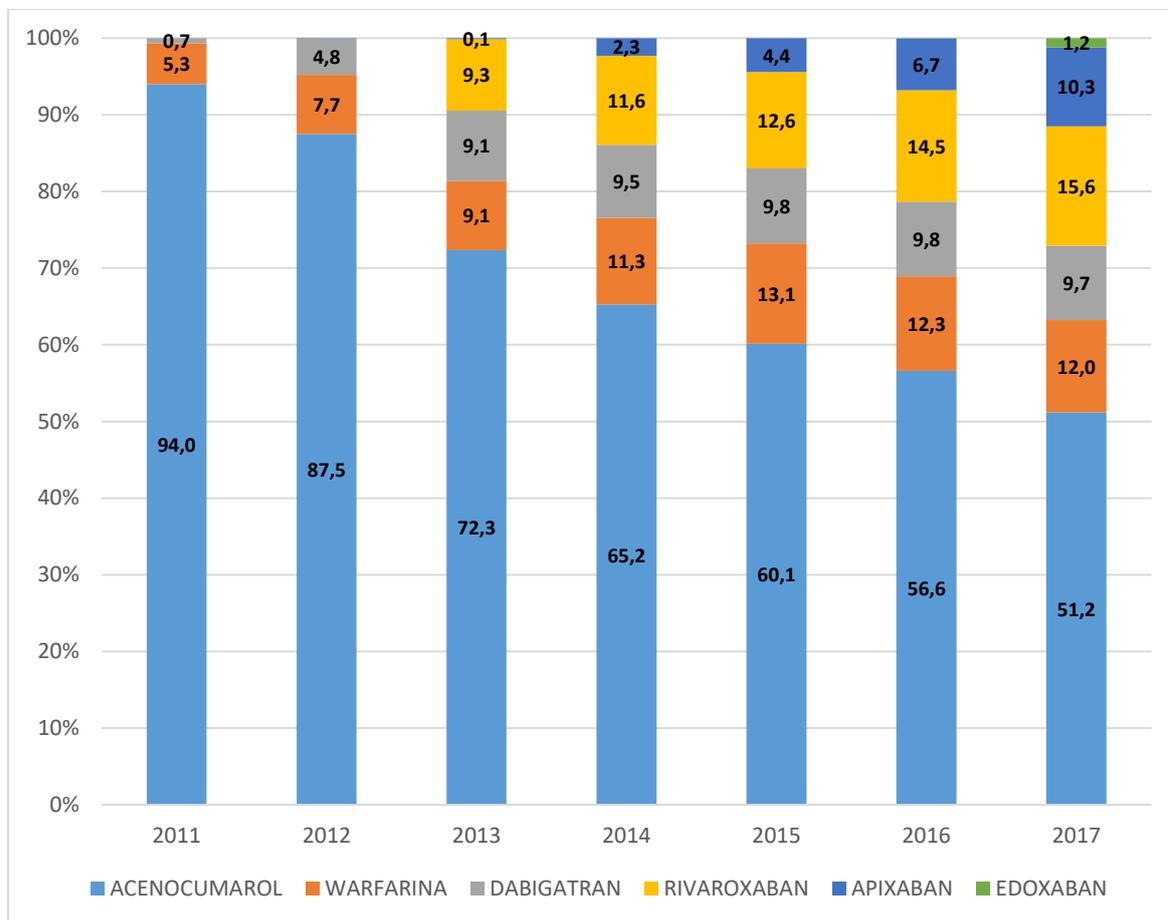


Figura 26. Porcentaje de utilización de cada fármaco sobre el total del consumo de ACO (DHD) en el área VII de salud del Servicio Murciano de Salud, de 2011 a 2017.

4.1.5. PORCENTAJE DE UTILIZACIÓN POR TIPO DE ANTICOAGULANTE ORAL

Si analizamos los porcentajes de utilización agrupados por tipo de ACO (AVK frente a ACOD), observamos el claro desplazamiento de los AVK por los ACOD (figura 27), a pesar del aumento del consumo que ha experimentado la warfarina a lo largo del

estudio. Los ACOD suponen el 36,8% de las DHD de anticoagulantes orales al final del estudio.

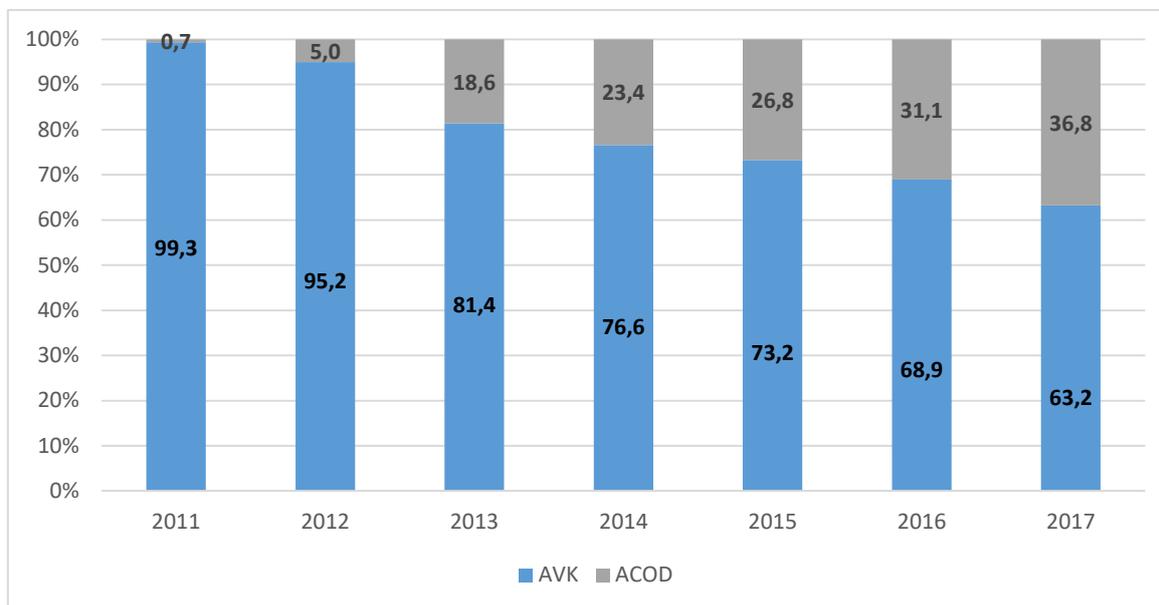


Figura 27. Porcentaje de utilización agrupado por tipo de ACO sobre el total del consumo en DHD en el área VII de salud del Servicio Murciano de Salud, de 2011 a 2017.

4.1.6. GASTO FARMACÉUTICO EN ANTICOAGULANTES ORALES

En lo referente al gasto farmacéutico, se observa cómo de forma paralela al aumento de la prescripción de ACOD, se produce un importante incremento en el gasto anual de medicamentos anticoagulantes. El importe de la factura de ACOD a lo largo del estudio (7 años) fue de 2.888.423 euros, frente a 429.989 euros de los fármacos AVK (Tabla 18). El incremento de gasto interanual se ha moderado en los últimos años en los AVK, sin embargo, en los ACOD, el incremento interanual siempre ha sido positivo y más marcado en los años 2012 y 2013 (63,9% y 198,9% respectivamente). El primer año de estudio fue el único en el que los AVK supusieron la mayor parte del gasto (74%) frente al 26% del gasto en ACOD. Sin embargo, a partir del 2012 se invirtió este

dato, incrementándose progresivamente el gasto en ACOD hasta el 92,8% del gasto anual en 2017.

Tabla 18. Evolución del gasto en los distintos ACO en el área estudiada, de 2011 a 2017.

	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2011-2017
AVK								
Gasto anual (€)	55.366	50.007	60.365	64.333	66.555	67.044	66.317	429.989 €
% sobre total	74,0%	40,8%	16,5%	13,0%	11,0%	9,2%	7,2%	13,0%
Incremento anual	-	-9,7%	20,7%	6,6%	3,5%	0,7%	-1,1%	19,8%
ACOD								
Gasto anual (€)	19.416	72.596	306.129	429.316	536.987	665.276	858.700	2.888.423 €
% sobre total	26,0%	59,2%	83,5%	87,0%	89,0%	90,8%	92,8%	87,0%
Incremento anual	-	63,9%	198,9%	34,7%	22,2%	21,3%	29,1%	4.322,6%
GASTO TOTAL (€)	74.782	122.603	366.494	493.649	603.542	732.320	925.017	3.318.412€

En la figura 28 podemos apreciar la evolución del gasto en receta de los AVK comparados con los ACOD a lo largo de los años del estudio:

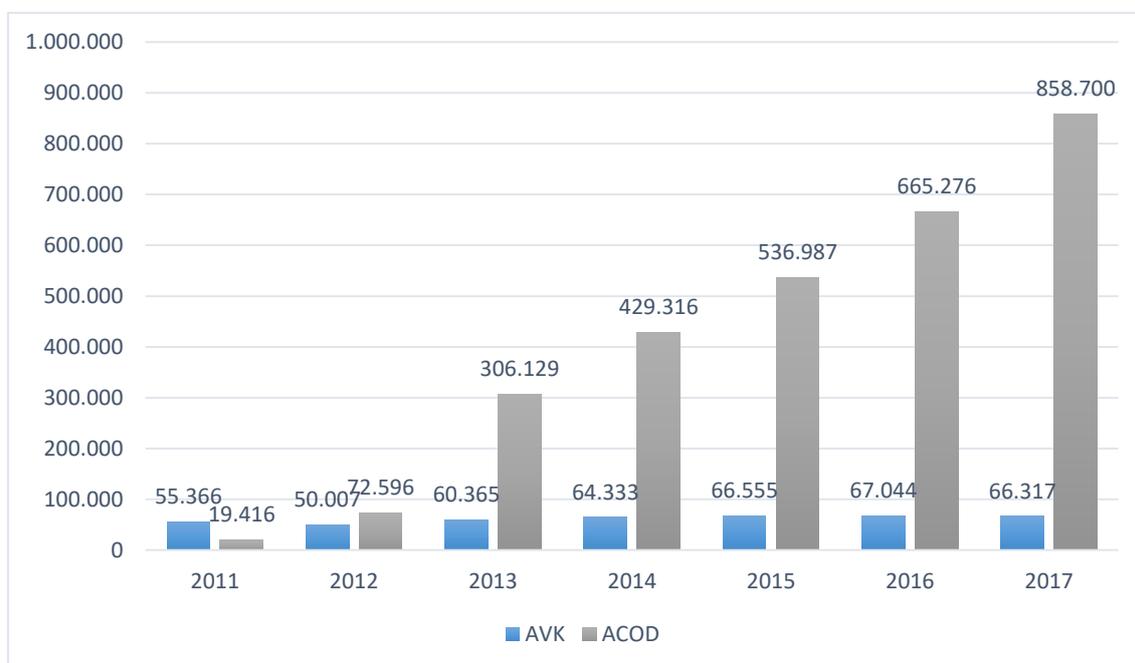


Figura 28. Evolución del gasto en receta (€) de los distintos tipos de ACO (AVK frente a ACOD).

Este incremento en el uso de ACOD y en consecuencia, aumento del gasto farmacéutico de los anticoagulantes orales, ha supuesto que el gasto por paciente anticoagulado/año haya ido aumentando: en 2011 era de 24,2 euros, y en 2017 fue de 223,1 euros (figura 29). Este aumento del gasto por paciente ha supuesto un incremento del 821.9% del gasto farmacéutico en anticoagulantes orales.

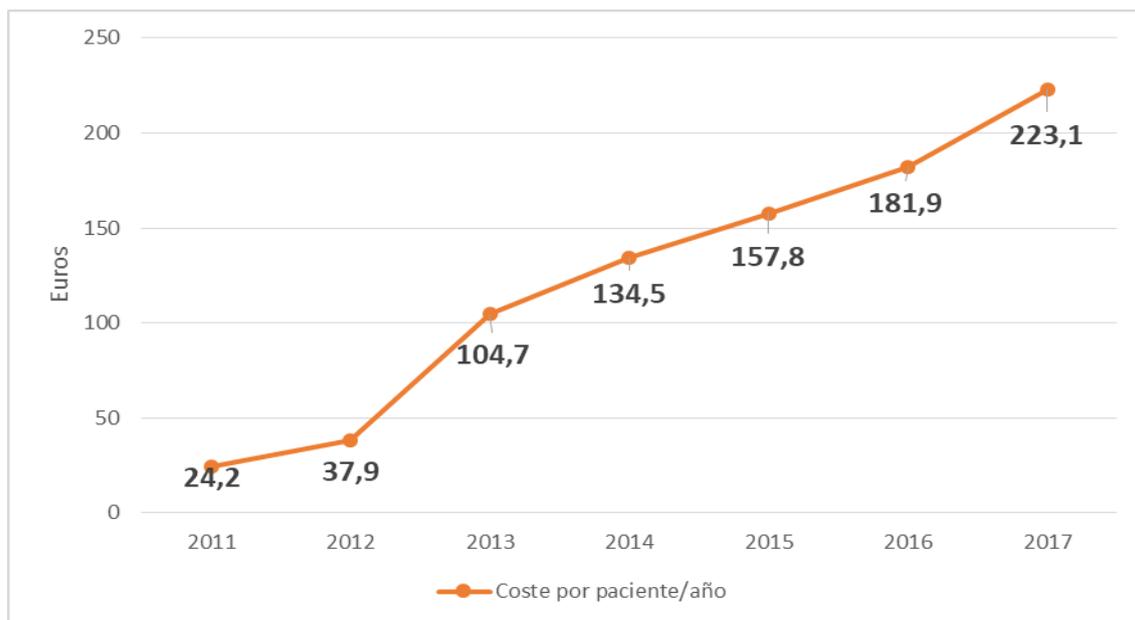


Figura 29. Evolución del coste medio del tratamiento anticoagulante oral por paciente/año durante los años 2011 a 2017.

4.2. EVALUACIÓN DE LA EFICACIA Y SEGURIDAD DE LOS ACOD FRENTE A LOS AVK (FASE II)

4.2.1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO

En la segunda fase del estudio, que fue un corte transversal de un año, 2017, 4.146 pacientes estuvieron en tratamiento con algún anticoagulante oral.

En la figura 30 se muestra la distribución de los pacientes por cada tipo de ACO, así como por cada uno de los diferentes ACO. Cabe destacar que el 75,5% de los pacientes estuvo en tratamiento con AVK, siendo el principal el acenocumarol (89,3%). De los pacientes en tratamiento con ACOD, que supuso el 24,5% de los pacientes, el 40,4% estuvo anticoagulado con rivaroxaban.

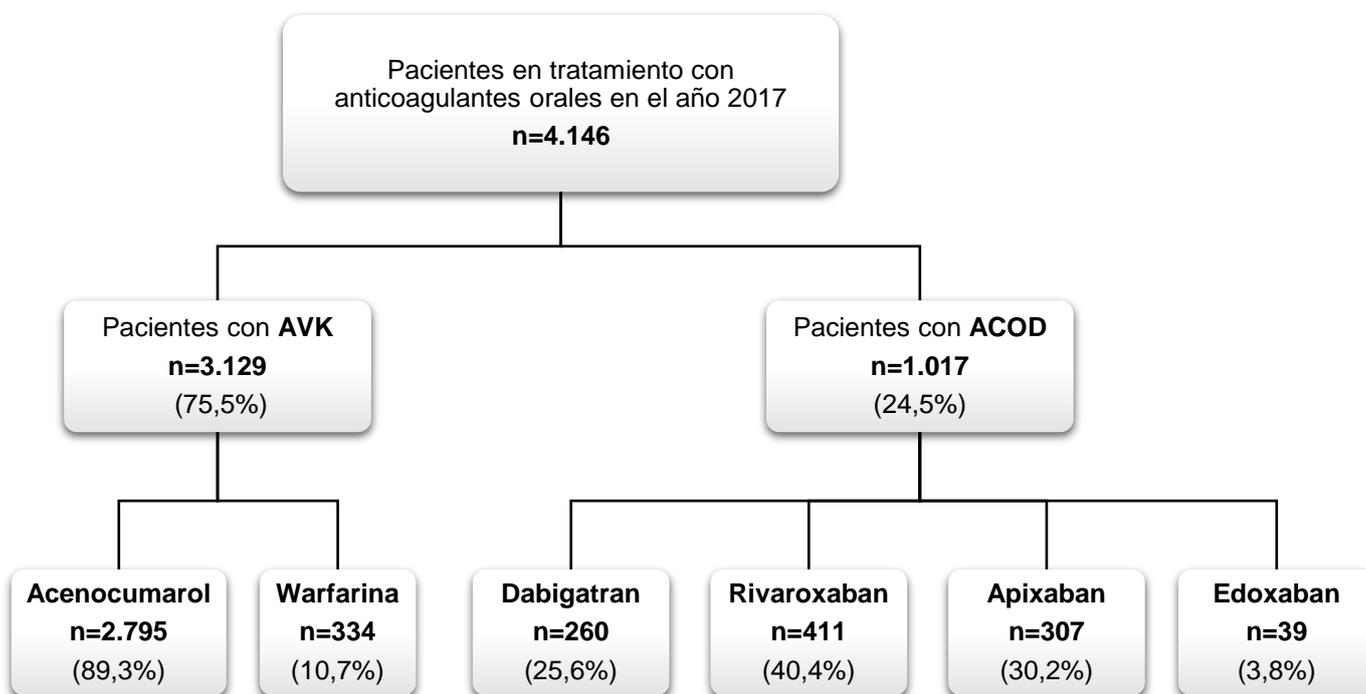


Figura 30. Diagrama de flujo de los pacientes anticoagulados del área VII durante el año 2017.

4.2.2. ANÁLISIS DE LAS CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO

De los 4.146 pacientes incluidos el 50,3% fueron mujeres. La edad media de la población fue de 75,6 (DE:12,3) (figura 31), siendo el 40,4% de la población mayores de 80 años.

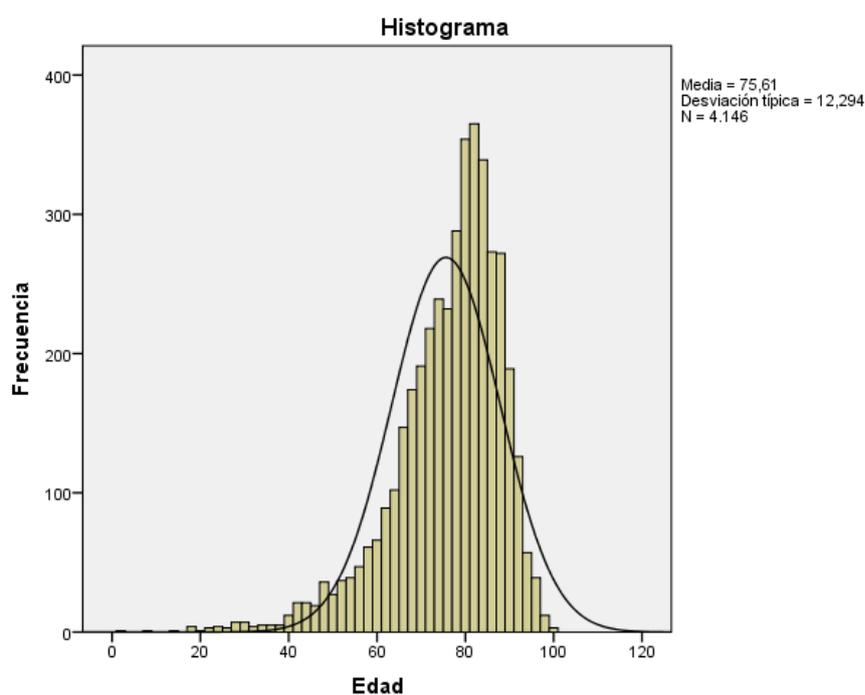


Figura 31. Distribución de la edad de la población de estudio.

Al comparar la media de edad en función del sexo, se aprecia que la media de edad de las mujeres, 77,58 años (DE:11,5) fue superior a la de los hombres, 73,61 años (DE:12,8), siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p \leq 0,05$). Al compararlo por grupos de edad, encontramos que en los pacientes ≤ 65 años, y en los pacientes entre 66-80 años la proporción de hombres anticoagulados fue superior; sin embargo, en los pacientes mayores de 80 años, esta proporción se invirtió, siendo superior en el

grupo de mujeres. Todas estas diferencias fueron estadísticamente significativas ($p \leq 0,05$) (Figura 32).

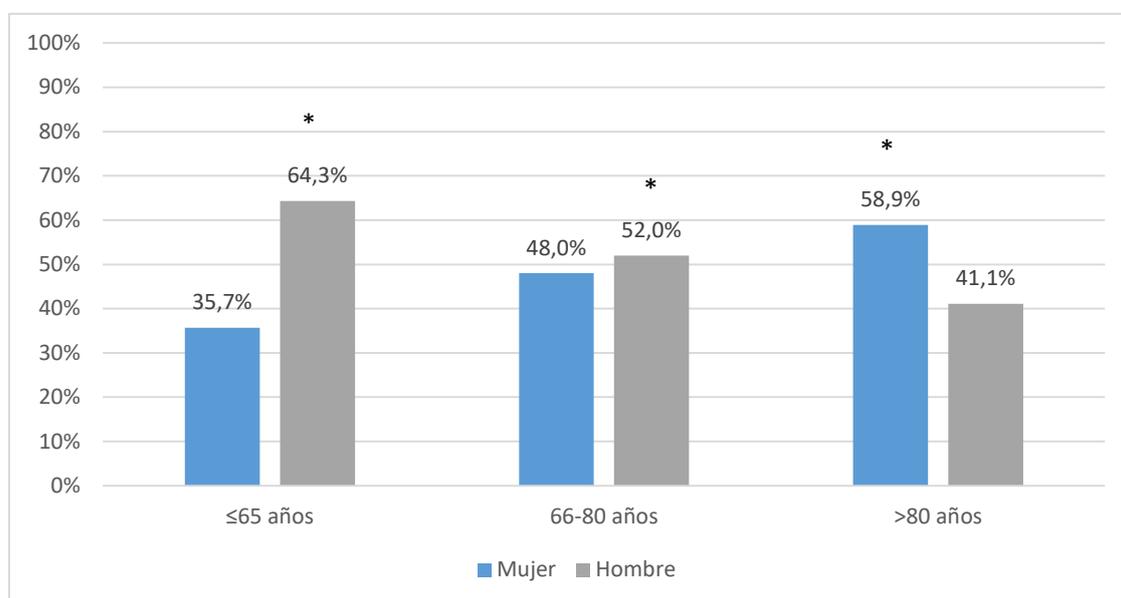


Figura 32. Distribución del sexo en función de los grupos de edad analizados.

