

REVISIÓN

Utilización de los anticoagulantes orales de acción directa en Atención Primaria de España. Posicionamiento de SEMERGEN ante la situación actual



J.L. Llísterri Caro^a, S. Cinza-Sanjurjo^{b,*}, J. Polo García^c y M.A. Prieto Díaz^d

^a Médico de Familia, Fundación de Investigación SEMERGEN, Madrid, España

^b Medicina Familiar y Comunitaria, Centro de Salud Porto do Son, Porto do Son, A Coruña, España

^c Medicina Familiar y Comunitaria, Centro de Salud Casar de Cáceres, Casar de Cáceres, Cáceres, España

^d Medicina Familiar y Comunitaria, Centro de Salud Vallobín-La Florida, Oviedo, España

Recibido el 10 de mayo de 2019; aceptado el 13 de junio de 2019

Disponible en Internet el 19 de julio de 2019

PALABRAS CLAVE

Anticoagulantes orales de acción directa;
Estudios en vida real;
Antagonistas de la vitamina K

Resumen Los anticoagulantes orales de acción directa (ACOD) son fármacos que han demostrado tener un perfil de seguridad superior a los antivitamina K (AVK). En España la prescripción de los ACOD está subordinada a un visado de inspección que recoge las condiciones clínicas definidas en el Informe de Posicionamiento Terapéutico (IPT) de la Agencia Española del Medicamento del año 2013, actualizado en 2016. Estas recomendaciones no coinciden con las de la Sociedad Europea de Cardiología (2016), limitando el uso de ACOD a un tratamiento de segunda línea en la mayoría de los casos. Además, el IPT se aplica de manera distinta en las comunidades autónomas e incluso en las áreas sanitarias, lo que origina una gran variabilidad en las condiciones de prescripción, generando desigualdades territoriales en la accesibilidad a estos fármacos por parte de los pacientes. La eliminación del visado y la adecuación de la prescripción a las recomendaciones de las guías de práctica clínica son dos aspectos clave para neutralizar las actuales barreras administrativas y clínicas para el uso eficiente de los ACOD en atención primaria (AP). SEMERGEN apuesta por el refuerzo de la formación clínica del médico de AP y la alianza con los pacientes para promover la concienciación y el conocimiento de la fibrilación auricular.

© 2019 Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN). Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: scinzas@semergen.es (S. Cinza-Sanjurjo).

KEYWORDS

Direct-acting oral anticoagulants;
Real-life studies;
Vitamin K antagonists

Use of direct-acting oral anticoagulants in Primary Care in Spain. Positioning statement by SEMERGEN on the current situation

Abstract The direct-acting oral anticoagulants (DOACs) are drugs that have been shown to have a safety profile superior to the vitamin K antagonists (VKA). The prescribing of DOACs in Spain is subject to approval in the form of an inspection visa. This sets out the clinical conditions defined in the Spanish Medicines Agency Therapeutic Positioning Report (TPR) of 2013, updated in 2016. These recommendations do not coincide with those of the European Cardiology Society (2016), restricting the use of DOACs to a second-line treatment in the majority of cases. Furthermore, this TPR is applied differently in the Regional Autonomous Communities and even in different health areas. This leads to a wide variation in the prescribing conditions, causing territorial inequalities in accessibility to these drugs by patients. The removal of the visa, and the appropriateness of the prescription to the recommendations of the Clinical Practice guidelines are key aspects to neutralise the current administrative and clinical barriers for the efficient use of DOACs in Primary Care. SEMERGEN supports the boosting of the clinical training and alliance with the patients in order to promote awareness and knowledge of atrial fibrillation.

© 2019 Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN). Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Justificación

Han transcurrido casi dos años desde la publicación del Posicionamiento de SEMERGEN sobre la utilización de los anticoagulantes orales de acción directa (ACOD)¹. Durante este tiempo, poco se ha avanzado en las legítimas reivindicaciones de los médicos de familia para poder prescribir estos fármacos en la práctica clínica sin las barreras administrativas actuales que limitan su uso, como es el visado. Sin embargo, sí que se ha avanzado, y mucho en estos dos años, en el conocimiento de la eficacia, seguridad y efectividad de los ACOD respecto a los antivitaminas K (AVK).