* $p \leq 0,05$.

4.2.2.1. Análisis de las características sociodemográficas de la población de estudio en función del tipo de anticoagulante oral

En la tabla 19 se muestran las principales características sociodemográficas de la población de estudio según el tipo de ACO, así como la significación estadística (“p”) obtenida a comparar la variable en los dos grupos de tratamiento. Cabe destacar que los pacientes tratados con AVK fueron en su mayor parte hombres (50,7%), mientras que de los pacientes tratados con ACOD el 53,4% fueron mujeres, siendo esta diferencia estadísticamente significativa en ambos casos.

En cuanto a los grupos de edad, la mayor utilización de ACOD se observó en el grupo de edad de 66-80 años (45,8%), siendo estadísticamente significativo.

Tabla 19. Características sociodemográficas por tipo de ACO.

	AVK (n= 3.129)	ACOD (n=1.017)	TOTAL (n=4.146)
Características sociodemográficas			
Sexo [n (%)]			
Hombre	1.585 (50,7)*	475 (46,6)	2.060 (49,7)
Mujer	1.544 (49,3)	542 (53,4)*	2.086 (50,3)
Edad [media±DE]			
≤65 años [n (%)]	542 (17,3)	153 (15,1)	695 (16,8)
66-80 años [n (%)]	1.310 (41,9)	466 (45,8)*	1.776 (42,8)
>80 años [n (%)]	1.277 (40,8)	398 (39,1)	1.675 (40,4)

*p≤0,05

Al analizar las características sociodemográficas de la población en relación a cada uno de los diferentes anticoagulantes orales, se puede apreciar en la figura 33 que en cuanto a la distribución entre sexos, la proporción de mujeres es ligeramente superior en la warfarina, dabigatran, rivaroxaban y apixaban.

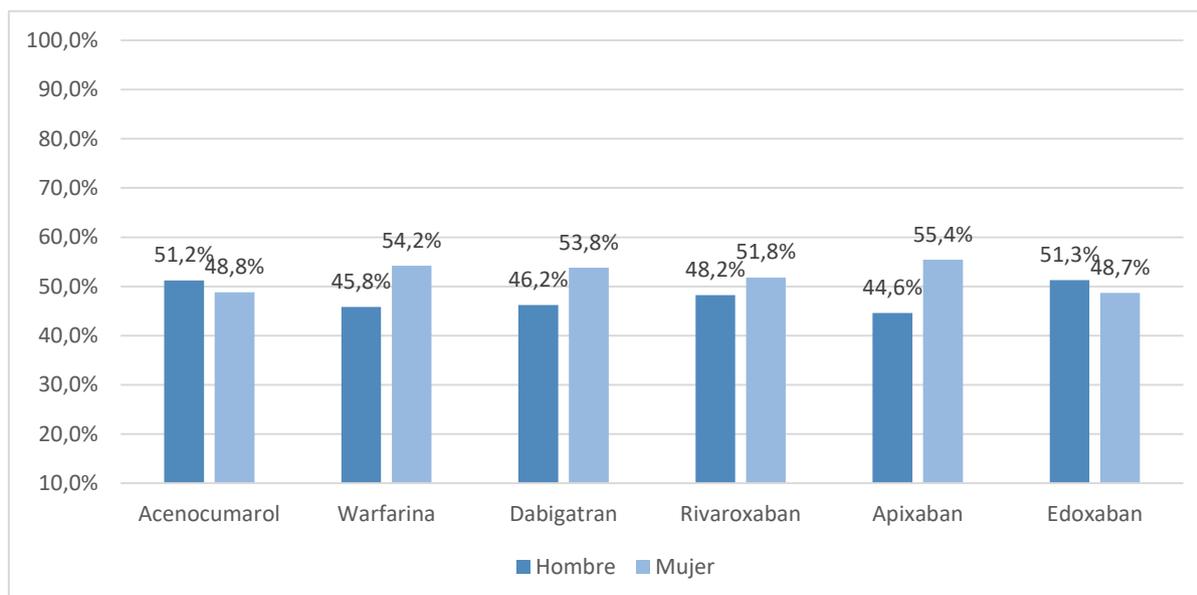


Figura 33. Distribución de la utilización de cada anticoagulante oral en función del sexo.

La distribución de uso de anticoagulantes por grupos de edad se concentra sobre todo entre los 66-80 años, siendo éstos el 42,8% de los pacientes anticoagulados, seguidos de los mayores de 80 años, siendo el 40,4% de la población. En la figura 34 podemos apreciar la distribución de los diferentes ACO por grupos de edad. En ella se observa que tanto acenocumarol como apixaban, fueron los anticoagulantes con mayor proporción de pacientes con más de 80 años.

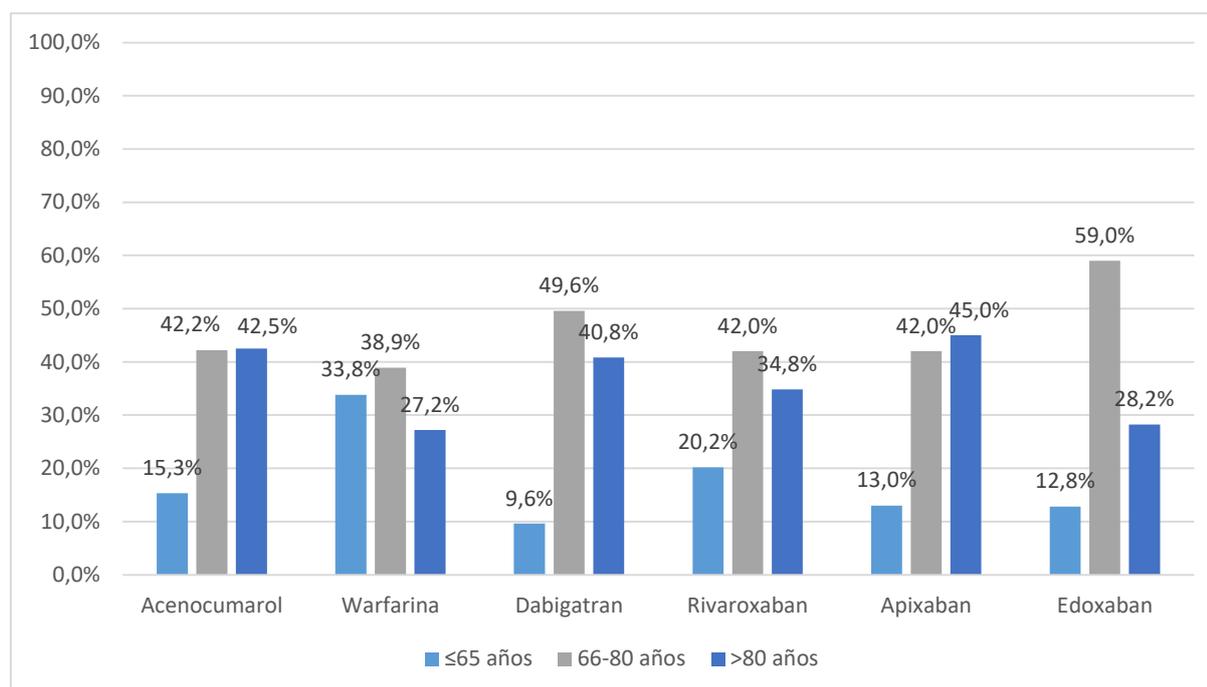


Figura 34. Distribución de la utilización de cada anticoagulante oral en función de la edad.

4.2.3. ANÁLISIS DE LAS VARIABLES RELACIONADAS CON LA MEDICACIÓN, INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS POTENCIALES (IMP) Y SUS FACTORES ASOCIADOS

4.2.3.1. Cambio de ACO durante el periodo de estudio

De los 1.017 pacientes anticoagulados con ACOD, el 3,9% estuvieron previamente en tratamiento con AVK durante el periodo de estudio (año 2017).

4.2.3.2. IMP que potencian el efecto anticoagulante

La media de medicamentos que aumentan el riesgo hemorrágico mediante la potenciación del efecto anticoagulante por paciente fue de 1,46 (DE:1,17), encontrando en un 76,3% de los pacientes al menos una interacción con algún fármaco que potencia el efecto anticoagulante. El número de interacciones más frecuentes fueron: una interacción (31,4%), y dos interacciones (27,1%) (figura 35).

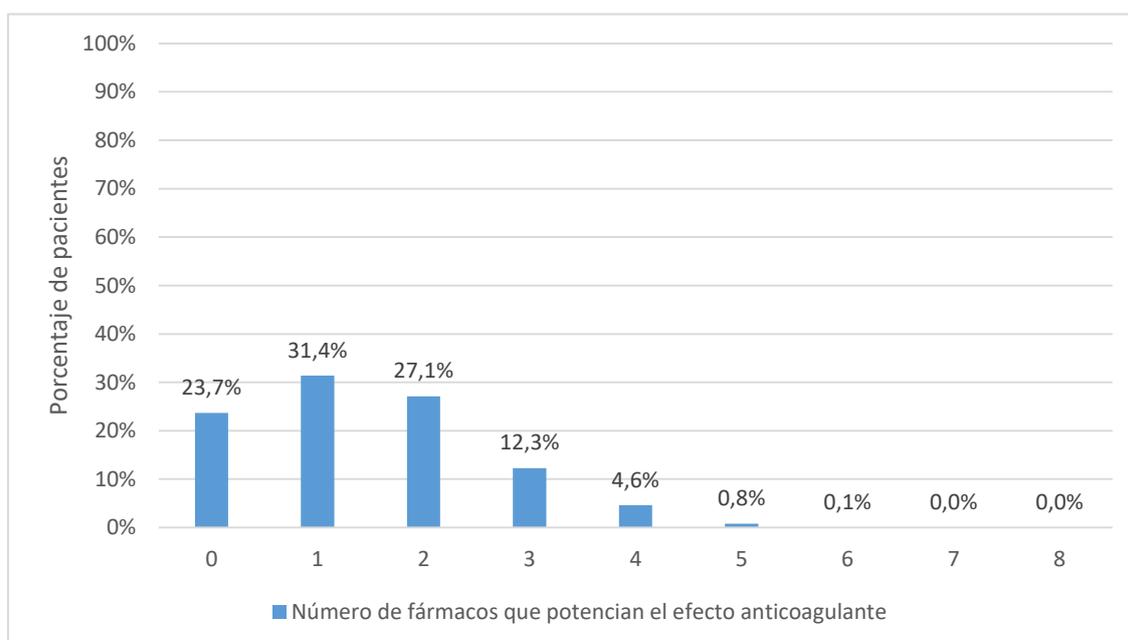


Figura 35. Distribución del número de IMP que potencian el efecto anticoagulante.

Si las clasificamos por su mecanismo de acción (figura 36), los pacientes que presentaron interacción que potencia el efecto anticoagulante, el 46,2% fueron de carácter farmacodinámico y el 60,8% de carácter farmacocinético.

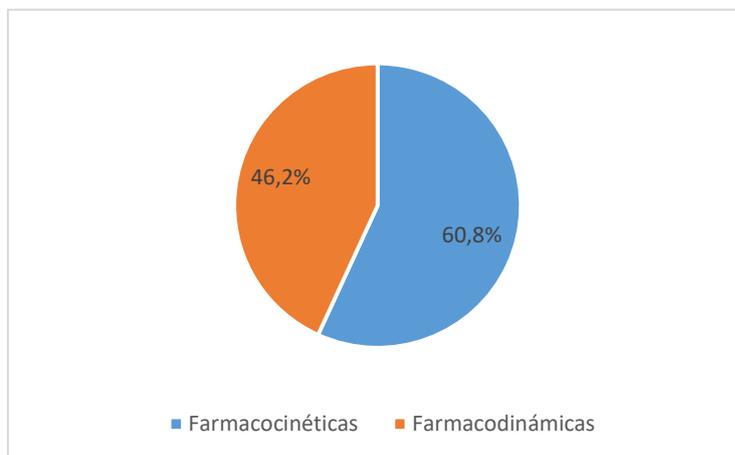


Figura 36. Tipo de IMP que potencian el efecto anticoagulante.

4.2.3.3. IMP que disminuyen el efecto anticoagulante

En cuanto a los fármacos que disminuyen el efecto anticoagulante (inductores enzimáticos potentes como rifampicina, carbamazepina, fenitoína y fenobarbital), la media por paciente fue de 0,01 (DE:0,08), encontrándose al menos una interacción tan solo en el 0,5% de los pacientes (figura 37). El 100% de las interacciones que disminuyen el efecto anticoagulante fueron de carácter farmacocinético.

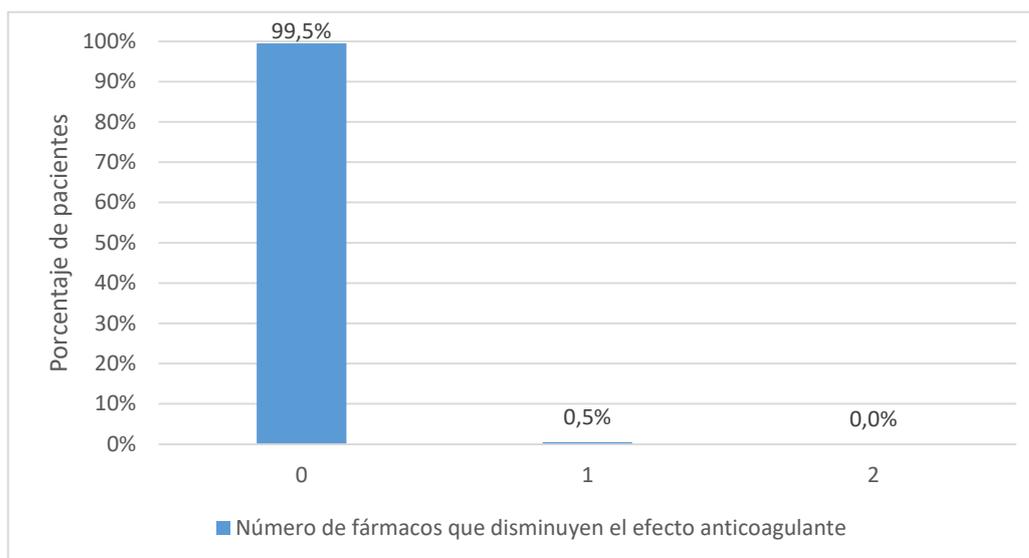


Figura 37. Distribución del número de IMP que disminuyen el efecto anticoagulante.

4.2.3.4. Análisis de las IMP en función del tipo de anticoagulante oral

La distribución de pacientes según el número y tipo de medicamentos que interaccionan según el tipo de ACO se muestra en la tabla 20. En ella se aprecia que el 79,8% de los pacientes tratados con AVK presentaron al menos una interacción con fármacos que potencian el efecto anticoagulante, frente al 65,4% en el grupo de pacientes tratados con ACOD, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p \leq 0,01$).

Esta diferencia está causada en su mayor parte por las interacciones farmacocinéticas, que fueron superiores en el grupo de los pacientes anticoagulados con AVK (70,5%), frente al 30,9% en los pacientes anticoagulados con ACOD. Sin embargo, las interacciones farmacodinámicas fueron superiores en el grupo de pacientes tratados con ACOD, 51,5% frente a 44,5% ($p \leq 0,01$).

En cuanto a las interacciones que disminuyen el efecto anticoagulante de los ACO, no se encontraron diferencias entre ambos grupos, y su prevalencia fue muy inferior, tan sólo el 0,5% de los pacientes antiacogulados (0,6% de los paciente tratados con AVK y 0,3% de los anticoagulados con ACOD).

Tabla 20. Interacciones medicamentosas de los diferentes anticoagulantes orales.

	AVK (n=3.129)	ACOD (n= 1.017)	P	TOTAL (n=4.146)
Pac. con fármacos potencian efecto anticoagulante [n (%)]	2.498 (79,8)*	665 (65,4)	≤0,01	3.163 (76,3)
Interacciones farmacodinámicas [n (%)]	1.393 (44,5)	524 (51,5)*	≤0,01	1.917 (46,2)
Antiagregantes	720 (23)	278 (27,3)*	≤0,01	998 (24,1)
AINE	382 (12,2)	151 (14,8)*	≤0,05	533 (12,9)
ISRS	555 (17,7)	221 (21,7)*	≤0,01	776 (18,7)
IRSN	127 (4,1)	52 (5,1)	0,151	179 (4,3)
Interacciones farmacocinéticas [n (%)]	2.205 (70,5)*	314 (30,9)	≤0,01	2.519 (60,8)
Antifungicos azólicos	19 (0,6)	3 (0,3)	0,234	22 (0,5)
Amiodarona	239 (7,6)	175 (17,2)*	≤0,01	414 (10)
Eritromicina	5 (0,2)	2 (0,2)	0,804	7 (0,2)
Claritromicina	12 (0,4)	8 (0,8)	0,107	20 (0,5)
Dronedarona	-	38 (3,7)	-	-
Verapamilo	-	13 (1,3)	-	-
Diltiazem	-	99 (9,7)	-	-
Ciclosporina	-	0 (0)	-	-
Tacrólimus	-	0 (0)	-	-
Estatinas	1.352 (43,2)	-	-	-
Omeprazol	1.297 (41,5)	-	-	-
Esomeprazol	129 (4,1)	-	-	-
Gemfibrozilo	17 (0,5)	-	-	-
Sulfametoxazol/trimetoprim	28 (0,9)	-	-	-
Metronidazol	11 (0,4)	-	-	-
Tamoxifeno	1 (0,0)	-	-	-
Leflunomida	2 (0,1)	-	-	-
Oxcarbazepina	11 (0,4)	-	-	-
Valproico	14 (0,4)	-	-	-
Topiramato	9 (0,3)	-	-	-

Modafinilo	1 (0,0)	-	-	-
Disulfiram	2 (0,1)	-	-	-
Pac. con fármacos disminuyen efecto anticoagulante [n (%)]	19 (0,6)	3 (0,3)	0,234	22 (0,5)
Interacciones farmacocinéticas [n (%)]				
Carbamazepina	9 (0,3)	1 (0,1)	0,285	10 (0,2)
Rifampicina	5 (0,2)	1 (0,1)	0,654	6 (0,1)
Fenitoina	4 (0,1)	0 (0)	0,254	4 (0,1)
Fenobarbital	3 (0,1)	1 (0,1)	0,983	4 (0,1)

En la figura 38 se pueden apreciar los 10 principales fármacos que interaccionan con los AVK potenciando su efecto anticoagulante. El principal grupo terapéutico con interacción fueron las estatinas, estando prescritas en el 43,2% de los pacientes anticoagulados con AVK; seguido del omeprazol, en un 41,5% y de los antiagregantes (23%).

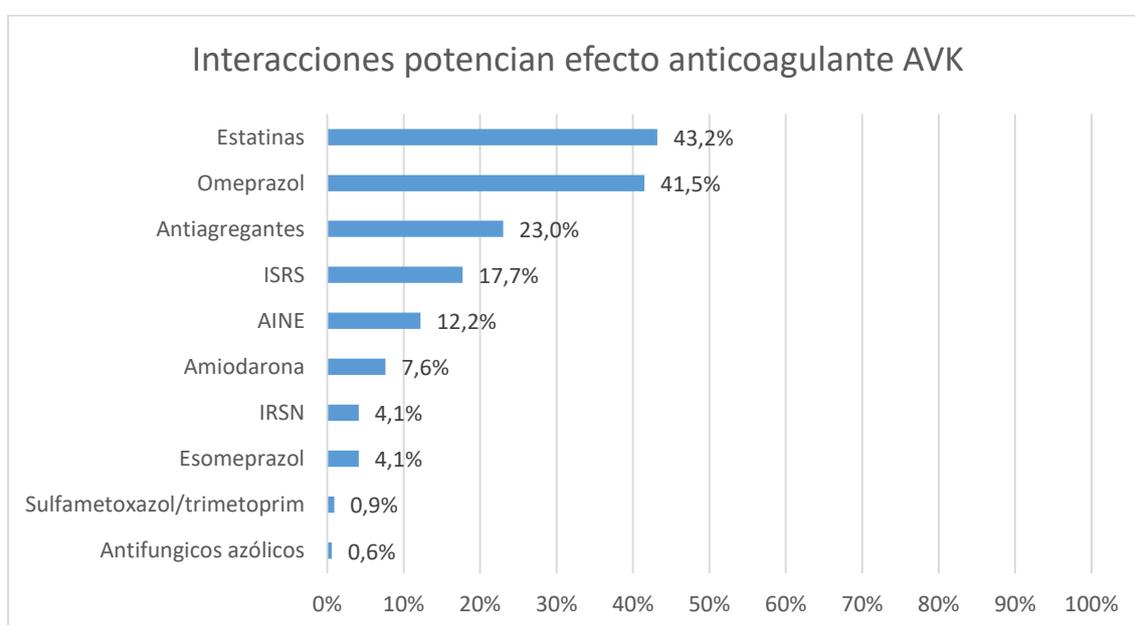


Figura 38. Distribución de porcentaje de pacientes con interacción con los principales fármacos que potencian el efecto de los AVK.

ISRS: inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina; IRSN: inhibidor de la recaptación de serotonina y noradrenalina; AINE: antiinflamatorios no esteroideos.

En cuanto a los pacientes anticoagulados con ACOD, encontramos que el principal grupo terapéutico con interacciones que potencian el efecto anticoagulante fueron los antiagregantes, estando prescritos en el 27,3% de los pacientes (figura 39). El siguiente grupo terapéutico con mayor frecuencia de prescripción entre estos pacientes fueron los ISRS (21,7%), seguidos de la amiodarona (17,2%).

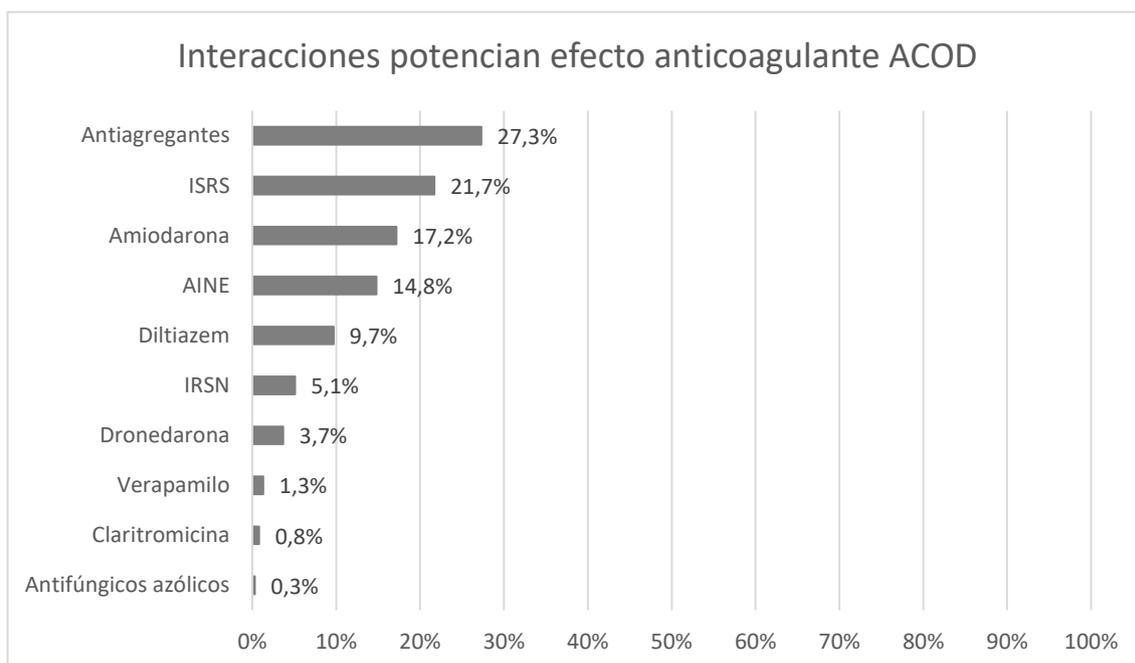


Figura 39. Distribución de porcentaje de pacientes con interacción con los principales fármacos que potencian el efecto de los ACOD.

ISRS: inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina; IRSN: inhibidor de la recaptación de serotonina y noradrenalina; AINE: antiinflamatorios no esteroideos

Los pacientes con fármacos que disminuyen el efecto anticoagulante, se encontraron interacciones únicamente farmacocinéticas, que afectaron tanto a los pacientes en tratamiento con AVK como en tratamiento con ACOD. El principal fármaco prescrito fue la carbamazepina, sobre todo en los pacientes en tratamiento con AVK (0,3%), aunque la presencia de estos fármacos fue muy baja.

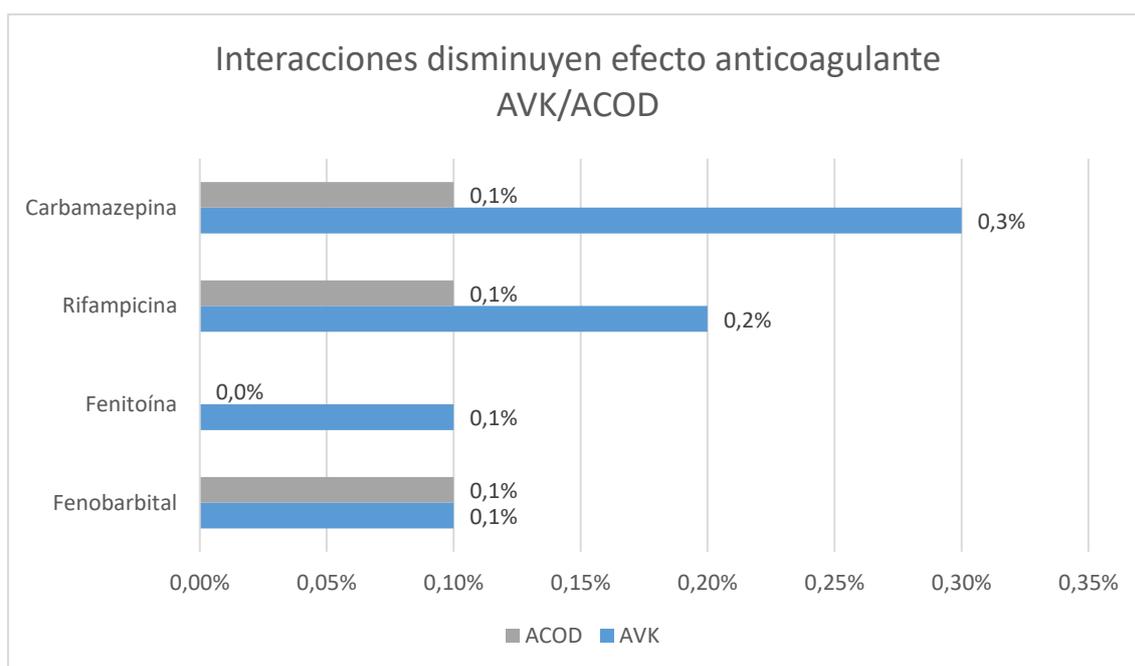


Figura 40. Distribución del porcentaje de pacientes con interacción con los principales fármacos que disminuyen el efecto de los anticoagulantes orales (AVK/ACOD).

4.2.3.5. Análisis de la gravedad de las IMP en función del tipo de anticoagulante oral

En lo referente a la gravedad de las interacciones anteriormente descritas, en la tabla 21 y tabla 22 se clasifican las interacciones de los principales fármacos implicados en las interacciones de cada tipo de ACO, tanto AVK como ACOD, en función de la gravedad y las recomendaciones recogidas de la base de datos BOT Plus, del Consejo

General del Colegio Oficial de Farmacéuticos. Dicha base de datos clasifica las interacciones como graves, moderadas y leves.

Entre los pacientes tratados con AVK, el principal grupo de fármacos implicados en interacciones que aumentan el riesgo hemorrágico fueron las estatinas, siendo esta interacción moderada. El segundo fármaco implicado en la interacción con AVK fue el omeprazol, cuya interacción estaba clasificada como grave. En ningún caso encontramos interacciones clasificadas como leves.

Tabla 21. Fármacos más frecuentemente implicados en interacciones que potencian el efecto de los AVK.

Interacción con AVK	%	Recomendación	Gravedad
Estatinas	43,2	Vigilar al paciente	Moderada
Omeprazol	41,5	Evitar asociación	Grave
Antiagregantes	23	Evitar asociación	Grave
ISRS	17,7	Vigilar al paciente	Moderada
AINE	12,2	Vigilar al paciente	Moderada
Amiodarona	7,5	Evitar asociación	Grave
IRSN	4,1	Vigilar al paciente	Moderada
Esomeprazol	4,1	Vigilar al paciente	Moderada
Sulfametoxazol/trimetoprim	0,9	Evitar asociación	Grave
Antifúngicos azólicos	0,6	Vigilar al paciente	Moderada

AVK: antagonistas de la vitamina K; ISRS: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina; AINE: antiinflamatorios no esteroideos; IRSN: inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina.

De los pacientes anticoagulados con ACOD, se encontró que el principal grupo de fármacos implicados en las interacciones que potencian el riesgo hemorrágico fueron los antiagregantes, siendo ésta una interacción grave, seguido de los ISRS en un 21,7% de los pacientes, siendo una interacción moderada (tabla 22).

Tabla 22. Fármacos más frecuentemente implicados en interacciones que potencian el efecto de los ACOD.

Interacción con ACOD	%	Recomendación	Gravedad
Antiagregantes	27,3	Evitar asociación	Grave
ISRS	21,7	Vigilar al paciente	Moderada
Amiodarona	17	Vigilar al paciente	Moderada
AINE	14,8	Vigilar al paciente	Moderada
Diltiazem*	9,7	-	-
IRSN	5,1	Vigilar al paciente	Moderada
Dronedarona	3,7	Vigilar al paciente	Moderada
Verapamilo	1,3	No medidas	Leve
Claritromicina	0,8	Vigilar al paciente	Moderada
Antifúngicos azólicos	0,3	Evitar asociación	Grave

*No se encontró la clasificación de gravedad de la interacción diltiazem-ACOD en la base de datos BotPlus. ACOD: anticoagulantes orales de acción directa, ISRS: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina; AINE: antiinflamatorios no esteroideos; IRSN: inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina.

4.2.3.6. Factores asociados a la presencia de IMP que potencian el efecto anticoagulante

Se realizó un análisis de regresión logística univariante para ver la asociación entre las variables independientes sexo, edad y tipo de tratamiento anticoagulante con la presencia o no de interacciones que potencian el efecto anticoagulante. Se encontró asociación entre la edad y la presencia de interacciones que potencian el efecto anticoagulante. Entre los pacientes entre 66 y 80 años, tuvieron 1,64 veces más riesgo de presentar alguna interacción que potencia el efecto anticoagulante, y los pacientes de más de 80 años, 1,35 veces más riesgo, en comparación con los sujetos de menor edad (<65 años), siendo en ambos casos estadísticamente significativo. En cuanto al sexo, las mujeres presentaron 1,22 veces más riesgo de tener alguna interacción que potencia el efecto anticoagulante. También se encontró asociación entre el tipo de anticoagulante y la presencia de interacciones, presentando los pacientes tratados con

AVK 2,09 veces más riesgo de tener una interacción en comparación con los tratados con ACOD.

Tras comprobar la significación estadística de cada variable independiente en el análisis de regresión logística univariante, se realizó el análisis multivariante, encontrando la misma asociación entre las tres variables independientes y la presencia de interacciones medicamentosas. Así, tener entre *66-80 años* (OR:1,67 [IC95%:1,37-2,05]), *más de 80 años* (OR:1,31 [IC95%:1,07-1,61]), *ser mujer* (OR:1,23 [IC95%:1,07-1,4]) y estar *anticoagulado con AVK* (OR:2,16 [IC95%:1,85-2,53]), fueron los factores que tuvieron asociación a presentar interacciones medicamentosas que potencian el efecto anticoagulante (tabla 23).

Tabla 23. Análisis de regresión logística de factores asociados a la presencia de interacciones medicamentosas que potencian el efecto anticoagulante.

Variables	Odds Ratio no ajustada	IC 95%	Odds Ratio ajustada	IC 95%
Edad				
≤ 65 años	Ref.			
66 -80 años	1,64	1,34-2	1,67	1,37-2,05
> 80 años	1,35	1,11-1,64	1,31	1,07-1,61
Sexo				
Hombre	Ref.			
Mujer	1,22	1,06-1,41	1,23	1,07-1,4
Tipo de anticoagulante				
AVK	2,09	1,79-2,45	2,16	1,85-2,53
ACOD	Ref			

4.2.4. ANÁLISIS DE LOS EVENTOS ISQUÉMICOS Y SUS FACTORES ASOCIADOS (VARIABLE DE EFICACIA)

En cuanto a la eficacia de los ACO, medida con la variable combinada *ictus/embolia sistémica*, la incidencia global durante el periodo de estudio (año 2017) fue de 36 casos, un 0,9% de la población anticoagulada. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos de tratamiento.

Al desglosar los tipos de eventos isquémicos, tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes tratados con AVK o ACOD (tabla 24).

Tabla 24. Incidencia de eventos isquémicos (variable de eficacia) por tipo de ACO.

	AVK (n=3.129)	ACOD (n= 1.017)	TOTAL (n=4.146)
Eventos isquémicos [n (%)]	34 (1,1)	9 (0,9)	43 (1)
Ictus/Embolia sistémica	28 (0,9)	8 (0,8)	36 (0,9)
Ictus	13 (0,4)	6 (0,6)	19 (0,5)
Embolia sistémica	15 (0,5)	2 (0,2)	17 (0,4)
IAM	10 (0,3)	1 (0,1)	11 (0,3)

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos. IAM: infarto agudo de miocardio

La distribución de cada evento isquémico por cada uno de los anticoagulantes se puede apreciar en la figura 41 y 42.

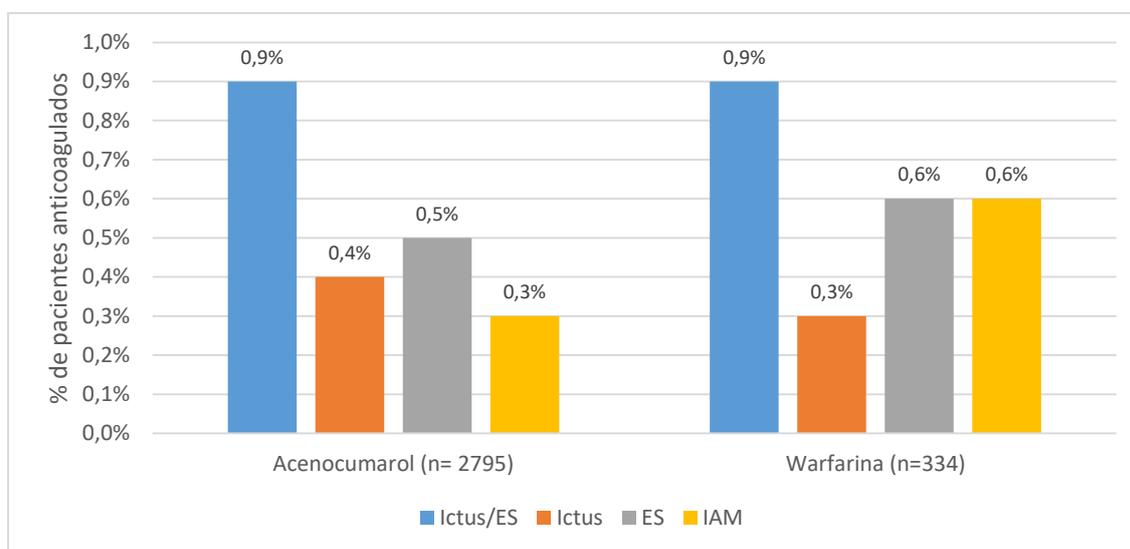


Figura 41. Incidencia de eventos isquémicos (variable de eficacia) por cada AVK

En el caso de los ACOD, en concreto, en el edoxaban, se aprecia un porcentaje superior en la aparición de ictus/embolia sistémica. Esto es debido a que hubo un caso, pero el número de paciente tratados con edoxaban era muy bajo (n=39 pacientes).

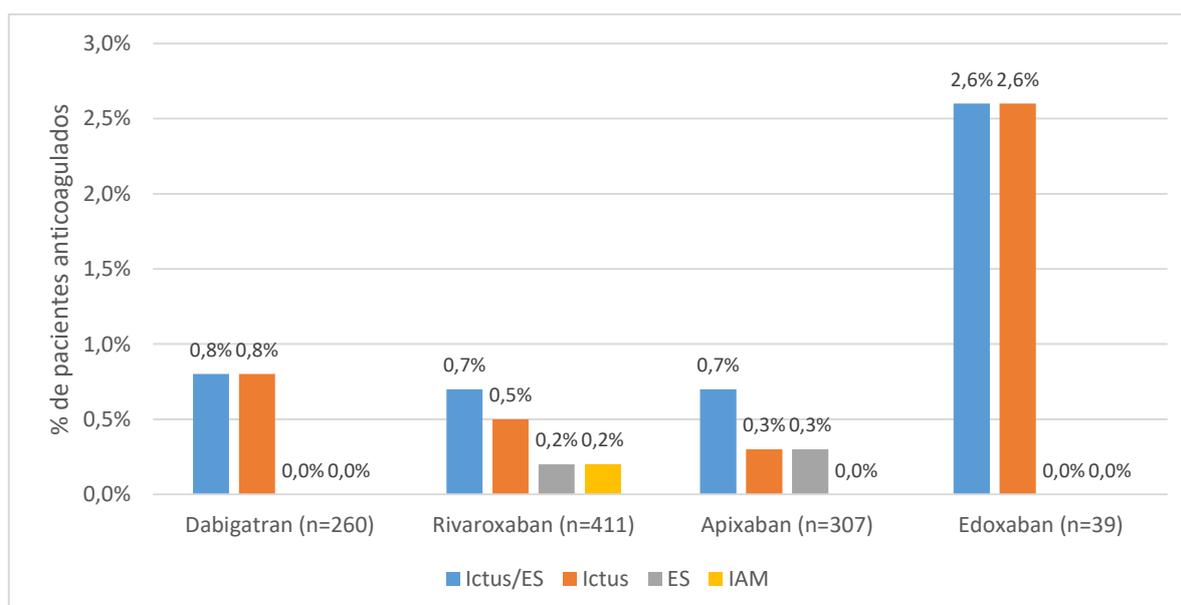


Figura 42. Incidencia de eventos isquémicos (variable de eficacia) por cada ACOD.

4.2.4.1. Incidencia acumulada de eventos isquémicos, por tipo de anticoagulante

Para analizar la diferente aparición de eventos isquémicos entre AVK y ACOD, se comparó la incidencia acumulada (IA) de cada uno de ellos, viendo si había diferencias estadísticamente significativas entre el sexo, la edad, o el tratamiento concomitante con fármacos que disminuyen el efecto anticoagulante. Esto se hizo tanto para la variable principal, *ictus/embolia sistémica* (ictus/ES), como para las variables ictus y embolia sistémica por separado.

- **ICTUS/EMBOLIA SISTÉMICA**

Para la variable combinada *Ictus/Embolia sistémica*, se comparó la incidencia acumulada de eventos según el tipo de anticoagulante, en función del sexo, de la edad, y del tratamiento concomitante que disminuye el efecto anticoagulante.

1. Ictus/ES en función del sexo

Al comparar la incidencia acumulada de ictus/embolismo sistémico en función del sexo, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas.

Tabla 25. Incidencia Acumulada (IA) de Ictus/ES en función del sexo

ICTUS/ES	IA AVK (%)	IA ACOD (%)	IA TOTAL (%)
Mujer	15/1.544 (0,9)	2/542 (0,3)	17/2.086 (0,8)
Hombre	13/1.585 (0,8)	6/475 (1,3)	19/2.060 (0,9)

2. Ictus/ES en función de la edad

No se encontraron tampoco diferencias en la aparición de ictus/ES en los dos grupos de tratamiento por grupos de edad.

Tabla 26. Incidencia Acumulada (IA) de Ictus/ES en función de la edad

ICTUS/ES	IA AVK (%)	IA ACOD (%)	IA TOTAL (%)
≤65 años	5/542 (0,9)	2/153 (1,3)	7/695 (1)
66-80 años	11/1.310 (0,8)	1/466 (0,2)	12/1.776 (0,7)
>80 años	12/1.277 (0,9)	5/398 (1,3)	17/1.675 (1,0)

3. Ictus/ES en función del tratamiento concomitante

En cuanto al tratamiento concomitante que disminuye el efecto de los anticoagulantes, no se encontraron tampoco diferencias entre ambos grupos de tratamiento.

Tabla 27. Incidencia Acumulada (IA) de Ictus/ES en función del tratamiento concomitante.

ICTUS/ES	IA AVK (%)	IA ACOD (%)	IA TOTAL (%)
Sin fármacos que disminuyen el efecto de los ACO	27/3.110 (0,9)	8/1.014 (0,8)	35/4.124 (0,8)
Con fármacos que disminuyen el efecto de los ACO	1/19 (5,3)	0/3 (0)	1/22 (4,5)

- **ICTUS**

1. Ictus en función del sexo

Para la variable ictus en función del sexo, aunque en el caso de los hombres se aprecia una mayor proporción en aquellos en tratamiento con ACOD, no se encontraron diferencias entre los distintos grupos de anticoagulantes.

Tabla 28. Incidencia Acumulada (IA) de Ictus en función del sexo

ICTUS	IA AVK (%)	IA ACOD (%)	IA TOTAL (%)
Mujer	7/1.544 (0,5)	1/542 (0,2)	8/2.086 (0,4)
Hombre	6/1.585 (0,4)	5/475 (1,1)	11/2.060 (0,5)

2. Ictus en función de la edad

Tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los diferentes grupos de edad, aunque se aprecia una proporción mayor de pacientes mayores de 80 años con ictus en el grupo de los ACOD (1,3% frente al 0,5% en los AVK).

Tabla 29. Incidencia Acumulada (IA) de Ictus en función de la edad

ICTUS	IA AVK (%)	IA ACOD (%)	IA TOTAL (%)
≤65 años	2/542 (0,4)	0/153 (0)	2/695 (0,3)
66-80 años	4/1.310 (0,3)	1/466 (0,2)	5/1.776 (0,3)
>80 años	7/1.277 (0,5)	5/398 (1,3)	12/1.675 (0,7)

3. Ictus en función del tratamiento concomitante

No se encontraron tampoco diferencias entre los pacientes en tratamiento concomitante con fármacos que disminuyen el efecto de los ACO, y aquellos que no.

Tabla 30. Incidencia Acumulada (IA) de Ictus en función del tratamiento concomitante

ICTUS	IA AVK (%)	IA ACOD (%)	IA TOTAL (%)
Sin fármacos que disminuyen el efecto de los ACO	13/3.110 (0,4)	6/1.014 (0,6)	19/4.124 (0,5)
Con fármacos que disminuyen el efecto de los ACO	0/19 (0)	0/3 (0)	0/22 (0)

- **EMBOLIA SISTÉMICA**

1. Embolia sistémica en función del sexo

En cuanto a la variable embolia sistémica, no se encontraron diferencias entre los AVK y los ACOD en función de la edad.

Tabla 31. Incidencia Acumulada (IA) de Embolia sistémica en función del sexo.

Embolia sistémica	IA AVK (%)	IA ACOD (%)	IA TOTAL (%)
Mujer	8/1.544 (0,5)	1/542 (0,2)	9/2.086 (0,4)
Hombre	7/1.585 (0,4)	1/475 (0,2)	8/2.060 (0,4)

2. Embolia sistémica en función de la edad

Tampoco se encontraron diferencias entre los distintos grupos de edad y la aparición de embolia sistémica.

Tabla 32. Incidencia Acumulada (IA) de Embolia sistémica en función de la edad.

Embolia sistémica	IA AVK (%)	IA ACOD (%)	IA TOTAL (%)
≤65 años	3/542 (0,6)	2/153 (1,3)	5/695 (0,7)
66-80 años	7/1.310 (0,5)	0/466 (0)	7/1.776 (0,4)
>80 años	5/1.277 (0,4)	0/398 (0)	5/1.675 (0,3)

3. Embolia sistémica en función del tratamiento concomitante

En el caso del tratamiento concomitante que disminuye el efecto de los anticoagulantes, tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

Tabla 33. Incidencia Acumulada (IA) de Embolia sistémica en función del tratamiento concomitante.