La publicación de un buen número de estudios de vida real, que confirman los resultados mostrados por los ensayos clínicos, justifica que desde la SEMERGEN se revisen los mismos en aras de seguir avanzando en el conocimiento y tratamiento de la fibrilación auricular (FA) no valvular y en el necesario cambio de paradigma para una prescripción razonada, basada en las guías de práctica clínica, por parte del médico de Atención Primaria (AP). Este documento también pretende, por una parte, neutralizar la confusión que todavía subyace en algunos compañeros de AP sobre la eficacia y seguridad de los ACOD, y por la otra, alertar a las autoridades sanitarias de la necesidad de ser coherentes con los avances científicos y adicionalmente, regular el marco normativo actual que implica la necesaria eliminación de los instrumentos de control derivados del visado de inspección en la prescripción.

Importancia de la fibrilación auricular

La fibrilación auricular (FA) es la arritmia más frecuente. La prevalencia aumenta en las personas de mayor edad y con otras enfermedades, como hipertensión arterial (HTA), enfermedad coronaria, obesidad, enfermedad renal crónica

o insuficiencia cardíaca, y es la causa más frecuente de muerte y reingreso hospitalario en los pacientes con insuficiencia cardíaca².

Las directrices de la Sociedad Europea de Cardiología (2016)³ recomiendan el cribado oportunista de la FA en las personas mayores de 65 años. Estos controles del ritmo del pulso son una forma sencilla de detectar la FA y deben ser práctica habitual en el ámbito de la atención primaria (AP).

Los pacientes con FA tienen el doble de riesgo de muerte en comparación con los pacientes sin FA y más riesgo de eventos isquémicos, como el infarto de miocardio o el ictus, cuyo riesgo es hasta 5 veces superior^{4,5}. En comparación con los ictus causados por otras etiologías, los ictus asociados a la FA tienen una mayor mortalidad, dejan más secuelas y tienen un mayor riesgo de recurrencias^{4,6}. Asimismo, los gastos sociales y sanitarios asociados al ictus son muy elevados⁷⁻⁹.

Abordaje integral de los pacientes con FA no valvular

La FA suele ser asintomática («silente») y habitualmente detectada por personal sanitario de AP. La atención integral de la FA requiere la cooperación de médicos de AP, cardiólogos, cirujanos cardíacos, neurólogos, hematólogos, internistas, profesionales afines y pacientes para abordar los cambios en el estilo de vida, el tratamiento de las enfermedades cardiovasculares subyacentes y el tratamiento específico de la FA^{10,11}.

En la evaluación inicial se recomienda valorar los siguientes aspectos³: a) inestabilidad hemodinámica o síntomas limitantes graves; b) presencia de factores precipitantes (tirotoxicosis, sepsis o FA posoperatoria) y entidades cardiovasculares subyacentes; c) riesgo de accidente

cerebrovascular (ACV) y necesidad de anticoagulación; d) frecuencia cardíaca y necesidad de control de la frecuencia, y e) evaluación de los síntomas y decisiones sobre el control del ritmo cardíaco.

Los signos clínicos que indican actuación urgente por un equipo especializado son³: inestabilidad hemodinámica, frecuencia cardíaca incontrolable, bradicardia sintomática que no responde a tratamiento, angina grave o empeoramiento de la función ventricular izquierda, accidente isquémico transitorio o ACV.

La atención integral de los pacientes con FA de nuevo diagnóstico debería ser clave para superar las carencias actuales del tratamiento de la FA, especialmente la infrautilización de la anticoagulación, el acceso al tratamiento para el control del ritmo cardíaco y la incoherencia de las distintas estrategias de reducción del riesgo cardiovascular^{3,12,13}.

En todo caso, debe saberse que la anticoagulación de todo paciente que la requiera debe iniciarse pronto y no requiere sistemáticamente la valoración de un especialista en FA ni en anticoagulación³.

Escalas de riesgo de accidente cerebrovascular y de sangrado

La prevención de las complicaciones tromboembólicas es uno de los pilares en el manejo de todos los pacientes con FA. Si bien las escalas de estratificación de riesgo (CHADS₂¹⁴, CHA₂DS₂-VASc¹⁵) sirven para establecer la indicación de anticoagulación, las diferentes escalas de sangrado (HAS-BLED¹⁶, HEMORR₂HAGES¹⁷, ATRIA¹⁸, ORBIT¹⁹, ABC²⁰) no contraindican por sí mismas el inicio de anticoagulación, sino que ayudan a identificar los factores que incrementan el riesgo de sangrado y a tomar las medidas oportunas para disminuir este riesgo³.