Embolia sistémica	IA AVK (%)	IA ACOD (%)	IA TOTAL (%)
Sin fármacos que disminuyen el efecto de los ACO	14/3.110 (0,5)	2/1.014 (0,2)	16/4.124 (0,4)
Con fármacos que disminuyen el efecto de los ACO	1/19 (5,2)	0/3 (0)	1/22 (4,5)

4.2.4.2. Factores asociados a la aparición de eventos isquémicos

Para analizar la relación de la variable dependiente de eficacia, *ictus y/o embolia sistémica* con cada una de las variables independientes, se empleó un análisis de Regresión Logística Simple (univariante), en el que se introdujo cada vez en el modelo cada variable independiente o “covariable”.

No se encontró ninguna asociación entre las variables independientes introducidas (edad, sexo, tipo de anticoagulante, anticoagulante oral, o tratamiento concomitante que disminuye el efecto anticoagulante) (tabla 34).

Tabla 34. Análisis de regresión logística univariante de factores asociados a la aparición ICTUS/ES.

Variables	Odds Ratio	IC 95%	Sig
Edad			
≤ 65 años	Ref.		
66 -80 años	0,67	0,26-1,71	0,399
> 80 años	1,00	0,41-2,44	0,986
Sexo			
Hombre	Ref.		
Mujer	1,13	0,59-2,19	0,710
Tipo de anticoagulante			
AVK	Ref.		
ACOD	1,14	0,51-2,50	0,747
Anticoagulante oral			
Acenocumarol	Ref.		
Warfarina	1,00	0,30-3,34	0,995
Dabigatran	0,86	0,20-3,65	0,837
Rivaroxaban	0,82	0,25-2,71	0,738
Apixaban	0,73	0,17-3,08	0,665
Edoxaban	2,92	0,39-22,07	0,300
Tratamiento concomitante que disminuye el efecto anticoagulante			
Sí	Ref.		
No	5,56	0,73-42,5	0,098

Al realizar la regresión logística univariante para la variable *ictus/embolia sistémica*, comparando fármaco a fármaco, tampoco se encontró ninguna diferencia estadísticamente significativa entre ninguno de los seis fármacos (tabla 35).

Tabla 35. Análisis de regresión logística para comparar incidencia de ictus/embolia sistémica entre cada anticoagulante.

ICTUS/EMBOLIA SISTÉMICA ODDS RATIO (IC 95%)	Acenocumarol	Warfarina	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
Acenocumarol (Ref)		1,0 (0,3-3,3)	0,9 (0,5-1,9)	0,9 (0,6-1,4)	0,9 (0,6-1,3)	1,2 (0,8-1,9)
Warfarina (Ref)	-		0,9 (0,1-5,2)	0,9 (0,4-2)	0,9 (0,5-1,6)	1,3 (0,7-2,3)
Dabigatran (Ref)	-	-		0,9 (0,2-5,7)	0,9 (0,3-2,5)	1,5 (0,7-3,4)
Rivaroxaban (Ref)	-	-	-		0,9 (0,1-5,4)	1,9 (0,6-5,9)
Apixaban (Ref)	-	-	-	-		4,0 (0,4-45,3)
Edoxaban (Ref)	-	-	-	-	-	

4.2.5. ANÁLISIS DE LOS EVENTOS HEMORRÁGICOS Y SUS FACTORES ASOCIADOS (VARIABLE DE SEGURIDAD)

Se describieron en total 185 eventos hemorrágicos, en los que no hubo diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos de anticoagulantes. Al referirnos exclusivamente a la variable principal, *hemorragia mayor*, encontramos 66 casos. Se encontró una proporción mayor de casos en los pacientes en tratamiento con ACOD (2,5% frente a 1,3% en el caso de los AVK), siendo ésta estadísticamente significativa (tabla 36). Sin embargo, en cuanto a los tipos de hemorragias, no se encontraron diferencias entre ambos grupos en hemorragia intracraneal, gastrointestinal u otra hemorragia mayor. Tampoco se apreciaron diferencias en hemorragia menor.

Tabla 36. Incidencia de eventos hemorrágicos (variable de seguridad) por tipo de ACO.

	AVK (n=3.129)	ACOD (n= 1.017)	TOTAL (n=4.146)
Eventos hemorrágicos	135 (4,3)	50 (4,9)	185 (4,5)
Hemorragia mayor	42 (1,3)	24 (2,5)*	66 (1,6)
Hemorragia intracraneal	6 (0,2)	3 (0,3)	9 (0,2)
Hemorragia gastrointestinal	28 (0,9)	15 (1,5)	43 (1)
Otra hemorragia mayor	8 (0,3)	6 (0,6)	14 (0,3)
Hemorragia menor	93 (3)	26 (2,6)	119 (2,9)

*p≤0,05

La distribución de los eventos hemorrágicos por cada uno de los anticoagulantes, tanto los AVK como los ACOD, se pueden apreciar en las figuras 43 y 44. Respecto a los AVK, podemos apreciar que la mayor proporción de eventos hemorrágicos fueron hemorragias menores (3% en acenocumarol y 2,4% en warfarina), aunque en el caso de warfarina, también un 2,4% de los pacientes tratados con ella presentaron hemorragia mayor (figura 43).

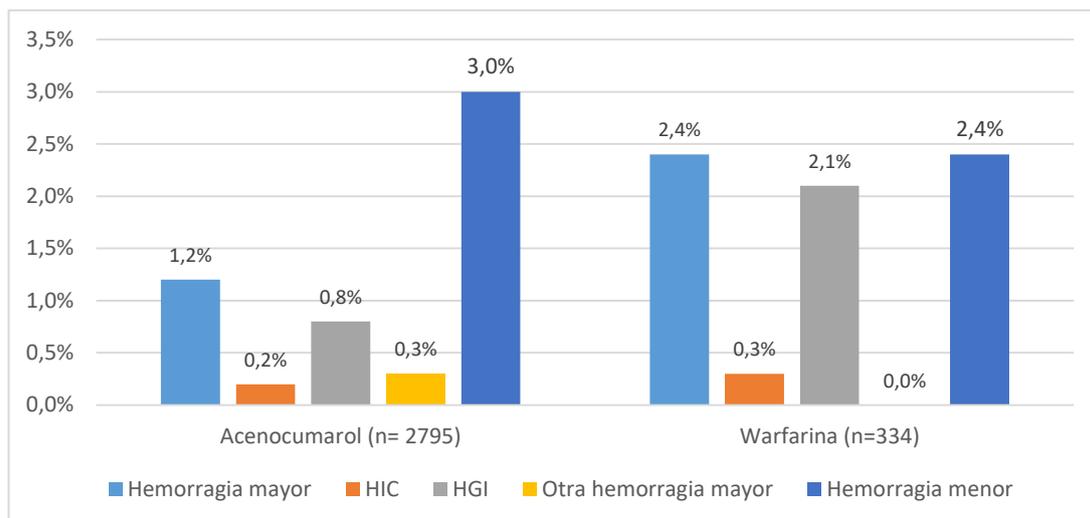


Figura 43. Incidencia de eventos hemorrágicos (variable de seguridad) por cada AVK.

Los ACOD que presentaron una mayor proporción de hemorragia mayor fueron dabigatran (4,2% de los pacientes), seguido de apixaban (3,3%), siendo el rivaroxaban el que menor porcentaje presentó, sólo un 0,7%. En el caso de hemorragia menor, los pacientes tratados con rivaroxaban fueron los que mayor porcentaje presentaron, un 3,2% (figura 44).

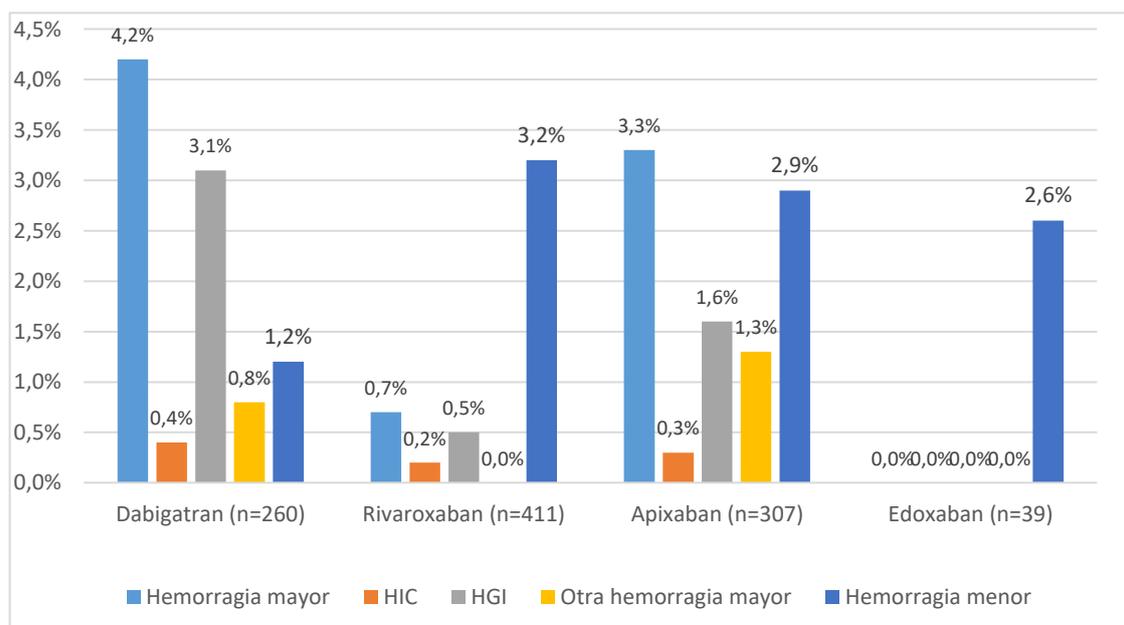


Figura 44. Incidencia de eventos hemorrágicos (variable de seguridad) por cada ACOD.

4.2.5.1. Incidencia acumulada de eventos hemorrágicos, por tipo de anticoagulante

Para analizar la diferente aparición de eventos hemorrágicos entre AVK y ACOD, se comparó la incidencia acumulada de cada uno de ellos, comprobando si había diferencias estadísticamente significativas entre el sexo, la edad, o el tratamiento concomitante con fármacos que potencian el efecto anticoagulante.

- **HEMORRAGIA MAYOR**

Para la variable hemorragia mayor, se comparó la incidencia acumulada de aparición del evento según el tipo de anticoagulante en función del sexo, de la edad y del tratamiento concomitante que potencia el efecto anticoagulante.

1. Hemorragia mayor en función del sexo

Al comparar la incidencia acumulada de hemorragia mayor en función del sexo, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

Tabla 37. Incidencia Acumulada (IA) de Hemorragia mayor en función del sexo.

Hemorragia mayor	IA AVK (%)	IA ACOD (%)	IA TOTAL (%)
Mujer	18/1.544 (1,2)	12/542 (2,2)	30/2.086 (1,4)
Hombre	24/1.585 (1,5)	12/475 (2,5)	36/2.060 (1,7)

2. Hemorragia mayor en función de la edad

En cuanto a la aparición de hemorragia mayor en función de la edad, existe una proporción significativamente más alta de hemorragias mayores en

los pacientes con edad superior a 80 años en tratamiento con anticoagulantes orales de acción directa.

Tabla 38. Incidencia Acumulada (IA) de Hemorragia mayor en función de la edad.

Hemorragia mayor	IA AVK (%)	IA ACOD (%)	IA TOTAL (%)
≤65 años	9/542 (1,7)	4/153 (2,6)	13/695 (1,9)
66-80 años	17/1.310 (1,3)	9/466 (1,9)	26/1.776 (1,5)
>80 años	16/1.277 (1,3)	11/398 (2,8)*	27/1.675 (1,6)

*p≤0,05

3. Hemorragia mayor en función del tratamiento concomitante

Se ha encontrado una probabilidad superior de presentar hemorragia mayor en pacientes en tratamiento con ACOD que estaban en tratamiento concomitante con fármacos que potencian el efecto de los anticoagulantes.

Tabla 39. Incidencia Acumulada (IA) de Hemorragia mayor en función del tratamiento concomitante.

Hemorragia mayor	IA AVK (%)	IA ACOD (%)	IA TOTAL (%)
Sin fármacos que aumentan el efecto de los ACO	8/631 (1,3)	6/352 (1,7)	14/983 (1,4)
Con fármacos que aumentan el efecto de los ACO	34/2.498 (1,4)	18/665 (2,7)*	52/3.163 (1,6)

*p≤0,05

- **HEMORRAGIA INTRACRANEAL**

1. Hemorragia intracraneal en función del sexo

La incidencia acumulada de hemorragia intracraneal en función del sexo para cada uno de los tipos de ACO no tuvo diferencias estadísticamente significativas.

Tabla 40. Incidencia Acumulada (IA) de Hemorragia intracraneal en función del sexo.

Hemorragia intracraneal	IA AVK (%)	IA ACOD (%)	IA TOTAL (%)
Mujer	2/1.544 (0,1)	0/542 (0)	2/2.086 (0,1)
Hombre	4/1.585 (0,3)	3/475 (0,6)	7/2.060 (0,3)

2. Hemorragia intracraneal en función de la edad

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los distintos grupos de edad y la aparición de hemorragia intracraneal.

Tabla 41. Incidencia Acumulada (IA) de Hemorragia intracraneal en función de la edad.

Hemorragia intracraneal	IA AVK (%)	IA ACOD (%)	IA TOTAL (%)
≤65 años	0/542 (0)	0/153 (0)	0/695 (0)
66-80 años	2/1.310 (0,2)	1/466 (0,2)	3/1.776 (0,2)
>80 años	4/1.277 (0,3)	2/398 (0,5)	6/1.675 (0,4)

3. Hemorragia intracraneal en función del tratamiento concomitante

Al analizar la aparición de hemorragia intracraneal en función del tratamiento concomitante con fármacos que potencian el efecto anticoagulante, tampoco se apreciaron diferencias entre ambos grupos de tratamiento.

Tabla 42. Incidencia Acumulada (IA) de Hemorragia intracraneal en función del tratamiento concomitante.

Hemorragia intracraneal	IA AVK (%)	IA ACOD (%)	IA TOTAL (%)
Sin fármacos que aumentan el efecto de los ACO	0/631 (0)	0/352 (0)	0/983 (0)
Con fármacos que aumentan el efecto de los ACO	6/2.498 (0,2)	3/665 (0,5)	9/3.163 (0,3)

- **HEMORRAGIA GASTROINTESTINAL**

1. **Hemorragia gastrointestinal en función del sexo**

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas de hemorragia gastrointestinal en función del sexo.

Tabla 43. Incidencia Acumulada (IA) de Hemorragia gastrointestinal en función del sexo.

Hemorragia gastrointestinal	IA AVK (%)	IA ACOD (%)	IA TOTAL (%)
Mujer	15/1.544 (1,0)	11/542 (2,0)	26/2.086 (1,2)
Hombre	13/1.585 (0,8)	4/475 (0,8)	17/2.060 (0,8)

2. **Hemorragia gastrointestinal en función de la edad**

En cuanto a la hemorragia gastrointestinal, encontramos una proporción superior de aparición de dicho evento en los pacientes mayores de 80 años en tratamiento con ACOD.

Tabla 44. Incidencia Acumulada (IA) de Hemorragia gastrointestinal en función de la edad.

Hemorragia gastrointestinal	IA AVK (%)	IA ACOD (%)	IA TOTAL (%)
≤65 años	8/542 (1,5)	1/153 (0,7)	9/695 (1,3)
66-80 años	12/1.310 (0,9)	7/466 (1,5)	19/1.776 (1,1)
>80 años	8/1.277 (0,6)	7/398 (1,8)*	15/1.675 (0,9)

*p≤0,05

3. Hemorragia gastrointestinal en función del tratamiento concomitante

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes anticoagulados con AVK frente a los anticoagulados con ACOD y la aparición de hemorragia gastrointestinal en función del tratamiento concomitante que potencia el efecto anticoagulante.

Tabla 45. Incidencia Acumulada (IA) de Hemorragia gastrointestinal en función del tratamiento concomitante.

Hemorragia gastrointestinal	IA AVK (%)	IA ACOD (%)	IA TOTAL (%)
Sin fármacos que aumentan el efecto de los ACO	5/631 (0,8)	5/352 (1,4)	10/983 (1)
Con fármacos que aumentan el efecto de los ACO	23/2.498 (0,9)	10/665 (1,5)	33/3.163 (1)

4.2.5.2. Factores asociados a la aparición de eventos hemorrágicos

Para analizar la relación de la variable dependiente de seguridad, *hemorragia mayor*, con cada una de las variables independientes, se empleó un análisis de Regresión Logística Simple (univariante), en el que se introdujo cada vez en el modelo cada variable independiente o “covariable”.

En la tabla 46 cabe destacar que estar en tratamiento con ACOD se asoció a un mayor número de hemorragia mayor, siendo ésta estadísticamente significativa

(OR=1,78; IC95% 1,07-2,95). En cuanto a los distintos tipos de fármacos, se encontraron como factores de riesgo asociado a la aparición de hemorragia mayor, estar anticoagulado con dabigatran o apixaban. Los pacientes tratados con dabigatran tuvieron 3,59 veces más riesgo de presentar una hemorragia mayor que los tratados con acenocumarol (IC95% 1,80-7,17), y los pacientes en tratamiento con apixaban tuvieron 2,73 veces más riesgo que aquellos tratados con acenocumarol (IC95%1,34-5,59). En cambio, con rivaroxaban se apreció un menor riesgo de sangrado pero no fue estadísticamente significativo. En el resto de variables independientes no se encontró ninguna asociación.

Tabla 46. Análisis de regresión logística univariante de factores asociados a la aparición de HEMORRAGIA MAYOR.

Variables	Odds Ratio	IC 95%	Sig
Edad			
≤ 65 años	Ref.		
66 -80 años	0,78	0,40-1,53	0,467
> 80 años	0,86	0,44-1,68	0,657
Sexo			
Hombre	Ref.		
Mujer	0,82	0,50-1,34	0,427
Tipo de anticoagulante			
AVK	Ref.		
ACOD	1,78	1,07-2,95	0,026
Anticoagulante oral			
Acenocumarol	Ref.		
Warfarina	1,99	0,92-4,34	0,083
Dabigatran	3,59	1,80-7,17	0,000
Rivaroxaban	0,60	0,18-1,95	0,394
Apixaban	2,73	1,34-5,59	0,006
Edoxaban	-	-	-
Tratamiento concomitante que aumenta el efecto anticoagulante			
No	Ref.		
Sí	1,16	0,63-2,09	0,631

En la siguiente tabla (tabla 47), se muestra la regresión logística univariante comparando los fármacos entre sí, para ver si hubo algún fármaco asociado a mayor riesgo de hemorragia mayor comparándose uno a uno.

En primer lugar, al comparar cada uno de los anticoagulantes orales con acenocumarol, se encontró que los pacientes tratados con dabigatran tuvieron 1,9 veces más riesgo de sufrir una hemorragia mayor que aquellos tratados con acenocumarol (IC95%:1,3-2,7); y los tratados con apixaban 1,3 veces más riesgo comparados con acenocumarol (IC95%: 1,1-1,5).

Al comparar los ACOD entre sí, se encontró que los pacientes tratados con rivaroxaban, comparados con los anticoagulados con dabigatran, tuvieron un riesgo menor de padecer hemorragia, siendo un factor protector (OR=0,2; IC95%:0,5-0,6), y aquellos tratados con apixaban, tuvieron 4,5 veces más riesgo de sufrir una hemorragia mayor que aquellos tratados con rivaroxaban (IC 95% 1,2-16,7). En el resto no se encontraron diferencias estadísticamente significativas.

Tabla 47. Análisis de regresión logística para comparar incidencia de hemorragia mayor entre cada anticoagulante.

HEMORRAGIA MAYOR ODDS RATIO (IC 95%)	Acenocumarol	Warfarina	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
Acenocumarol (Ref)	-	2,0 (0,9-4,6)	1,9* (1,3-2,7)	0,8 (0,6-1,3)	1,3* (1,1-1,5)	-
Warfarina (Ref)	-	-	1,8 (0,7-4,5)	0,5 (0,3-1,1)	1,1 (0,8-1,5)	-
Dabigatran (Ref)	-	-	-	0,2* (0,5-0,6)	0,9 (0,6-1,4)	-
Rivaroxaban (Ref)	-	-	-	-	4,5* (1,2-16,7)	-
Apixaban (Ref)	-	-	-	-	-	-
Edoxaban (Ref)	-	-	-	-	-	-

Al encontrar varias asociaciones entre los distintos fármacos y la presencia de hemorragia mayor, se realizó el mismo análisis pero utilizando como variable principal las subcategorías: hemorragia intracraneal y hemorragia gastrointestinal, para establecer si en este subtipo de hemorragia encontramos diferencias entre los diferentes anticoagulantes orales.

En la hemorragia intracraneal, no se encontraron diferencias entre los distintos tipos de anticoagulantes y una mayor aparición de ésta (tabla 48).

Tabla 48. Análisis de regresión logística para comparar incidencia de hemorragia intracraneal (HIC) entre cada anticoagulante.

HEMORRAGIA INTRACRANEAL ODDS RATIO (IC 95%)	Acenocumarol	Warfarina	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
Acenocumarol (Ref)	-	1,7 (0,2-14,4)	1,5 (0,5-4,3)	1,1 (0,5-2,3)	1,2 (0,7-1,9)	-
Warfarina (Ref)	-	-	1,3 (0,1-20,6)	0,9 (0,2-3,6)	1,0 (0,4-2,6)	-
Dabigatran (Ref)	-	-	-	0,6 (0,0-10,1)	0,9 (0,2-3,7)	-
Rivaroxaban (Ref)	-	-	-	-	1,3 (0,0-21,5)	-
Apixaban (Ref)	-	-	-	-	-	-
Edoxaban (Ref)	-	-	-	-	-	-

En lo que se refiere a hemorragia gastrointestinal (tabla 49), encontramos diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes anticoagulados con warfarina, que tuvieron 2,8 veces más riesgo de tener HGI que aquellos anticoagulados con acenocumarol, así como los pacientes tratados con dabigatran, que tuvieron 2 veces más riesgo que los anticoagulados con acenocumarol. Entre los diferentes ACOD solo

se encontró una asociación protectora, es decir, de menor riesgo de tener HGI en los pacientes anticoagulados con rivaroxaban frente a aquellos anticoagulados con dabigatran.

Tabla 49. Análisis de regresión logística para comparar incidencia de hemorragia gastrointestinal (HGI) entre cada anticoagulante.

HEMORRAGIA GASTROINTESTINAL		Acenocumarol	Warfarina	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
ODDS RATIO (IC 95%)							
Acenocumarol (Ref)			2,8* (1,2-6,7)	2,0* (1,4-3,1)	0,8 (0,5-1,4)	1,2 (0,9-1,6)	-
Warfarina (Ref)	-			1,4 (0,5-4,1)	0,5 (0,2-1,1)	0,9 (0,6-1,4)	-
Dabigatran (Ref)	-	-			0,2* (0,0-0,7)	0,7 (0,4-1,3)	-
Rivaroxaban (Ref)	-	-	-			3,4 (0,6-17,6)	-
Apixaban (Ref)	-	-	-	-			-
Edoxaban (Ref)	-	-	-	-	-		

4.2.6. EVOLUCIÓN DE LOS PACIENTES CON EVENTOS ISQUÉMICOS O HEMORRÁGICOS Y VARIABLES RELACIONADAS CON LA ACTIVIDAD ASISTENCIAL

Durante el año 2017, de los 4.146 anticoagulados, 228 pacientes presentaron algún tipo de evento, tanto isquémico como hemorrágico. Se encontraron 43 pacientes que presentaron evento isquémico y 185 pacientes que presentaron evento hemorrágico.

4.2.6.1. Descripción de la actividad asistencial y evolución de los pacientes con eventos isquémicos

De los 4.146 pacientes anticoagulados durante el año 2017 en el Área VII del Servicio Murciano de Salud, 43 de ellos sufrieron algún evento isquémico.

De esos 43 pacientes, se analizaron las variables relacionadas con el proceso hospitalario. De ellos, 8 pacientes fueron ingresados directamente en la Sección de Neurología por la activación del código ictus extrahospitalario, y 35 acudieron al Servicio de Urgencias. En la tabla 50 se muestran las diferencias entre ambos grupos de tratamiento (paciente anticoagulados con AVK frente a los anticoagulados con ACOD). Lo más destacable es que la mayor parte de los pacientes que acudieron a Urgencias, lo hicieron por decisión propia (46,7% de los anticoagulados con AVK y el 40% de los anticoagulados con ACOD).

En cuanto a la clasificación según el nivel de triaje, los pacientes se agruparon en los que fueron clasificados como: atención inmediata (rojo) y muy urgente (naranja); y en urgente (amarillo), normal (verde) y no urgente (azul). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes tratados con AVK y los tratados con ACOD.

Finalmente, acabaron hospitalizando el 50% de los pacientes anticoagulados con AVK y el 40% de los tratados con ACOD, tras acudir a Urgencias por algún tipo de evento isquémico.

En ninguna de las variables estudiadas se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes anticoagulados con AVK y aquellos anticoagulados con ACOD.

Tabla 50. Variables relacionadas con la actividad asistencial y la evolución de los pacientes con evento isquémico.

	AVK (n=34)	ACOD (n=9)	TOTAL (n=43)
Ictus/Embolia sistémica [n (%)]	28 (82,4)	8 (88,9)	36 (83,7)
Ictus	13 (38,2)	6 (66,7)	19 (44,2)
Embolia sistémica	15 (44,1)	2 (22,2)	17 (39,5)
IAM	10 (29,4)	1 (11,1)	11 (25,6)
Pacientes ingresados en Neurología	4 (11,7)	4 (44,4)	8 (18,6)
Estancia en días [Media (DE)]	16,5 (DE:23)	10,5 (DE:5,8)	13,5 (DE:15,8)
Pacientes ingresados en Urgencias [n (%)]	30 (88,3)	5 (55,6)	35 (81,4)
Procedencia del ingreso [n (%)]			
Atención primaria	6 (20)	1 (20)	7 (20)
Consultas externas del hospital	1 (3,3)	0 (0)	1 (2,9)
Decisión propia	14 (46,7)	2 (40)	16 (45,7)
Emergencias 061	6 (20)	1 (20)	7 (20)
Otros servicios de emergencias	3 (10)	1 (20)	4 (11,4)
Nivel de triaje^ [n(%)]			
1 Atención inmediata (Rojo)	4 (13,3)	2 (40)	6 (17,1)
2 Muy urgente (Naranja)			
3 Urgente (Amarillo)			
4 Normal (Verde)	26 (86,7)	3 (60)	29 (82,9)
5 No Urgente (Azul)			
Estancia del paciente en Urgencias [n(%)]			
<12h	24 (80)	5 (100)	29 (82,9)
12 h o más	6 (20)	0 (0)	6 (17,1)
Destino [n(%)]			
Hospitalización	15 (50)	2 (40)	17 (48,6)
Domicilio	15 (50)	3 (60)	18 (51,4)

*p≤0,05, ^Triaje Sistema Manchester (MST)

4.2.6.2. Descripción de la actividad asistencial y evolución de los pacientes con eventos hemorrágicos

Entre los 4.146 pacientes anticoagulados durante el año 2017 en el Área VII del Servicio Murciano de Salud, 185 de ellos sufrieron algún evento hemorrágico durante ese año.

De estos 185 pacientes, se analizaron las variables relacionadas con el proceso hospitalario. En la tabla 51 se muestran las diferencias entre ambos grupos de tratamiento (paciente anticoagulados con AVK frente a los anticoagulados con ACOD), siendo lo más destacable la diferencia en la incidencia de hemorragia mayor, superior en el grupo de los ACOD (el 48% de los anticoagulados con ACOD tuvo hemorragia mayor, comparado con el 31,1% de los tratados con AVK), con significación estadística. También se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la hemorragia menor, produciéndose mayor número de éstas en el grupo tratado con AVK (68,9%), frente al 52% de los anticoagulados con ACOD.

En cuanto a la procedencia de los pacientes, en ambos grupos de tratamiento fue principalmente por decisión propia (67,4% en el grupo de AVK frente a 64% en el grupo de ACOD).

Cabe destacar también que la mayoría de los pacientes en ambos grupos fueron clasificados mediante el sistema de triaje como nivel 3 (urgente), 4 (normal) o 5 (no urgente, en un 97,8% en el caso de los pacientes anticoagulados con AVK y en un 98% en los tratados con ACOD. No se encontraron diferencias entre ambos tipos de tratamiento anticoagulante.

La estancia en el servicio de Urgencias fue inferior a 12 horas en la mayoría de los pacientes en ambos grupos de tratamiento, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas.

Sí se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el destino de los pacientes. En el grupo de los ACOD, el porcentaje de hospitalización fue superior (34% frente al 17,8% de los AVK), siendo esta diferencia estadísticamente significativa. Lo mismo ocurre con el destino a domicilio, esta vez a favor de los pacientes tratados con AVK, en los que el 82,2% fueron dados de alta a domicilio desde el mismo Servicio de Urgencias, frente al 66% de los tratados con ACOD, siendo también esta diferencia estadísticamente significativa.

Tabla 51. Variables relacionadas con la actividad asistencial y la evolución de los pacientes con evento hemorrágico.

	AVK (n=135)	ACOD (n=50)	TOTAL (n=185)
Hemorragia mayor [n (%)]	42 (31,1)	24 (48)*	66 (35,7)
HIC	6 (4,4)	3 (6)	9 (4,9)
HGI	28 (20,7)	15 (30)	43 (23,2)
Otra hem.mayor	8 (5,9)	6 (12)	14 (7,6)
Hemorragia menor	93 (68,9)*	26 (52)	119 (64,3)
Procedencia del ingreso [n (%)]			
Atención primaria	23 (17)	7 (14)	30 (16,2)
Consultas externas del hospital	2 (1,5)	1 (2)	3 (1,6)
Decisión propia	91 (67,4)	32 (64)	123 (66,5)
Emergencias 061	8 (5,9)	7 (14)	15 (8,1)
Otros servicios de emergencias	11 (8,1)	2 (4)	13 (7)
Traslado desde otro hospital	0 (0)	1 (1)	1 (0,5)
Nivel de triaje^ [n(%)]			
1 Atención inmediata (Rojo)	3 (2,2)	1 (2)	4 (2,2)
2 Muy urgente (Naranja)			
3 Urgente (Amarillo)			
4 Normal (Verde)	132 (97,8)	49 (98)	181 (97,8)
5 No urgente (Azul)			
Estancia del paciente en Urgencias [n(%)]			
<12h	114 (84,4)	38 (76)	152 (82,2)
12 h o más	21 (15,6)	12 (24)	33 (17,8)
Destino [n(%)]			
Hospitalización/Traslado otro hospital	24 (17,8)	17 (34)*	41 (22,2)
Domicilio	111 (82,2)*	33 (66)	144 (77,8)

*p≤0,05, HIC: hemorragia intracraneal; HGI: hemorragia gastrointestinal; ^Triage Sistema Manchester (MST)

5. Discusión

5. DISCUSIÓN

Como se ha comentado en la introducción, la anticoagulación es una indicación frecuente en la práctica clínica en la que hasta hace poco tiempo solo disponíamos de los AVK para su tratamiento por vía oral. La comercialización de los anticoagulantes orales de acción directa (ACOD), amplió el arsenal terapéutico, demostrando al menos ser tan eficaces como los AVK en la prevención del ictus en pacientes con fibrilación auricular no valvular (FANV), principal indicación de la anticoagulación en la actualidad⁽¹²⁾. La expectativa más importante con respecto a estos fármacos era en principio un mejor perfil de seguridad, una probabilidad de interacciones menor, y un margen terapéutico amplio siendo innecesaria su monitorización⁽⁷⁻¹⁰⁾. Tras algunos años ya en el mercado consideramos conveniente evaluar si estas expectativas se ajustaban a la realidad.

En primer lugar, nuestro objetivo fue conocer cómo ha ido evolucionando el perfil de consumo de anticoagulantes orales en nuestra área de salud desde la comercialización y aprobación de los anticoagulantes orales de acción directa. Secundariamente hemos querido comprobar el impacto que ha tenido en el coste de la anticoagulación, que se presentaba como la principal amenaza. Los estudios de consumo de fármacos por DHD, como el nuestro, son la metodología más objetiva de la que disponemos para poder realizar comparaciones.

Sin embargo, la finalidad última de este estudio ha sido comprobar si la anticoagulación con las nuevas moléculas está resultando igual de eficaz y segura, al menos, que con los anticoagulantes clásicos, una vez son utilizados en la vida real, fuera de las estrictas condiciones de los ensayos clínicos y con los condicionantes de nuestro medio. Van desarrollándose estudios en vida real con los mismos objetivos que el nuestro, sin embargo, cada entorno sanitario tiene sus características, específicas tanto por la infraestructura de que disponen, por el tipo de paciente, las condiciones de

prescripción impuestas por los gestores e incluso por los hábitos de prescripción más implantados. Por estos motivos consideramos importante evidenciar los resultados en cada zona, más en una medicación que, aunque salva muchas vidas, comporta una importante iatrogenia.

5.1. EVOLUCIÓN DEL PERFIL DE UTILIZACIÓN DE ANTICOAGULANTES ORALES

Tal y como se esperaba, el perfil de utilización de anticoagulantes orales, hasta hace unos años protagonizado prácticamente en exclusiva por el acenocumarol, ha ido modificándose con la incorporación progresiva de los anticoagulantes de acción directa en nuestra área, desplazándose de forma gradual hacia este grupo.

De nuestros resultados llama la atención el aumento general de la población anticoagulada, que ha pasado del 1,56% en 2011 al 2,06% en 2017, con un incremento en el consumo de todos los fármacos, excepto en el acenocumarol que se ha visto reducido. El rivaroxaban fue el ACOD que mayor incremento de consumo ha experimentado. En cuanto al porcentaje de utilización agrupado por tipo de ACO, encontramos al inicio del estudio que el 99,3% de anticoagulantes utilizados fueron AVK, mientras que en el último año del mismo, 2017, este porcentaje fue del 63,2%, lejos del objetivo de gestión propuesto ese año en el Servicio de Salud (>80%) y que fue reducido en los posteriores.

El observatorio de uso de medicamentos de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS), publicó un estudio similar al nuestro, en el que se midió la utilización de medicamentos antiagregantes y anticoagulantes a nivel nacional también durante 7 años y utilizando la misma unidad de medida (DHD consumidas)⁽¹³⁵⁾. En dicho estudio, se observa un consumo en DHD de acenocumarol ligeramente superior al nuestro. Sin embargo, la warfarina, en nuestra área ha

experimentado un aumento en el consumo superior a la media nacional (1 DHD frente a 0,478 DHD a nivel nacional en el último año), lo que supone prácticamente el doble.

Coincidimos sin embargo en gran medida en los datos de consumo de los ACOD a nivel nacional. Tanto dabigatran, con un aumento de la utilización muy similar, como rivaroxaban con un nivel parecido de consumo al final del estudio. En cuanto a apixaban, aunque en los dos casos el consumo fue aumentando progresivamente, a nivel nacional fue ligeramente superior. Finalmente, para edoxaban, comercializado en último lugar, en 2016 el consumo fue mínimo en ambos estudios, mientras que en el último año, 2017, encontramos un consumo nacional algo mayor que el nuestro (0,23 DHD frente a 0,11 en nuestra área de salud).

Desde el punto de vista de “tipo de anticoagulante” encontramos que en nuestro estudio el consumo de AVK al final del estudio de 5,76 DHD, mientras que a nivel nacional fue superior en términos absolutos, 6,89 DHD. El consumo de ACOD también aumentó considerablemente en nuestra área (3,35 DHD al final del estudio), pero esta vez por debajo del incremento experimentado a nivel nacional (4,33 DHD en 2017).

Atribuimos esas diferencias, entre otras cosas a que, aunque la administración central tiene la competencia para incluir un medicamento en la Cartera de Servicios del Sistema Nacional de Salud (SNS) y fijar su precio, son las comunidades autónomas las que gestionan y finalmente financian el acceso a esos medicamentos, por lo que hay mucha variabilidad en las condiciones de acceso⁽⁶⁰⁾. Conocer el perfil diferente de utilización de anticoagulantes en los distintos entornos sanitarios es de importancia capital para poder hacer una interpretación certera de los datos de seguridad y eficacia de la anticoagulación. Si existen diferencias intrínsecas entre los diferentes anticoagulantes, o bien en el correcto manejo de los mismos, esto puede influir de manera relevante en una mayor o menor incidencia de eventos hemorrágicos o isquémicos. En nuestra área la penetración de los nuevos ACOD ha sido menor que la

media nacional, manteniéndose la anticoagulación con AVK a costa del aumento de warfarina a pesar de la disminución de uso de acenocumarol.

5.2. EVOLUCIÓN DEL GASTO FARMACÉUTICO EN ANTICOAGULACIÓN ORAL

A la vez que ha ido modificándose el perfil de consumo de ACO hacia un aumento del consumo de ACOD en detrimento de los AVK, se ha observado un aumento muy superior en el gasto farmacéutico, superando ya en el segundo año de estudio, al gasto en receta de los AVK. Durante el periodo de estudio podemos observar que el gasto global en ACOD fue de 2.888.423 euros, mientras que en AVK fue de tan solo 429.989 euros.

Es interesante también observar que el mayor incremento anual del gasto farmacéutico en ACOD, del 198,9%, fue al comparar el año 2013 con el 2012. Este incremento tan notable puede estar debido a que en julio de 2012 fue cuando se aprobó la indicación para prevención de ictus en FANV para rivaroxaban, el ACOD más consumido de nuestro estudio. Tras esto, los incrementos interanuales de gasto en ACOD se han ido manteniendo positivos, pero con unos valores más estables, en torno al 20-30%.

Sin embargo, es importante tener en cuenta que el gasto expresado es exclusivamente de dispensación por receta, por lo que el coste de monitorización de los pacientes en tratamiento con AVK, por ejemplo, no está incluido. Éste es un factor muy importante a considerar, ya que supone un coste sanitario añadido que haría que la diferencia entre ambos grupos de tratamiento fuese inferior. Hay estudios que estiman este gasto de monitorización del INR en torno a 320 euros por paciente al año⁽¹³⁶⁾, teniendo en cuenta el gasto tanto de material como de personal sanitario. Además, existen estudios que han justificado el coste-efectividad del uso de ACOD en calidad de vida ganada^(118,119).

Por tanto, aunque nuestro estudio nos permite poner de manifiesto el impacto económico que supone el diferente consumo de fármacos, sería necesario un estudio farmacoeconómico completo en el que se tuvieran en cuenta los costes indirectos, como el de monitorización, pero teniendo en cuenta también los costes de hospitalización y/o atención sanitaria por evento adverso relacionado así como relativizarlo por año de vida ganado ajustado a calidad (AVAC). Estudios como el nuestro suponen el primer paso para poder realizar posteriores estudios coste-efectividad rigurosos.

5.3. POBLACIÓN DE ESTUDIO

La media de edad de los pacientes anticoagulados en nuestro estudio durante el año 2017 fue elevada (75,6 años), sin diferencias significativas entre el grupo tratado con AVK (75,5 años) y el tratado con ACOD (76 años). El 40% de la población estudiada tenía más de 80 años. Esta elevada media de edad de nuestra población va acorde a los estudios epidemiológicos de la FA, en los que la prevalencia de dicha patología es mayor conforme la edad aumenta^(16,22). También estudios de prevalencia de FA realizados en España, como el estudio OFRECE⁽²³⁾, demuestran que la edad avanzada es un factor que determina la aparición de la patología.

La edad elevada va en línea también con los estudios de evaluación de eficacia y seguridad de los anticoagulantes orales, tanto en los cuatro ensayos clínicos pivotaes de los ACOD⁽⁷⁻¹⁰⁾, en los que los pacientes presentaron una media de edad similar a la encontrada en nuestro estudio; como en los estudios observacionales retrospectivos realizados en vida real. En estos últimos, encontramos en el estudio de Laliberté et al⁽⁹⁶⁾ una edad media de 73 años, y en el estudio RELIEF⁽⁹⁷⁾, de 74 años, tanto en el grupo de rivaroxaban como en el de warfarina. En otros estudios^(98,100,101,106) también se encontraron medias de edad similares al nuestro. Incluso algunos estudios se dirigen exclusivamente a pacientes de edad avanzada, siendo ésta un criterio de inclusión^(95,103).

En cuanto al género de los pacientes incluidos en nuestro trabajo, la mitad de ellos fueron mujeres. El género femenino predomina en nuestro estudio en la franja de edad por encima de 80 años, siendo superior el masculino en los menores de 80. Esto puede estar debido a que, entre los criterios para iniciar la anticoagulación tras el diagnóstico de FA de la escala CHA₂DS₂-VASc⁽⁴¹⁾, el sexo femenino cuenta 1 punto más en la escala, que junto con la edad superior a 65 años, que suma otro punto, o la edad superior a 75 años, que añadiría 2 puntos, facilitaría alcanzar las condiciones para la indicación de la anticoagulación. La consideración de mayor riesgo para el género femenino proviene de estudios en los que se ha observado mayor mortalidad por cualquier causa y aparición de ictus en mujeres con FA comparado con los hombres⁽²¹⁾.

Tal como se ha señalado en la introducción, los pacientes del área de salud estudiada en el presente trabajo, presentan un grado de complejidad similar al de la región. La distribución de los grupos de morbilidad ajustados (GMA) en el área VII de salud son similares comparados con la región de Murcia⁽¹²⁵⁾, así como la prevalencia de factores predisponentes a padecer una FA, como la presencia de hipertensión arterial⁽¹¹⁾, insuficiencia cardiaca⁽³²⁾ y diabetes mellitus⁽¹⁹⁾ (3.1. Material y métodos). Este aspecto es importante porque nos permitirá, con la prudencia debida, extender nuestros resultados a los del resto de la población de la región.

5.4. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS POTENCIALES EN LA POBLACIÓN ANTICOAGULADA

La prevalencia de interacciones medicamentosas que afectan a los anticoagulantes orales se debió mayoritariamente a la presencia de fármacos que potencian el efecto anticoagulante, y en consecuencia, aumentan el riesgo de sangrados. Se presentaron en el 76,3% de los pacientes del estudio, con una media de 1,46 (DE:1,17) medicamentos por paciente. Entre los medicamentos que interaccionan se tuvieron en cuenta tanto interacciones farmacodinámicas, siendo las principales los antiagregantes y los AINE; como las farmacocinéticas. Por el contrario, las interacciones con fármacos que disminuyen el efecto anticoagulante son en nuestra área irrelevantes. Sólo estuvieron presentes en el 0,5% de los pacientes anticoagulados, ya que estos fármacos no se utilizan prácticamente en la actualidad, estando presentes en un número muy bajo de pacientes.

5.4.1. Interacciones en los pacientes tratados con AVK

Cabe destacar de nuestro estudio, que el 79,8% de los pacientes anticoagulados con AVK presentaron al menos una interacción con fármacos que potencian el efecto anticoagulante, debido mayoritariamente al mayor número de interacciones farmacocinéticas encontradas en este grupo de población (el 70,5% de pacientes en tratamiento con AVK presentaron al menos una interacción farmacocinética). Esta elevada proporción encontrada era la esperada, ya que una de las grandes limitaciones para el manejo de los AVK es precisamente que presentan un elevado número de interacciones medicamentosas^(137,138). En un estudio realizado en España en el que se analizó la calidad de la anticoagulación de los pacientes tratados con AVK⁽¹²¹⁾, se observó que de los 1.056 pacientes incluidos, el 14,6% estaban también en tratamiento con antiagregante, siendo este porcentaje ligeramente superior en nuestro estudio (23%). En cuanto a la toma concomitante de AINE, el 11,1% de los pacientes del estudio

presentaron dicha interacción, siendo muy similar en el nuestro (12,2%). Fue ligeramente superior el porcentaje de pacientes en tratamiento concomitante con estatinas (57,3%), frente al 43,2% en nuestro estudio. Estos datos ponen de manifiesto la elevada prevalencia de IMP en los pacientes anticoagulados con AVK y la necesidad del correcto manejo mediante la monitorización del INR.

5.4.2. Interacciones en los pacientes tratados con ACOD

Entre los pacientes tratados con ACOD, se encontró que un 65,4% de ellos presentaron interacciones medicamentosas que potencian el efecto anticoagulante.