La escala CHA₂DS₂-VASc¹⁵ se considera la más adecuada para valorar el riesgo tromboembólico de los pacientes que se van a beneficiar del tratamiento anticoagulante oral, y es la utilizada para indicar la anticoagulación oral y el uso de los anticoagulantes orales de acción directa (ACOD). A este respecto, las últimas guías europeas de FA³ recomiendan la anticoagulación en sujetos con FA y CHA₂DS₂-VASc ≥ 2 (varones) o ≥ 3 (mujeres), y se aconseja anticoagulación en caso de CHA₂DS₂-VASc = 1 (varones) y = 2 (mujeres)³.

Anticoagulantes orales para pacientes con fibrilación auricular no valvular

A continuación se resumen los tratamientos antitrombóticos que más se han empleado para la prevención del ictus en esta población. Vaya por delante que tanto los antivitaminas K (AVK) como los ACOD son efectivos para la prevención del riesgo de ACV en la FA.

Tratamiento antiagregante

Teniendo en cuenta la escasa eficacia para la prevención del ictus y el riesgo de sangrado, similar al de los anticoagulantes orales, no está justificado el tratamiento antiagregante para la prevención del ictus en el paciente con FA. Solo se debería plantear en el caso de que el paciente se negara a

tomar cualquier tratamiento anticoagulante, advirtiéndole de los riesgos que conlleva esa decisión^{3,21,22}.

Antivitamina K

Aunque existe amplia experiencia clínica con los AVK, la realidad es que los AVK poseen varias desventajas (estrecha ventana terapéutica, variabilidad del efecto anticoagulante, controles periódicos de la anticoagulación, ajustes frecuentes de dosis) que pueden limitar su uso en la práctica clínica. El control adecuado del INR (Índice Internacional Normalizado) es necesario en todo paciente tratado con AVK para evitar un riesgo innecesario de eventos tromboembólicos y/o hemorrágicos. El médico de AP está perfectamente capacitado para realizar este control en la gran mayoría de los pacientes, y por tanto es el que mejor puede identificar al paciente con un pobre control de la anticoagulación y tomar las medidas necesarias para corregir esta situación (ajuste de dosis, implementación de estrategias de mejora de adherencia terapéutica y, cuando no es posible, el cambio a otras alternativas terapéuticas). En la actualidad, entre el 45 y el 55% de los pacientes tienen un mal control habitual del INR en España²³⁻²⁵. Con las alternativas terapéuticas actuales este porcentaje es inaceptablemente elevado.

Anticoagulantes orales de acción directa

Los ACOD tienen una cinética, un efecto anticoagulante predecible, además de una ventana terapéutica amplia, no es necesario monitorizar la actividad anticoagulante y se pueden prescribir a dosis fijas, de acuerdo a ciertas características clínicas^{3,26}. En conjunto, en comparación con warfarina, los ACOD reducen el riesgo de ictus y embolismo sistémico en un 19%, el de muerte por cualquier causa en un 10% y el de hemorragia intracraneal en un 52%²⁷. En la actualidad hay 4 ACOD comercializados (dabigatrán, rivaroxabán, apixabán y edoxabán) en base a los ensayos clínicos pivotales de fase III (tabla 1)²⁸⁻³¹.

Si bien la información proveniente de los ensayos clínicos es de sumo interés, estos estudios tienen unos criterios de inclusión y exclusión estrictos, así como un seguimiento más estrecho de lo habitual, lo que hace que su información no sea siempre aplicable a los pacientes de vida real. Por este motivo, es imprescindible conocer el funcionamiento de estos fármacos en condiciones de práctica clínica diaria, lo cual posibilita evaluar la seguridad y la efectividad clínica de los mismos en pacientes con características clínicas más variables y próximas a la realidad.

Como conclusión de estos ensayos clínicos podemos afirmar que los ACOD son al menos igual de eficaces que warfarina, pero con menor tasa de hemorragias, sobre todo intracraneales. Se debe tener precaución en los sangrados digestivos, que sí parece que aumentan. Además, el paciente que recibe ACOD debe ser controlado en las consultas tanto de enfermería como de medicina, especialmente en el control de los factores de riesgo cardiovascular, pero también en el control de síntomas de la FA, como en la posible presencia de efectos secundarios asociados al consumo del ACOD.