Esta vez, en cambio, se debieron en su mayor parte a interacciones farmacodinámicas (51,5%), siendo el principal grupo terapéutico con interacción los antiagregantes (27,3%), seguido de los ISRS (21,7%), y tras ellos, los AINE (14,8%).

En cuanto a los fármacos con interacciones farmacocinéticas que potencian el efecto anticoagulante, presentes en el 30,9%, encontramos en primer lugar a la amiodarona (17,2%), seguida del diltiazem (9,7%), y en menor número de pacientes, dronedarona (3,7%) y verapamilo (1,3%). Comparando nuestros resultados con otros estudios, como el de Chang et al⁽¹³⁹⁾, encontramos que la interacción con diltiazem estuvo presente en el 22,7% de los pacientes, mientras que en nuestro estudio la proporción fue menor, y la interacción con amiodarona en el 21,1%, siendo este último más similar a nuestros resultados. Al igual que en nuestro estudio, las interacciones con ACOD seleccionadas fueron: inhibidores de la glicoproteína-P y CYP3A4, del como amiodarona, dronedarona, verapamilo, diltiazem, amiodarona, ciclosporina, antifúngicos azólicos, claritromicina y eritromicina. También se tuvieron en cuenta estas interacciones en el estudio de Piccini et al⁽¹⁴⁰⁾.

5.4.3. Prevalencia comparada

Tal y como era de esperar, encontramos una mayor proporción de interacciones con fármacos que potencian el efecto anticoagulante en el grupo de pacientes tratados con AVK, un 79,8%, frente al 65,4% de aquellos tratados con ACOD, siendo esta diferencia estadísticamente significativa. Esto es debido al mayor número de interacciones que presentan los AVK en comparación con los ACOD.

Sin embargo, al agrupar dichas interacciones por su mecanismo de acción, en interacciones farmacodinámicas e interacciones farmacocinéticas, encontramos una prevalencia significativamente superior de las farmacodinámicas en el grupo de pacientes tratados con ACOD (51,5%), frente a un 44,5% en aquellos pacientes anticoagulados con AVK. En concreto, interacciones con antiagregantes, AINE y los ISRS hubo una proporción significativamente mayor en los pacientes anticoagulados con ACOD. Una revisión reciente publicada en la revista *Blood*⁽¹⁴¹⁾ concluye, como en nuestro estudio, que los agentes antiagregantes, los AINE y los ISRS, pueden aumentar el riesgo de sangrado cuando se combinan con cualquier anticoagulante, por lo que el tratamiento concomitante debe ser evaluado de forma rutinaria.

Por tanto, nuestro estudio refleja que las interacciones con los ACOD, aunque menos frecuentes que con los AVK, también deben ser tenidas en cuenta. Además, el hecho de que se traten mayoritariamente de interacciones farmacodinámicas hace más relevante el riesgo, ya que en las farmacocinéticas siempre se puede realizar un ajuste de dosis cuando el tratamiento concomitante es inevitable. Es posible que una excesiva confianza en la seguridad de los ACOD, así como la asociación intencionada con fines terapéuticos haya aumentado la frecuencia de este tipo de interacción. Más adelante comprobaremos si de manera general esto se ve reflejado en un mayor riesgo de sangrado para los pacientes.

5.4.4. Factores asociados a presentar interacciones medicamentosas

En el análisis regresión logística realizado se encontró claramente que estar anticoagulado con AVK es el factor de riesgo más importante para presentar interacciones medicamentosas que potencian el efecto anticoagulante, ya que se asoció con tener 2,16 veces más riesgo de presentar este tipo de interacciones (IC 95%: 1,85-2,53), en comparación con estar anticoagulado con ACOD. Este resultado corrobora la evidencia ya disponible^(137,138) y es acorde con la expectativa que se generó con la aparición de los ACOD en el mercado de los que se esperaba poder realizar un manejo más sencillo de la anticoagulación, siendo este uno de los aspectos más importantes.

Por otra parte, también encontramos asociación con estar en los dos tramos superiores de edad (>65 años) y también a ser mujer, siendo esto atribuible a un mayor número de mujeres en dichos tramos de edad. Estos resultados van en línea con lo descrito en la bibliografía, ya que está demostrado que los pacientes con mayor edad son pacientes pluripatológicos y más polimedicados y además, por su variabilidad interindividual, fragilidad y reducción de la homeostasis, la utilización de medicamentos tiene más riesgo de producir daño, y por lo tanto, más visitas a urgencias⁽¹⁴²⁾.

En cuanto a la gravedad potencial de las interacciones encontradas, resalta el hecho de que la mayoría de las encontradas con AVK son clasificadas como graves (72%) con recomendación de evitar asociación siendo el resto moderadas debiendo vigilar al paciente que la presenta. Sin embargo para los ACOD se consideran solamente graves solamente el 27% de las interacciones encontradas siendo el resto moderada-leve. Una vez más, este hecho iría a reforzar la superior seguridad de los ACOD en cuanto a interacciones con respecto a los AVK, aunque desde nuestro punto de vista el menor conocimiento de las existentes pueda minimizar esta aparente ventaja.

5.5. EFICACIA DEL TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE

Evaluamos la eficacia de los anticoagulantes orales con la variable combinada *ictus/embolia sistémica*, ya que es la variable empleada en los ensayos clínicos pivotaes, así como en la mayor parte de los estudios en vida real encontrados. En nuestro estudio, no encontramos ninguna diferencia entre los AVK y los ACOD y la aparición de ictus/embolia sistémica. Cuando comparamos cada uno de los diferentes fármacos, tampoco encontramos ninguna diferencia entre ellos.

Sin embargo, en los 4 ensayos pivotaes, los ACOD redujeron significativamente el riesgo de ictus/embolia sistémica, comparados con warfarina. Asimismo, en la mayor parte de los estudios realizados en vida real, también se encontró una incidencia menor de ictus/embolia sistémica en los pacientes anticoagulados con ACOD comparados con warfarina^(95,97,98,106,107). Pero es destacable que también encontramos estudios en la línea nuestros resultados, en los que no hubo diferencias en la prevención de embolia sistémica⁽⁹⁶⁾. Por ejemplo en el estudio de Yao et al⁽¹⁰¹⁾, apixaban comparado con warfarina se asoció a un menor riesgo de ictus/embolia sistémica, pero con dabigatran y rivaroxaban no se encontraron diferencias comparados con warfarina. Sin embargo, en el estudio de Larsen et al⁽¹⁰²⁾ encontraron que rivaroxaban se asoció a menor riesgo de ictus/embolia sistémica, pero que tanto dabigatran como apixaban no tuvieron diferencias frente a warfarina.

La disparidad de resultados en los distintos estudios pueden deberse a limitaciones metodológicas importantes que no permiten extraer conclusiones claras. En nuestro estudio, por ejemplo, encontramos un número de eventos isquémicos muy bajo, lo que posiblemente no ha permitido poder tener una muestra suficiente para establecer asociaciones.

Sin embargo, la equivalencia en eficacia de los dos tipos de anticoagulantes en nuestra área proporciona un refuerzo real hacia la permanencia de las dos opciones

para el tratamiento y deja el protagonismo a la seguridad, muy relacionada con el conocimiento y correcto manejo de los fármacos.

5.6. SEGURIDAD DEL TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE

La seguridad de los anticoagulantes orales fue evaluada a través de la aparición de eventos hemorrágicos. La incidencia de éstos fue de 185 casos en los 4.146 pacientes anticoagulados, lo que representa el 4,5%. En un estudio realizado en un área de salud de Aragón⁽¹⁴³⁾, hallaron una incidencia de eventos hemorrágicos similar a la nuestra, 3,1%. Sin embargo en dicho estudio, no se realizó una clasificación de las hemorragias en función de su gravedad, definiendo hemorragia mayor como variable principal. En nuestro estudio, sí se definió *hemorragia mayor* como variable principal⁽¹²⁶⁾.

De nuestros 4.146 pacientes, encontramos 66 casos de hemorragia mayor (1,6%), que fue nuestra variable principal de seguridad. Entre los pacientes tratados con ACOD encontramos un porcentaje más elevado (2,5%) de aparición de *hemorragia mayor* comparado con aquellos tratados con AVK (1,3%), siendo estadísticamente significativo. Sin embargo, no encontramos diferencias al clasificar por hemorragia intracraneal o de hemorragia gastrointestinal entre ambos grupos. También es importante remarcar de nuestros resultados que al calcular las incidencias acumuladas de *hemorragia mayor* en función de la edad, encontramos que entre los pacientes mayores de 80 años tratados con ACOD hubo una mayor aparición de esta complicación comparados con los pacientes del mismo rango de edad tratados con AVK, siendo estadísticamente significativo. En cuanto a la incidencia acumulada de *hemorragia mayor* en función del tratamiento concomitante, también encontramos una mayor incidencia en los pacientes con fármacos que potencian el efecto anticoagulante tratados con ACOD frente a los mismos pero tratados con AVK, siendo esta diferencia estadísticamente significativa.

Al realizar el análisis de regresión logística, encontramos que estar anticoagulado con ACOD supuso tener 1,78 veces más riesgo de presentar una hemorragia mayor (IC 95% 1,07-2,95), frente a estar anticoagulado con AVK. Estos resultados sorprenden, ya que difieren de la mayoría de los resultados descritos tanto en los ensayos pivotaes como en los estudios retrospectivos de utilización de anticoagulantes en vida real. En la mayoría de ellos, la incidencia de *hemorragia mayor* fue inferior en los pacientes anticoagulados con ACOD⁽¹⁰⁷⁾.

5.6.1. Comparación en incidencia de hemorragias en función del fármaco anticoagulante frente a AVK

La comparación fármaco a fármaco también arroja en nuestro estudio resultados sorprendentes: considerando los diferentes tipos de hemorragia como variable dependiente, encontramos que concretamente, estar anticoagulado con dabigatran (OR=1,9; IC95% 1,3-2,7) y apixaban (OR=1,3; IC95% 1,1-1,5), supuso un riesgo mayor de tener una *hemorragia mayor*, en comparación con acenocumarol. Al avanzar en el análisis se discierne claramente que ese mayor riesgo no se debe a la incidencia de *hemorragia intracraneal* en la que no se encontraron diferencias; sino a la *hemorragia gastrointestinal*, en la que dabigatran (OR=2,0; IC95% 1,4-3,1) se asoció a una mayor incidencia comparado con acenocumarol. En cuanto al apixaban, en este caso, aunque mostró una tendencia a tener mayor hemorragia gastrointestinal que acenocumarol, no fue estadísticamente significativo. Sí que llama la atención que la warfarina presentó mayor riesgo de hemorragia gastrointestinal que acenocumarol (OR=2,8; IC95% 1,2-6,7).

En el caso de dabigatran, nuestros resultados son similares a los del ensayo pivotal, el RE-LY⁽⁷⁾, pero tan solo en el subgrupo de pacientes mayores de 75 años, en los que encontraron que el riesgo relativo de sufrir una *hemorragia mayor* fue superior

en los tratados con dabigatran frente a los anticoagulados con warfarina. No coincidimos con el análisis realizado en la población total, ya que no encontraron diferencias estadísticamente significativas de incidencia de hemorragia mayor. Puede deberse a que nuestra población fue de edad media elevada, que suele ser la media de edad del paciente anticoagulado en la práctica habitual, estando nuestros resultados más próximos a los obtenidos en el subgrupo de pacientes de más de 75 años en el ensayo clínico pivotal. Sin embargo, cuando nos comparamos con estudios de vida real, en la mayoría de ellos se obtuvieron resultados que difieren con los nuestros, ya que se encontraron tasas de *hemorragia mayor* inferiores en el grupo de dabigatran comparado frente a warfarina^(89,101,102,104,106). Estos resultados pueden estar debidos a la diferencia del AVK comparador, ya que en la literatura, el AVK mayoritario es la warfarina, mientras que en España, el más consumido es el acenocumarol, y es el que hemos empleado en nuestro estudio. Así, es importante destacar, que cuando realizamos el análisis comparando cada uno de los fármacos, al calcular la OR de dabigatran frente a warfarina, la tasa de *hemorragia mayor* ya no fue estadísticamente significativa.

Al analizar exclusivamente la *hemorragia gastrointestinal*, encontramos mayor riesgo de presentar HGI en los pacientes anticoagulados con dabigatran, que con AVK, dato con el que sí coincidimos con el ensayo pivotal y otros estudios en vida real⁽⁹⁵⁾. Sin embargo, nuevamente volvemos a discrepar con la mayoría en cuanto a la *hemorragia intracraneal*, para la que en el ensayo pivotal⁽⁷⁾ encontraron una incidencia significativamente inferior en el grupo de dabigatran, así como en otros estudios de vida real^(95,101), y en el metaanálisis realizado por Ntaios et al⁽¹⁰⁹⁾, mientras que en nuestros resultados no encontramos diferencias. Tan solo coincidimos en el estudio observacional retrospectivo realizado por Ellis et al⁽¹⁰⁰⁾ en el que se incluyeron 18.249 pacientes, tampoco encontraron diferencias entre dabigatran y warfarina e incidencia de HIC, al igual que en nuestro estudio.

El otro fármaco en el que nuestros resultados no son coincidentes con la literatura, como hemos dicho anteriormente, es el apixaban. En el ensayo pivotal ARISTOTLE⁽⁹⁾, se encontró una reducción de hemorragia mayor y de HIC en el grupo de apixaban frente a warfarina, mientras que no hubo diferencias entre ambos en HGI. En nuestro estudio, el apixaban se asoció a mayor riesgo de sangrado mayor (2,73 veces más riesgo), comparado con acenocumarol, atribuible a todas las categorías de hemorragia mayor, ya que no encontramos diferencias en cuanto a HIC ni HGI. Tampoco concuerdan nuestros resultados con los obtenidos en los estudios en vida real (98,101,102,104,106), en los que se encontraron menor incidencia de hemorragia mayor en el grupo tratado con apixaban. De nuestros resultados, este ha sido el más controvertido, ya todos los estudios encontrados van a favor del mejor perfil de seguridad del apixaban.

Para poder explicarlo, en primer lugar, tenemos que tener en cuenta que nuestro estudio es un estudio epidemiológico de análisis de bases de datos en el que no se han podido tener en cuenta exhaustivamente factores clínicos de los pacientes que puedan haber influido, aunque el análisis previo de la población no parece indicar que hubiera diferencias relevantes con el resto de la población anticoagulada (misma complejidad, misma frecuencia de factores de riesgo). Sí que es destacable que los pacientes tratados con apixaban presentaron una mayor proporción de edad superior a 80 años que el resto de ACOD (el 45% de los pacientes anticoagulados con apixaban tenían más de 80 años). Más importante creemos que pueden ser las diferencias en el manejo que se hace de los anticoagulantes, en relación, por ejemplo, con la asociación con fármacos que potencien el efecto. En el apartado anterior hemos puesto de manifiesto que las interacciones farmacodinámicas con fármacos que potencian el efecto anticoagulante son en nuestro medio significativamente superiores en los ACOD que en los AVK.

Conviene señalar, aunque con toda la cautela, el artículo publicado recientemente en el que se denuncia que el ensayo pivotal del apixaban, el ARISTOTLE,

incluyó datos falsos, y que eso también ha podido influir en los resultados de los metaanálisis posteriormente publicados⁽¹⁴⁴⁾, lo que ha generado una gran polémica. Independientemente de la veracidad de estos hechos, parece imprescindible realizar un análisis del manejo de este fármaco en nuestro medio para confirmar estos resultados y delimitar las causas.

En cuanto a rivaroxaban, en el ensayo pivotal, ROCKET-AF⁽⁸⁾, no se encontraron diferencias entre *hemorragia mayor* al compararlo con warfarina, no encontrándose tampoco en nuestro estudio. Al igual en el pivotal de dabigatran, se encontró menor incidencia de HIC, pero mayor de HGI. En nuestro estudio, sin embargo, en relación a la HIC no se encontraron diferencias estadísticamente significativas, y en lo relativo a la HGI tampoco. En los estudios en vida real, también como en nuestro estudio, rivaroxaban se ha asociado a tasas similares de *hemorragia mayor* frente a los AVK^(96,100,101,104), aunque en algunos estudios se ha asociado a mayor incidencia de *hemorragia mayor* que los AVK⁽¹⁰⁶⁾. Sin embargo, en nuestro estudio, parece tratarse del ACOD más seguro, ya que, aunque no fue estadísticamente significativo, obtuvimos una tendencia a presentar menor incidencia de hemorragia mayor y gastrointestinal.

Por último, el ensayo pivotal que le dio la indicación a edoxaban fue el ENGAGE AF-TIMI, en el que también se encontró una tasa de ictus/embolia sistémica más baja en el brazo del edoxaban comparado con warfarina, así como menor riesgo de sangrado. En nuestro estudio, no se encontraron diferencias entre edoxaban y AVK en la variable *ictus/embolia sistémica*. Sin embargo, no pudimos obtener resultados en cuanto a hemorragia mayor al compararlo con el resto de anticoagulantes debido al bajo número de pacientes tratados con dicho fármaco.

5.6.2. Comparación en incidencia de hemorragias entre los diferentes ACOD

En nuestros resultados, al comparar la OR entre los diferentes ACOD, sin tener en cuenta ningún otro factor, encontramos que, para la variable principal *hemorragia mayor*, los pacientes anticoagulados con apixaban presentaron 4,5 veces más riesgo comparados con rivaroxaban (IC95% 1,2-16,7). No hemos encontrado ningún estudio en el que se haya obtenido este resultado. Al contrario, el estudio ARISTOPHANES⁽¹⁰⁶⁾, que es el estudio en vida real con mayor número de pacientes realizado hasta ahora, encontraron que apixaban frente a rivaroxaban tuvo menos incidencia de hemorragias, al igual que en el estudio de Lip et al⁽¹⁰⁴⁾, y en el análisis de comparaciones indirectas publicado por Rasmussen et al⁽⁹²⁾. La falta de coincidencia nos lleva a considerar con prudencia nuestros resultados y a la necesidad de plantear un estudio específico para confirmarlos, aunque cabe desatacar, como se ha comentado anteriormente, que de los pacientes de nuestro estudio tratados con apixaban, el 45% tenía más de 80 años, mientras que los tratados con rivaroxaban, el 34,8%. Esta diferencia, así como otros factores clínicos de los que no dispusimos información, pueden en parte explicar nuestros resultados.

Algo similar ocurre con rivaroxaban, en nuestro estudio se asoció a un menor riesgo de *hemorragia mayor* comparado con dabigatran (OR=0,2; IC95% 0,5-0,6) mientras que en algunos estudios^(92,104) no encontraron diferencias entre ambos, y en el estudio ARISTOPHANES⁽¹⁰⁶⁾ asociaron dabigatran a menor tasa de hemorragia que rivaroxaban.

En cuanto a la hemorragia intracraneal no encontramos diferencias entre los distintos ACOD, y en la hemorragia gastrointestinal obtuvimos que rivaroxaban se asoció a menor riesgo comparado con dabigatran. Este último resultado fue opuesto al

estudio ARISTOPHANES⁽¹⁰⁶⁾, en el que dabigatran tuvo menor tasa de sangrado, al igual que el estudio de Staerk et al⁽¹⁰⁵⁾.

En líneas generales, nuestros resultados apuntan a un mejor perfil de seguridad de rivaroxaban comparado con otros ACOD. Sin embargo, existe una gran disparidad de resultados en la bibliografía disponible. Esto puede ser debido a que existen muchos otros factores influyentes que no se han tenido en cuenta, a diferentes metodologías de estudio y a que nuestra población anticoagulada con rivaroxaban fue mayor que con el resto de ACOD. En cualquier caso no todos los estudios coinciden entre ellos, por lo que en la actualidad no existen datos concluyentes sobre la superioridad de ningún ACOD en términos de seguridad, lo que lleva a utilizarlos indistintamente, dependiendo más de los hábitos de prescripción que de una selección basada en la evidencia.

5.6.3. Influencia de las IMP en la incidencia de hemorragias

En nuestro estudio encontramos una incidencia acumulada superior y estadísticamente significativa de *hemorragia mayor* en los pacientes anticoagulados con ACOD y tratamiento concomitante con fármacos que aumentan el efecto de los anticoagulantes, en comparación con aquellos anticoagulados con AVK en las mismas condiciones. Sin embargo, en el análisis de regresión logística el hecho de tener tratamiento concomitante con fármacos que potencian el efecto anticoagulante no se asoció a mayor riesgo de presentar *hemorragia mayor* en la población anticoagulada general.

Este resultado apunta posiblemente a una menor prevención en cuanto a las posibles interacciones con los ACOD que con los AVK, de los que es ampliamente conocida esta dificultad.

Los datos disponibles en la bibliografía coinciden en la importancia de este tipo de interacciones en la aparición de sangrado. En el ensayo clínico pivotal del dabigatran,

RE-LY⁽⁷⁾, el uso concomitante con antiagregantes dobló los episodios de sangrado mayor, pero en este caso, fue tanto en el brazo de warfarina como de dabigatran. En otro estudio, relacionado con la calidad de la anticoagulación con AVK realizado en España⁽¹²¹⁾, se asoció de forma independiente el tratamiento concomitante con AINE y con antiagregantes a un mal control del INR, pudiendo éste asociarse a una mayor aparición de eventos adversos. En un estudio realizado en EEUU en el que se hizo un seguimiento de las visitas a urgencias durante los años 2004-2005 debidas a efectos adversos a medicamentos, reveló que el 27,7% estaban debidas a los siguientes tres medicamentos: warfarina, aspirina y clopidogrel⁽¹⁴⁵⁾. La hemorragia es la principal complicación de la utilización de los anticoagulantes⁽⁸⁷⁾.

Por otra parte, también encontramos resultados contradictorios. En el estudio de Chang et al⁽¹³⁹⁾, en el que analizaron el riesgo de hemorragia mayor en los pacientes anticoagulados con ACOD, con o sin tratamiento concomitante, encontraron asociación entre el uso concomitante de amiodarona, fluconazol con un mayor riesgo de sangrado mayor. Sin embargo, y sorprendentemente, también hallaron un mayor riesgo de sangrado mayor con el uso concomitante de rifampicina y fenitoína, siendo ambos fármacos inductores enzimáticos, y por lo tanto, disminuyen las concentraciones plasmáticas de los anticoagulantes.

Bajo nuestro punto de vista, nuestros resultados en cuanto a la mayor incidencia de hemorragia mayor en el grupo de pacientes tratados con ACOD, pueden explicarse en gran medida con la presencia de IMP en el tratamiento concomitante de los pacientes, siendo este uno de los hallazgos más importantes de nuestro estudio.

Aunque la principal ventaja de los ACOD es precisamente su fácil manejo en comparación con los fármacos AVK ya que se utilizan a dosis fijas y no requieren monitorización, esto puede resultar contraproducente. Se ha observado variabilidad interindividual en las concentraciones plasmáticas de los ACOD⁽¹⁴⁶⁾, así como

asociación entre concentraciones plasmáticas de dabigatran con eventos isquémicos y hemorrágicos⁽¹⁴⁷⁾, por lo que el hecho de no monitorizarlos podría suponer una desventaja más que una ventaja. Además, siendo la FA la única patología para la que el uso de estos fármacos está financiado por el Sistema Nacional de Salud, su utilización está asociada a una media de edad elevada. Este hecho supone un mayor riesgo de presentar interacciones medicamentosas potenciales ya que los pacientes de mayor edad presentan mayor número de enfermedades crónicas y por lo tanto, polimedicación⁽¹⁴²⁾. Aunque los pacientes anticoagulados con AVK presentan mayor número de interacciones medicamentosas que aquellos tratados con ACOD, y dichos tratamientos farmacológicos concomitantes han sido señalados como predictores de mala calidad de la anticoagulación con AVK⁽⁸¹⁾, su ventaja es que están continuamente monitorizados, por lo que los tratamientos crónicos concomitantes que afectan a las concentraciones plasmáticas de los AVK están bajo supervisión, no ocurriendo esto en aquellos tratados con ACOD.

Una dosificación individualizada basada en concentraciones plasmáticas, en lugar de emplear dosis fijas, podría mejorar el resultado terapéutico de los ACOD, tanto en incremento de eficacia como en disminución del riesgo de hemorragia. Sin embargo estas técnicas no están implantadas en la red asistencial, y además, supondría un sobrecoste añadido al ya elevado precio de estos fármacos.

Por lo tanto, en nuestra opinión, la revisión exhaustiva del tratamiento concomitante evitando en la medida de lo posible las IMP, así como la vigilancia continua de las características clínicas del pacientes, como por ejemplo la función renal, serían puntos importantes a considerar a la hora de prescribir un ACOD, desde el punto de vista de la seguridad.

5.7. EVOLUCIÓN DE LOS EVENTOS ADVERSOS ATENDIDOS EN EL SERVICIO DE URGENCIAS

En último lugar, hemos querido analizar la evolución de los eventos adversos, tanto isquémicos como hemorrágicos, atendidos en Urgencias en función del tipo de anticoagulante con el que estaba tratado el paciente.

Así, de los 4.146 pacientes, solo 43 presentaron algún evento isquémico. No encontramos diferencias estadísticamente significativas respecto a la actividad asistencial en el Servicio de Urgencias, entre los AVK y los ACOD. Cabe destacar que la mayor parte de los pacientes anticoagulados del área que presentaron un evento isquémico, fueron diagnosticados en el Servicio de Urgencias (81,4%), mientras que en el 18,6% de ellos se activó el código ictus extrahospitalario. Tan solo el 17,1% fueron clasificados en el triaje como atención inmediata o muy urgente, acudiendo la mayor parte al SU por decisión propia, y acabaron hospitalizando el casi el 50% de ellos. No hubo diferencias entre los pacientes anticoagulados con AVK o ACOD en el proceso hospitalario, al igual que no hubo diferencias en la presencia de estos eventos.

En cuanto a la evolución de los pacientes con evento hemorrágico, encontramos 185 pacientes. Cabe destacar que encontramos una mayor incidencia de hemorragia menor (epistaxis, hematuria, etc), en los pacientes anticoagulados con AVK, mientras que en aquellos tratados con ACOD la incidencia de hemorragia mayor fue superior. Por ello, éstos últimos acabaron hospitalizando en una proporción estadísticamente superior, comparados con los pacientes tratados con AVK, que en su mayoría fueron dados de alta a domicilio desde el mismo SU. La estancia en el SU fue de menos de 12 horas en la mayoría de los pacientes anticoagulados, y un pequeño porcentaje (2,2%) fueron clasificados en el nivel de triaje como atención inmediata o muy urgente.

5.8. LIMITACIONES Y FORTALEZAS DEL ESTUDIO

Entre las principales limitaciones de este estudio encontramos su carácter observacional y retrospectivo, basado en registros de consumo y de atención sanitaria, lo que no nos permitió obtener algunos datos clínicos relevantes de los pacientes incluidos. Entre los más interesantes para nuestro estudio habrían sido la puntuación de las escalas CHA₂DS₂-VASc, HASBLED e índice de comorbilidad de Charlson, así como el valor de INR o tiempo en rango terapéutico de los pacientes tratados con AVK. Sin embargo, el estudio se ha realizado en una población homogénea con el resto de la Región, con una prevalencia de factores predisponentes similar, y supone un punto de partida objetivo y generalizable, basado en el resultado real final del tratamiento, que es lo que interesa conocer en los primeros años de andadura de cualquier fármaco.

Por otra parte en el estudio económico, no se tuvo en cuenta el coste de monitorización del INR de los pacientes en tratamiento con AVK a la hora de calcular el gasto farmacéutico de los distintos ACO, ni otros costes indirectos como hospitalización etc. Sin embargo arrojamamos un dato objetivo, aunque limitado al coste del medicamento, que nos sitúa en la gran repercusión en el coste que ha tenido esta novedad terapéutica.

En nuestra opinión, la mayor fortaleza del estudio es la amplia población recogida en él, abarcando a todos los pacientes anticoagulados del área para valorar de forma global la eficacia y la seguridad y no centrándonos solamente en aquellos que presentaron algún evento adverso ligado a la medicación. Así, se pudo realizar una comparativa de incidencias de eventos en función del tratamiento anticoagulante, teniendo en cuenta a un área completa de un servicio de salud. Consideramos también muy adecuada la perspectiva del Servicio de Urgencias, donde se centralizan la atención médica para todos los pacientes del área de las dos principales variables estudiadas, lo que nos ha permitido realizar un estudio muy completo sobre la eficacia y seguridad de estos fármacos.

5.9. CONSIDERACIONES FINALES

En nuestra opinión, los resultados obtenidos en la primera fase del estudio ponen de manifiesto el rápido cambio en el perfil de utilización de la anticoagulación oral que ha supuesto la irrupción en el mercado de los ACOD en los últimos años, pasando de la hegemonía de utilización de acenocumarol a una distribución cada vez más uniforme entre los diferentes anticoagulantes orales, sobre todo, con una tendencia cada vez mayor hacia el consumo de los ACOD.

Por otra parte consideramos que los resultados obtenidos en la fase de evaluación de la eficacia y seguridad de los distintos anticoagulantes orales empleados en el último año, son representativos ya que en dicho año el consumo de ACOD ya se encontraba extendido en el área estudiada. Nuestros resultados señalan la importancia de la realización de estudios en vida real por parte de los profesionales sanitarios, tanto de eficacia como de seguridad, de las nuevas especialidades farmacéuticas que se comercializan, y así poder contrastar estos resultados con los obtenidos en los ensayos pivotales. En relación a los ACOD, disponemos de muchos estudios realizados también en vida real con un número elevado de pacientes, pero algunos de ellos pueden estar sesgados por la industria. A pesar de que no dispusimos de los datos clínicos de los pacientes incluidos en el estudio, sí que dispusimos de la información sobre los tratamientos concomitantes y su influencia a la hora de presentar mayor incidencia de hemorragia mayor en los pacientes anticoagulados con ACOD.

Sería interesante, en un futuro realizar estudios prospectivos, recogiendo variables clínicas, para así poder realizar una comparativa más exhaustiva entre los diferentes tipos de anticoagulantes, así como de los tratamientos crónicos concomitantes, para poder obtener resultados más robustos y por lo tanto, extrapolables al resto de la población.

Finalmente podemos concluir que los resultados de los ensayos clínicos y los metaanálisis son los que dan respuesta a las preguntas generadas en la práctica clínica y los que debemos seguir en la medicina basada en la evidencia, pero que los estudios realizados por los profesionales sanitarios son una piedra angular para contrastar la información recibida y mejorar la práctica asistencial.

6. Conclusiones

6. CONCLUSIONES

1. La comercialización de los anticoagulantes orales de acción directa ha supuesto un cambio en el perfil de prescripción de anticoagulantes en el Área VII del Servicio Murciano de Salud, con un desplazamiento progresivo hacia los mismos, alcanzando al final del estudio el 36,8% del consumo total.
2. En el Área VII del Servicio Murciano de Salud la penetración de los anticoagulantes de acción directa ha sido algo menor que la media nacional, lo que pone de manifiesto unos hábitos de prescripción más conservadores.
3. La población anticoagulada en el Área VII del Servicio Murciano de Salud ha aumentado en los últimos años. Debido a ello, el consumo de AVK se ha mantenido en términos absolutos a costa del aumento de warfarina a pesar de la disminución de uso de acenocumarol.
4. En el perfil de consumo de anticoagulantes orales de acción directa en el área destaca el claro predominio de rivaroxaban y una presencia mínima de edoxaban, en lo que indudablemente han influido las fechas de comercialización. Dabigatran sufre un estancamiento en su consumo tras la aparición de rivaroxaban, posiblemente debido a la mejor posología y menor toxicidad renal de este último.
5. La progresiva incorporación de los anticoagulantes orales de acción directa ha supuesto un brusco aumento del gasto farmacéutico en anticoagulantes orales en el Área VII del Servicio Murciano de Salud, aumentando el gasto por paciente anticoagulado en un 800% en 7 años, aunque sin tener en cuenta los costes indirectos de monitorización.

6. Las interacciones medicamentosas potenciales son un importante problema relacionado con el tratamiento anticoagulante, ya que están presentes con elevada frecuencia, tanto en los pacientes tratados con AVK como con ACOD, aunque el riesgo de presentarlas es significativamente superior en los pacientes tratados con AVK .
7. Casi la totalidad de las interacciones medicamentosas de los anticoagulantes potencian su efecto, con el consiguiente aumento del riesgo de hemorragia, teniendo las que disminuyen el efecto una presencia casi nula.
8. Las interacciones que presentan los pacientes en tratamiento con AVK son predominantemente farmacocinéticas lo que permite reducir el riesgo ajustando la dosis, mientras que en los tratados con ACOD, son en mayor medida farmacodinámicas.
9. El tratamiento con AVK, tener más de 65 años y ser mujer se asoció a un mayor riesgo de presentar interacciones medicamentosas que potencian el efecto anticoagulante.
10. No hubo diferencias en la incidencia de ictus/embolia sistémica en el Área VII entre los pacientes tratados con AVK o ACOD, ni entre los distintos tipos de anticoagulantes, mostrando todos el mismo nivel de eficacia.
11. Los pacientes anticoagulados con ACOD tuvieron 1,78 veces más riesgo de presentar *hemorragia mayor* comparados con los AVK durante el año de estudio en nuestra Área de Salud, concentrándose los eventos hemorrágicos con ACOD en pacientes de más de 80 años y en tratamiento concomitante con fármacos

que potencian el efecto anticoagulante. Rivaroxaban tuvo mejor perfil de seguridad que dabigatran y apixaban en nuestro estudio.

12. Nuestros resultados apoyan las directrices de las autoridades sanitarias en las que se sigue estableciendo los AVK como primera opción de tratamiento en pacientes con FA, ya que hemos encontrado la misma eficacia con mejor perfil de seguridad. Por otra parte apuntan la necesidad de mejorar el manejo de los tratamientos con ACOD, aumentando la precaución ante las interacciones que potencian el efecto anticoagulante, y el ajuste de dosis en pacientes de mayor edad.

7. Bibliografía

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Brunton L, Hilal-Dandan R, Knollmann B. Goodman & Gilman: Las Bases Farmacológicas De La Terapéutica. 13.^a ed. McGraw-Hill Interamericana de España S.L., editor. 2018.
2. Petersen P, Godtfredsen J, Boysen G, Andersen E, Andersen B. Placebo-controlled, randomised trial of warfarin and aspirin for prevention of thromboembolic complications in chronic atrial fibrillation: The Copenhagen AFSAK Study. *Lancet*. 1989;333(8631):175-9.
3. The Boston Area Anticoagulation Trial for Atrial Fibrillation Investigators. The Effect of Low-Dose Warfarin on the Risk of Stroke in Patients with Nonrheumatic Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 1990;323(22):1505-11.
4. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Study. Final Results. *Circulation*. 1991;84(2):527-39.
5. Connolly SJ, Laupacis A, Gent M, Roberts RS, Cairns JA, Joyner C. Canadian atrial fibrillation anticoagulation (CAFA) study. *J Am Coll Cardiol*. 1991;18(2):349-55.
6. Ezekowitz MD, Bridgers SL, James KE, Carliner NH, Colling CL, Gornick CC, et al. Warfarin in the Prevention of Stroke Associated with Nonrheumatic Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 1992;327(20):1406-12.
7. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361(12):1139-51.
8. 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;365(10):883-91.
9. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al. Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365(11):981-92.
10. 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;369(22):2093-104.
11. Kannel WB, Abbott RD, Savage DD, McNamara PM. Epidemiologic Features of Chronic Atrial Fibrillation: the Framingham study. *N Engl J Med*. 1982;306(17):1018-22.
12. Navarro JL, Cesar JM, Fernández MA, Fontcuberta J, Reverter JC, Gol-Freixa J.

- Morbilidad y mortalidad en pacientes con tratamiento anticoagulante oral. *Rev Española Cardiol.* 2007;60(12):1226-32.
13. Gómez Doblas JJ, López Garrido MA, Esteve Ruiz I, Barón Esquivias G. Epidemiología de la fibrilación auricular. *Rev Esp Cardiol Supl.* 2016;16(A):2-7.
 14. Wolowacz SE, Samuel M, Brennan VK, Jasso-Mosqueda J-G, Van Gelder IC. The cost of illness of atrial fibrillation: a systematic review of the recent literature. *Europace.* 2011;13(10):1375-85.
 15. Kirchhof P, Bax J, Blomstrom-Lundquist C, Calkins H, Camm AJ, Cappato R, et al. Early and comprehensive management of atrial fibrillation: proceedings from the 2nd AFNET/EHRA consensus conference on atrial fibrillation entitled 'research perspectives in atrial fibrillation'. *Europace.* 2009;11(7):860-85.
 16. Heeringa J, van der Kuip DAM, Hofman A, Kors JA, Stricker BHC, van Herpen G, et al. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *Eur Heart J.* 2006;27(8):949-53.
 17. 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;34(35):2746-51.
 18. Zoni-Berisso M, Lercari F, Carazza T, Domenicucci S. Epidemiology of atrial fibrillation: European perspective. *Clin Epidemiol.* 2014;6:213-20.
 19. Schnabel RB, Yin X, Gona P, Larson MG, Beiser AS, McManus DD, et al. 50 year trends in atrial fibrillation prevalence, incidence, risk factors, and mortality in the Framingham Heart Study: a cohort study. *Lancet.* 2015;386(9989):154-62.
 20. Kishore A, Vail A, Majid A, Dawson J, Lees KR, Tyrrell P, et al. Detection of atrial fibrillation after ischemic stroke or transient ischemic attack: a systematic review and meta-analysis. *Stroke.* 2014;45(2):520-6.
 21. Emdin CA, Wong CX, Hsiao AJ, Altman DG, Peters SA, Woodward M, et al. Atrial fibrillation as risk factor for cardiovascular disease and death in women compared with men: systematic review and meta-analysis of cohort studies. *BMJ.* 2016;532:h7013.
 22. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault LE, Selby J V, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors In Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA.* 2001;285(18):2370-5.
 23. Gómez Doblas J, Muñoz J, Alonso J, Rodríguez Roca G, Jose J, Javier F, et al. Prevalencia de fibrilación auricular en España . Resultados del estudio OFRECE. *Rev Española Cardiol.* 2014;67(4):259-69.

24. Andersson T, Magnuson A, Bryngelsson I-L, Frøbert O, Henriksson KM, Edvardsson N, et al. All-cause mortality in 272,186 patients hospitalized with incident atrial fibrillation 1995-2008: a Swedish nationwide long-term case-control study. *Eur Heart J*. 2013;34(14):1061-7.
25. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med*. 2007;146(12):857-67.
26. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2014;383(9921):955-62.
27. Kotecha D, Holmes J, Krum H, Altman DG, Manzano L, Cleland JG, Lip GY C, AJ, Andersson B, Kirchhof P, von Lueder TG, Wedel H, Rosano G, Shibata MC R, A FMB-B in HFCG. Efficacy of β blockers in patients with heart failure plus atrial fibrillation: an individual-patient data meta-analysis. *Lancet*. 2014;384(9961):2235-43.
28. Al-Khatib SM, Allen LaPointe NM, Chatterjee R, Crowley MJ, Dupre ME, Kong DF, et al. Rate- and rhythm-control therapies in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Ann Intern Med*. 2014;160(11):760-73.
29. Xu G-J, Gan T-Y, Tang B-P, Chen Z-H, Mahemuti A, Jiang T, et al. Accelerated fibrosis and apoptosis with ageing and in atrial fibrillation: Adaptive responses with maladaptive consequences. *Exp Ther Med*. 2013;5(3):723–729.
30. Stirbys P. Neuro-atriomyodegenerative origin of atrial fibrillation and superimposed conventional risk factors: continued search to configure the genuine etiology of «eternal arrhythmia». *J Atr Fibrillation*. 2016;9(4):1503.
31. Spach M, Josephson M. Initiating Reentry: the role of nonuniform anisotropy in small circuits. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 1994;5(2):182-209.
32. Nabauer M, Gerth A, Limbourg T, Schneider S, Oeff M, Kirchhof P, et al. The Registry of the German Competence NETwork on Atrial Fibrillation: patient characteristics and initial management. *Europace*. 2009;11(4):423-34.
33. Tikoff G, Schmidt AM, Hecht HH. Atrial Fibrillation in Atrial Septal Defect. *Arch Intern Med*. 1968;121(5):402-5.
34. Furberg CD, Psaty BM, Manolio TA, Gardin JM, Smith VE, Rautaharju PM. Prevalence of atrial fibrillation in elderly subjects (the Cardiovascular Health Study). *Am J Cardiol*. 1994;74(3):236-41.
35. Nishimura A, Otto C, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, Guyton RA, et al. 2014

- AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014;129(23):2440-92.
36. Frost L, Hune LJ, Vestergaard P. Overweight and obesity as risk factors for atrial fibrillation or flutter: The Danish Diet, Cancer, and Health Study. *Am J Med*. 2005;118(5):489-95.
37. Huxley RR, Misialek JR, Agarwal SK, Loehr LR, Soliman EZ, Chen LY, et al. Physical activity, obesity, weight change, and risk of atrial fibrillation: the Atherosclerosis Risk in Communities study. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2014;7(4):620-5.
38. Wang H-J, Si Q-J, Shan Z-L, Guo Y-T, Lin K, Zhao X-N, et al. Effects of body mass index on risks for ischemic stroke, thromboembolism, and mortality in Chinese atrial fibrillation patients: a single-center experience. *PLoS One*. 2015;10(4):e0123516.
39. Fatemi O, Yuriditsky E, Tsioufis C, Tsachris D, Morgan T, Basile J, et al. Impact of intensive glycemic control on the incidence of atrial fibrillation and associated cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (from the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study). *Am J Cardiol*. 2014;114(8):1217-22.
40. Fox CS, Parise H, D'Agostino Ralph B. S, Lloyd-Jones DM, Vasan RS, Wang TJ, et al. Parental Atrial Fibrillation as a Risk Factor for Atrial Fibrillation in Offspring. *JAMA*. 2004;291(23):2851-5.
41. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. Guía ESC 2016 sobre el diagnóstico y tratamiento de la fibrilación auricular, desarrollada en colaboración con la EACTS. Grupo de Trabajo de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) para el diagnóstico y tratamiento de la fibrilación auricular. *Rev Esp Cardiol*. 2017;70(1):50.e1-e84.
42. Vanassche T, Lauw MN, Eikelboom JW, Healey JS, Hart RG, Alings M, et al. Risk of ischaemic stroke according to pattern of atrial fibrillation: analysis of 6563 aspirin-treated patients in ACTIVE-A and AVERROES. *Eur Heart J*. 2015;36(5):281-8.
43. Donal E, Lip GY, Galderisi M, Goette A, Shah D, Marwan M, et al. EACVI/EHRA Expert Consensus Document on the role of multi-modality imaging for the evaluation of patients with atrial fibrillation. *Eur Hear J - Cardiovasc Imaging*. 2016;17(4):355-83.

44. Kirchhof P, Auricchio A, Bax J, Crijns H, Camm J, Diener H, et al. Outcome parameters for trials in atrial fibrillation: executive summary: Recommendations from a consensus conference organized by the German Atrial Fibrillation Competence NETwork (AFNET) and the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Eur Heart J*. 2007;28(22):2803-17.
45. Wynn GJ, Todd DM, Webber M, Bonnett L, McShane J, Kirchhof P, et al. The European Heart Rhythm Association symptom classification for atrial fibrillation: validation and improvement through a simple modification. *Europace*. 2014;16(7):965-72.
46. Falk RH. Etiology and complications of atrial fibrillation: insights from pathology studies. *Am J Cardiol*. 1998;82(7):10N-17N.
47. Martín A, Merino JL, del Arco C, Martínez Alday J, Laguna P, Arribas F, et al. Documento de consenso sobre el tratamiento de la fibrilación auricular en los servicios de urgencias hospitalarios. *Rev Española Cardiol*. 2003;56(08):801-16.
48. Donzé J, Clair C, Hug B, Rodondi N, Waeber G, Cornuz J, et al. Risk of Falls and Major Bleeds in Patients on Oral Anticoagulation Therapy. *Am J Med*. 2012;125(8):773-8.
49. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2010;31(19):2369-429.
50. Kirchhof P, Curtis AB, Skanes AC, Gillis AM, Samuel Wann L, John Camm A. Atrial fibrillation guidelines across the Atlantic: a comparison of the current recommendations of the European Society of Cardiology/European Heart Rhythm Association/European Association of Cardiothoracic Surgeons. *Eur Heart J*. 2013;34(20):1471-4.
51. You JJ, Singer DE, Howard PA, Lane DA, Eckman MH, Fang MC, et al. Antithrombotic therapy for atrial fibrillation: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2 Suppl):e531S-e575S.
52. Joundi RA, Cipriano LE, Sposato LA, Saposnik G. Ischemic Stroke Risk in Patients With Atrial Fibrillation and CHA2DS2-VASc Score of 1: Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke*. 2016;47(5):1364-7.
53. Informe de Posicionamiento Terapéutico: Criterios y recomendaciones generales para el uso de los anticoagulantes orales directos (ACOD) en la prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular

- [Internet]. 21 de noviembre 2016. 2016 [citado 1 de febrero de 2019]. Disponible en:
<https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/criterios-anticoagulantes-orales.pdf>
54. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJ, Lip GY. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest*. 2010;138(5):1093-100.
 55. 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;151(3):713-9.
 56. 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;58(4):395-401.
 57. 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;36(46):3258-64.
 58. 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. *Lancet*. 2016;387(10035):2302-11.
 59. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, et al. Guías de práctica clínica para el manejo de la fibrilación auricular. *Rev Española Cardiol*. 2010;63(12):1483.e1-e83.
 60. Segú JL. Acceso a los anticoagulantes de acción directa en España. *Rev Esp Cardiol Supl*. 2016;16(A):55-9.
 61. Ficha técnica de Sintrom®. Base de datos de medicamentos de la Agencia Europea del Medicamento. [Internet]. [citado 15 de febrero de 2019]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/58994/FT_58994.html
 62. Ficha técnica de Aldocumar®. Base de datos de medicamentos de la Agencia Europea del Medicamento. [Internet]. [citado 15 de febrero de 2019]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/63062/FT_63062.html
 63. Carrasco Expósito M. Tratamiento con anticoagulantes orales: inicio, ajuste y precauciones en su utilización. *Av en Diabetol*. 2010;26(1):17-20.
 64. Quiñones S. L, Roco A. A, Miranda M. C. Farmacogenómica: Aplicaciones cardiovasculares. *Rev Médica Clínica Las Condes*. 2015;26(2):198-209.

-
65. Barcellona D, Vannini M, Fenu L, Balestrieri C, Marongiu F. Warfarin or acenocoumarol: which is better in the management of oral anticoagulants? *Thromb Haemost.* 1998;Dec;80(6):899-902.
 66. Tripodi A, Breukink-Engbers WG, Van den Besselaar AM. Oral anticoagulant monitoring by laboratory or near-patient testing: what a clinician should be aware of. *Semin Vasc Med.* 2003;3(3):243-54.
 67. Connolly S, Pogue J, Hart R, Pfeffer M, Hohnloser S, Chrolavicius S. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2006;367(9526):1903-12.
 68. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, Prandoni P, Bounameaux H, Goldhaber SZ, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012;141(2 Suppl):e419S-e496S.
 69. Connolly SJ, Pogue J, Eikelboom J, Flaker G, Commerford P, Franzosi MG, et al. Benefit of oral anticoagulant over antiplatelet therapy in atrial fibrillation depends on the quality of international normalized ratio control achieved by centers and countries as measured by time in therapeutic range. *Circulation.* 2008;118(20):2029-37.
 70. Rosendaal FR, Cannegieter SC, Van der Meer FJM, Briet E. A method to determine the optimal intensity of oral anticoagulant therapy. *Thromb Haemost.* 1993;69(3):236-9.
 71. Mateo J. Nuevos anticoagulantes orales y su papel en la práctica clínica. *Rev Española Cardiol Supl.* 2013;13(Supl.C):33-41.
 72. Ficha técnica de Pradaxa®. Base de datos de medicamentos de la Agencia Europea del Medicamento. [Internet]. [citado 16 de febrero de 2019]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/08442011/FT_08442011.html
 73. Sholzberg M, Pavenski K, Shehata N, Cserti-Gazdewich C, Lin Y. Bleeding complications from the direct oral anticoagulants. *BMC Hematol.* 2015;15:18.
 74. Pollack C V, Reilly PA, Eikelboom J, Glund S, Verhamme P, Bernstein RA, et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal. *N Engl J Med.* 2015;373(6):511-20.
 75. Ficha técnica de Xarelto®. Base de datos de medicamentos de la Agencia Europea del Medicamento. [Internet]. [citado 16 de febrero de 2019]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/08472021/FT_08472021.pdf
 76. Andexxa—An Antidote for Apixaban and Rivaroxaban. *JAMA.* 2018;320(4):399-

- 400.
77. Heo YA. Andexanet Alfa : First Global Approval. *Drugs*. 2018;78(10):1049-55.
 78. Boletín mensual de la AEMPS sobre medicamentos de uso humano. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. [Internet]. 2019 [citado 15 de abril de 2019]. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/informa/boletines-AEMPS/boletinMensual/2019/febrero/docs/boletin-mensual-MUH_febrero-2019.pdf
 79. Ficha técnica de Eliquis®. Base de datos de medicamentos de la Agencia Europea del Medicamento. [Internet]. [citado 16 de febrero de 2019]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/111691014/FT_111691014.pdf
 80. Ficha técnica de Lixiana®. Base de datos de medicamentos de la Agencia Europea del Medicamento. [Internet]. [citado 16 de febrero de 2019]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/115993028/FT_115993028.pdf
 81. Apostolakis S, Sullivan RM, Olshansky B, Lip GYH. Factors Affecting Quality of Anticoagulation Control Among Patients With Atrial Fibrillation on Warfarin: The SAMe-TT2R2 Score. *Chest*. 1 de noviembre de 2013;144(5):1555-63.
 82. Vedovati M, Becattini C, Agnelli G. Combined oral anticoagulants and antiplatelets: benefits and risks. *Intern Emerg Med*. 2010;5(4):281-90.
 83. Cozza K, Armstrong S, Oesterheld J. Pautas para clasificar las interacciones farmacológicas. En: *Principios de interacción farmacológica para la práctica médica*. Barcelona: Ars Medica; 2006. 410-5 p.
 84. Bachmann K, Lewis J, Fuller M, Bonfiglio M. *Drug Interactions Handbook*. Lexi-Comp, Inc. 2ª Edición. 2004.
 85. Hansten P, Horn J. *The Top 100 Drug Interactions. A Guide to patient Management*. Publications H, editor. 2013.
 86. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Hacke W, Oldgren J, et al. European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace*. 2013;15(5):625-51.
 87. Girona Brumos L. *Introducción a las interacciones Farmacológicas 1ª edición*. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, (SEFH) [Internet]. 1ª. 2013. 731 p. Disponible en: https://www.sefh.es/bibliotecavirtual/interacc2014/InteraccionesFarmacologicas_pr.pdf
 88. 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;123(21):2363-72.
89. Huisman M V, Rothman KJ, Paquette M, Teutsch C, Diener H-C, Dubner SJ, et al. Two-year follow-up of patients treated with dabigatran for stroke prevention in atrial fibrillation: Global Registry on Long-Term Antithrombotic Treatment in Patients with Atrial Fibrillation (GLORIA-AF) registry. *Am Heart J*. 2018;198:55-63.
90. Center for Drug Evaluation and Research. ROCKET AF Reanalysis. Clinical Review, Statistical Review, Clinical Pharmacology Review. [Internet]. 2016 [citado 20 de febrero de 2019]. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2011/202439Orig1s000RocketAFReanalysis.pdf
91. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, Diener H-C, Hart R, Golitsyn S, et al. Apixaban in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;364(9):806-17.
92. Rasmussen LH, Larsen TB, Graungaard T, Skjøth F, Lip G. Primary and secondary prevention with new oral anticoagulant drugs for stroke prevention in atrial fibrillation : indirect comparison analysis. *BMJ*. 2012;345:e7097.
93. Erviti López J. Incertidumbres sobre los nuevos anticoagulantes orales en fibrilación auricular. Irregularidades y lagunas en su autorización [Internet]. Boletín de Información Farmacoterapéutica de Navarra. 2016 [citado 20 de febrero de 2019]. p. 1-12. Disponible en: https://www.navarra.es/NR/rdonlyres/D349D6A3-335D-4E2B-B640-FF09C3D1D457/350056/Bit_v24n1.pdf
94. Iniciativa conjunta de las Sociedades Españolas de Cardiología (SEC), Farmacología Clínica (SEFC), Neurología (SEN), Trombosis y Hemostasia (SETH) y Medicina Interna (SEMI) . Reflexiones sobre la transparencia en los procesos de evaluación de medicamentos a propósito del caso de los anticoagulantes de acción directa. [Internet]. 20 de octubre de 2016. [citado 20 de febrero de 2019]. Disponible en: https://www.actasanitaria.com/wp-content/uploads/2016/11/bit_v24n1cartasociedadesreplacaynotaeditorial.pdf
95. Graham DJ, Reichman ME, Wernecke M, Zhang R, Southworth MR, Levenson M, et al. Cardiovascular, bleeding, and mortality risks in elderly Medicare patients treated with dabigatran or warfarin for nonvalvular atrial fibrillation. *Circulation*. 2015;131(2):157-64.
96. Laliberté F, Cloutier M, Nelson WW, Coleman CI, Pilon D, Olson WH, et al. Real-

- world comparative effectiveness and safety of rivaroxaban and warfarin in nonvalvular atrial fibrillation patients. *Curr Med Res Opin.* 2014;30(7):1317-25.
97. Coleman CI, Antz M, Ehlken B, Evers T. REal-LIfe Evidence of stroke prevention in patients with atrial Fibrillation — The RELIEF study. *Int J Cardiol.* 2016;203:882-4.
98. Li X, Deitelzweig S, Keshishian A, Hamilton M, Horblyuk R, Gupta K, et al. Effectiveness and safety of apixaban versus warfarin in non-valvular atrial fibrillation patients in “real-world” clinical practice. A propensity-matched analysis of 76,940 patients. *Thromb Haemost.* 2017;117(6):1072-82.
99. Coleman CI, Antz M, Bowrin K, Evers T, Simard EP, Bonnemeier H, et al. Real-world evidence of stroke prevention in patients with nonvalvular atrial fibrillation in the United States: the REVISIT-US study. *Curr Med Res Opin.* 2016;32(12):2047-53.
100. Ellis MH, Neuman T, Bitterman H, Dotan SG, Hammerman A, Battat E, et al. Bleeding in patients with atrial fibrillation treated with dabigatran, rivaroxaban or warfarin: A retrospective population-based cohort study. *Eur J Intern Med.* 2016;33:55-9.
101. Yao X, Abraham NS, Sangaralingham LR, Bellolio MF, McBane RD, Shah ND, et al. Effectiveness and Safety of Dabigatran, Rivaroxaban, and Apixaban Versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *J Am Heart Assoc.* 2016;5(6):e003725.
102. 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;353:i3189-i3189.
103. Graham DJ, Reichman ME, Wernecke M, Hsueh Y-H, Izem R, Southworth MR, et al. Stroke, Bleeding, and Mortality Risks in Elderly Medicare Beneficiaries Treated With Dabigatran or Rivaroxaban for Nonvalvular Atrial Fibrillation. *JAMA Intern Med.* 2016;176(11):1662-71.
104. Lip G, Keshishian A, Kamble S, Pan X, Mardekian J, Horblyuk R, et al. Real-world comparison of major bleeding risk among non-valvular atrial fibrillation patients initiated on apixaban, dabigatran, rivaroxaban, or warfarin. A propensity score matched analysis. *Thromb Haemost.* 2016;116(5):975-86.
105. Staerk L, Gerds TA, Lip GYH, Ozenne B, Bonde AN, Lamberts M, et al. Standard and reduced doses of dabigatran, rivaroxaban and apixaban for stroke prevention in atrial fibrillation: a nationwide cohort study. *J Intern Med.* 2018;283(1):45-55.
106. Lip GYH, Keshishian A, Li X, Hamilton M, Masseria C, Gupta K, et al.

- Effectiveness and Safety of Oral Anticoagulants Among Nonvalvular Atrial Fibrillation Patients. The ARISTOPHANES Study. *Stroke*. 2018;49(12):2933-44.
107. Anguita Sánchez M, Bertomeu Martínez V, Ruiz Ortiz M, Cequier Fillat Á, Roldán Rabadán I, Muñoz García J, et al. Anticoagulantes orales directos frente a antagonistas de la vitamina K en pacientes del «mundo real» con fibrilación auricular no valvular. Estudio FANTASIA. *Rev Española Cardiol [Internet]*. marzo de 2019 [citado 15 de abril de 2019]; Disponible en: <http://www.revespcardiol.org/es/anticoagulantes-orales-directos-frente-antagonistas/avance-resumen/S0300893219300612/>
108. Artang R, Rome E, Nielsen JD, Vidaillet HJ. Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials on Risk of Myocardial Infarction from the Use of Oral Direct Thrombin Inhibitors. *Am J Cardiol*. 2013;112(12):1973-9.
109. Ntaios G, Papavasileiou V, Makaritsis K, Vemmos K, Michel P, Lip GYH. Real-World Setting Comparison of Nonvitamin-K Antagonist Oral Anticoagulants Versus Vitamin-K Antagonists for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke*. 2017;48(9):2494-503.
110. Escobar C, Martí-Almor J, Pérez Cabeza A, Martínez-Zapata MJ. Anticoagulantes orales directos frente a antagonistas de la vitamina K en pacientes con fibrilación auricular de la práctica clínica: revisión sistemática y metanálisis. *Rev Española Cardiol*. 2019;72(04):305-16.
111. Martín Martínez A. Formación desde urgencias para los pacientes atendidos con fibrilación auricular: un valor añadido. *Emergencias*. 2015;2(27):71-2.
112. Martín Martínez A, Fernández Lozano I, Coll-Vinent Puig B, Tercedor Sánchez L, Del Arco Galán C. Documento de consenso. Manejo de los pacientes con fibrilación auricular en los servicios de urgencias hospitalarios (actualización 2012)*. *Emergencias*. 2012;24:300-24.
113. Barrett TW, Vermeulen MJ, Self WH, Jenkins CA, Ferreira AJ, Atzema CL. Emergency department management of atrial fibrillation in the United States versus Ontario, Canada. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(20):2258-60.
114. Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischaemic attack or minor stroke. EAFT (European Atrial Fibrillation Trial) Study Group. *Lancet*. 1993;342(8882):1255-62.
115. Falcone RA, Morady F, Armstrong WF. Transesophageal Echocardiographic Evaluation of Left Atrial Appendage Function and Spontaneous Contrast Formation After Chemical or Electrical Cardioversion of Atrial Fibrillation. *Am J Cardiol*. 1996;78(4):435-9.

116. Hart R, Benavente O, McBride R, Pearce L. Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Ann Intern Med.* 1999;131(7):492-501.
117. Jones M, McEwan P, Morgan CL, Peters JR, Goodfellow J, Currie CJ. Evaluation of the pattern of treatment, level of anticoagulation control, and outcome of treatment with warfarin in patients with non-valvar atrial fibrillation: A record linkage study in a large British population. *Heart.* 2005;91(4):472-7.
118. González-Juanatey JR, Álvarez-Sabin J, Lobos JM, Martínez-Rubio A, Reverter JC, Oyagüez I, et al. Análisis coste-efectividad de dabigatrán para la prevención de ictus y embolia sistémica en fibrilación auricular no valvular en España. *Rev Española Cardiol.* 2012;65(10):901-10.
119. Kansal AR, Zheng Y, Pokora T, Sorensen S V. Cost-effectiveness of new oral anticoagulants in the prevention of stroke in patients with atrial fibrillation. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2013;26(2):225-37.
120. Barrios V, Escobar C, Prieto L, Osorio G, Polo J, Lobos JM, et al. Control de la anticoagulación en pacientes con fibrilación auricular no valvular asistidos en atención primaria en España. Estudio PAULA. *Rev Española Cardiol.* 2015;68(09):769-76.
121. Anguita Sánchez M, Bertomeu Martínez V, Cequier Fillat Á. Calidad de la anticoagulación con antagonistas de la vitamina K en España: prevalencia de mal control y factores asociados. *Rev Española Cardiol.* 2015;68(09):761-8.
122. Barrios V, Escobar C, Lobos JM, Polo J, Vargas D. Uso de los anticoagulantes orales de acción directa en atención primaria: Estudio ACTUA. *Semergen.* 2017;43(7):477-85.
123. Jacob J, Cabello I, Yuguero O, Guzmán JA, Arranz Betegón M, Abadías MJ, et al. Registro de fibrilación auricular en servicios de urgencias del Institut Català de la Salut (URGFAICS): análisis en función del tipo de fibrilación auricular y de la reconsulta a urgencias relacionada a los 30 días. *Emergencias.* 2019;31:99-106.
124. Suero Méndez C. Los nuevos anticoagulantes orales en la fibrilación auricular: preguntas y respuestas para el urgenciólogo. *Emergencias.* 2013;25:123-36.
125. Dirección General de Planificación, Investigación, Farmacia y Atención al Ciudadano. Resultados de la agrupación según GMA [Internet]. [citado 20 de febrero de 2019]. Disponible en: <http://www.murciasalud.es/estratificacion/2017/00inici.html>
126. Schulman S, Kearon C. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. *J Thromb Haemost.*

- 2005;3(4):692-4.
127. Edición electrónica de la CIE-9-MC. Clasificación Internacional de Enfermedades 9.^a Revisión, Modificación Clínica. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. [Internet]. 2014 [citado 14 de octubre de 2018]. Disponible en: https://eciemaps.mscbs.gob.es/ecieMaps/browser/index_9_mc.html
 128. Edición electrónica de la CIE-10-ES Diagnósticos. Clasificación Internacional de Enfermedades 10.^a Revisión, Modificación Clínica. Edición Española. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. [Internet]. 2018 [citado 14 de octubre de 2018]. Disponible en: https://eciemaps.mscbs.gob.es/ecieMaps/browser/index_10_mc.html
 129. Laporte J, Tognoni G. Principios de epidemiología del medicamento. 2^a edición. Barcelona. Masson-Salvat. 1993.
 130. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Structure and principles [Internet]. 2018 [citado 16 de octubre de 2018]. Disponible en: https://www.whocc.no/atc/structure_and_principles/
 131. Iñesta García A. Atención farmacéutica, estudios sobre uso de medicamentos y otros. Rev Esp Salud Publica. 2001;75(4):285-90.
 132. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Norwegian Institute of Public Health. ATC/DDD Index 2019. [Internet]. [citado 18 de enero de 2019]. Disponible en: https://www.whocc.no/atc_ddd_index/
 133. Consejo General del Colegio Oficial de Farmacéuticos. Base de datos del medicamento del Colegio Oficial de Farmacéuticos de España (Bot PLUS) [Internet]. [citado 8 de marzo de 2019]. Disponible en: <https://botplusweb.portalfarma.com/botplus.aspx?accion=INICIO&idusuario=INVITADO&pass=INVITADO>
 134. Rodríguez Terol A, Carballo MO, Palma D, Santos Ramos B, Molina T, Desongles T, et al. Calidad estructural de las bases de datos de interacciones. Farm Hosp. 2009;33(3):134-46.
 135. Utilización de medicamentos antiagregantes y anticoagulantes en España durante el periodo 2010-2017. Observatorio de Uso de Medicamentos. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. [Internet]. 2017 [citado 1 de abril de 2019]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/observatorio/informes-publicados/informes-antiagregantes-anticoagulantes-espana-2010-2017.htm>
 136. de Solà-Morales Serra O, Elorza Ricart J. Coagulómetros portátiles. Revisión de la evidencia científica y evaluación económica de su uso en el autocontrol del

- tratamiento anticoagulante oral. Barcelona: Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques, CatSalut, Departament de Sanitat i Segur. 2003.
137. Alonso Roca R. Interacciones farmacológicas de los anticoagulantes orales. *FMC Form Med Contin Aten Prim*. 1999;6(5):333-48.
 138. Martín Suárez A. Interacciones de importancia clínica con acenocumarol y otros derivados cumarínicos. *Atención Farm*. 1999;1(6):15-6.
 139. Chang S-H, Chou I-J, Yeh Y-H, Chiou M-J, Wen M-S, Kuo C-T, et al. Association Between Use of Non-Vitamin K Oral Anticoagulants With and Without Concurrent Medications and Risk of Major Bleeding in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *JAMA*. 2017;318(13):1250-9.
 140. Piccini JP, Hellkamp AS, Washam JB, Becker RC, Breithardt G, Berkowitz SD, et al. Polypharmacy and the Efficacy and Safety of Rivaroxaban Versus Warfarin in the Prevention of Stroke in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Circulation*. 2015;133(4):352-60.
 141. Vazquez S. Drug-drug interactions in an era of multiple anticoagulants: a focus on clinically relevant drug interactions. *Blood*. 2018;132(21):2230-9.
 142. Iniesta Navalón C, Urbieta Sanz E, Gascón Cánovas JJ, Madrigal de Torres M, Piñera Salmerón P. Evaluación de la anamnesis farmacoterapéutica realizada en el servicio de urgencias al ingreso hospitalario. *Emergencias*. 2011;23:365-71.
 143. Gassó Sánchez A, Real Campaña JM, Franco Sorolla JM, Povar Marco BJ, Abad Sazatornil MR. Evaluación de la seguridad de los anticoagulantes orales de acción directa. *Med Clin (Barc)* [Internet]. 2018;Online. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-medicina-clinica-2-avance-resumen-evaluacion-seguridad-los-anticoagulantes-orales-S0025775318306316?referer=buscador>
 144. Garmendia CA, Gorra LN, Rodriguez AL, Trepka MJ, Veledar E, Madhivanan P. Evaluation of the Inclusion of Studies Identified by the FDA as Having Falsified Data in the Results of Meta-analyses: The Example of the Apixaban Trials. *JAMA Intern Med*. 2019;179(4):582-4.
 145. Budnitz DS, Shehab N, Kegler SR, Richards CL. Medication Use Leading to Emergency Department Visits for Adverse Drug Events in Older Adults. *Ann Intern Med*. 2007;147(11):755-65.
 146. Testa S, Tripodi A, Legnani C, Pengo V, Abbate R, Dellanoce C, et al. Plasma levels of direct oral anticoagulants in real life patients with atrial fibrillation: Results observed in four anticoagulation clinics. *Thromb Res*. 2016;137:178-83.
 147. Reilly PA, Lehr T, Haertter S, Connolly SJ, Yusuf S, Eikelboom JW, et al. The

Effect of Dabigatran Plasma Concentrations and Patient Characteristics on the Frequency of Ischemic Stroke and Major Bleeding in Atrial Fibrillation Patients: The RE-LY Trial (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy). J Am Coll Cardiol. 2014;63(4):321-8.