Tabla 1 Resumen de los ensayos clínicos pivotaes de los ACOD en comparación con warfarina

ACOD	Diseño	Pacientes (n)	Seguimiento (años)	Edad (años)	CHADS2 medio	Principales conclusiones (vs warfarina)
Dabigatrán (RE-LY)	Distribución aleatoria, sin enmascaramiento	18.113	2	63,6	2,1	Ictus/ES: D150: RR 0,65 (IC 95%: 0,52-0,81) D110: RR 0,89 (IC 95%: 0,73-1,09) Sangrado mayor: D150: RR 0,94 (IC 95%: 0,82-1,08) D110: RR 0,80 (IC 95%: 0,70-0,93) Muerte por cualquier causa: D150: RR 0,88 (IC 95%: 0,77-1,00) D110: RR 0,91 (IC 95%: 0,80-1,03)
Rivaroxabán (ROCKET-AF)	Distribución aleatoria, enmascaramiento doble	14.264	1,9	60,3	3,5	Ictus/ES: HR = 0,88 (IC 95%: 0,75-1,03) Sangrado mayor: HR = 1,04 (IC 95%: 0,90-2,30) Muerte por cualquier causa: HR = 0,85 (IC 95%: 0,70-1,02)
Apixabán (ARISTOTLE)	Distribución aleatoria, enmascaramiento doble	18.201	1,8	64,5	2,1	Ictus/ES: HR = 0,79 (IC 95%: 0,66-0,95) Sangrado mayor: HR = 0,69 (IC 95%: 0,60-0,80) Muerte por cualquier causa: HR = 0,89 (IC 95%: 0,80-0,99)
Edoxabán (ENGAGE AF-TIMI 48)	Distribución aleatoria, enmascaramiento doble	21.105	2,8	61,9	2,8	Ictus/ES: E60: HR = 0,87 (IC 95%: 0,73-1,04) E30: HR = 1,13 (IC 95%: 0,96-1,34) Sangrado mayor: E60: HR = 0,80 (IC 95%: 0,71-0,91) E30: HR = 0,47 (IC 95%: 0,41-0,55) Muerte por cualquier causa: E60: HR = 0,92 (IC 95%: 0,83-1,01) E30: HR = 0,87 (IC 95%: 0,79-0,96)

ACOD: anticoagulantes orales de acción directa; D110: dabigatrán 110 mg; D150: dabigatrán 150 mg; E30 mg: edoxabán 30 mg; E60: edoxabán 60 mg; ES: embolismo sistémico; HR: hazard ratio; IC: intervalo de confianza; RR: riesgo relativo.
Tomado de referencias 3 y 28-31.

Estudios observacionales de vida real. Revisión de la evidencia científica

En los últimos años se han publicado numerosos estudios de vida real con los diferentes ACOD, algunos comparativos (frente a AVK o frente a otros ACOD) y otros no comparativos (tabla 2)³²⁻⁶⁴. Globalmente, y con las limitaciones de estos estudios, los datos mostrados son consistentes, incluso en algunos casos mejores, a los reportados en los ensayos clínicos pivotaes³²⁻⁶⁴.

Aunque en los últimos años se han reportado algunas limitaciones de los ensayos clínicos pivotaes y que para algunos autores se podría poner en duda alguno de los resultados de estos estudios⁴⁴⁻⁴⁶, lo cierto es que algunas de estas limitaciones han podido favorecer a los ACOD, pero otras a warfarina (por ejemplo, la fase en abierto durante el mes siguiente a terminar el ROCKET-AF²⁹). Además, estos estudios han sido analizados en profundidad por las agencias reguladoras (EMA y FDA) y los autores de los estudios contestaron correctamente a cualquier duda que se les planteó, dando su aprobación, al igual que hizo el Ministerio de

Sanidad²⁶. Es más, los estudios de práctica clínica, realizados en decenas de miles de pacientes de vida real, han confirmado los buenos resultados de los ensayos clínicos pivotaes³²⁻⁶⁴.

Por otra parte, se ha objetivado que tanto la adherencia al tratamiento como la satisfacción con el tratamiento anticoagulante por parte del paciente son mayores con los ACOD en comparación con los AVK (tabla 2).

Debido a que los ACOD tienen un inicio y un final de acción rápidos, en caso de hemorragia grave solo en algunos casos va a ser necesario el empleo de un antídoto. Actualmente ya hay uno aprobado para su uso en práctica clínica (idarucizumab para dabigatrán), y en breve estará disponible el antídoto para rivaroxabán y apixabán (andexanet alfa), que ya ha recibido opinión favorable del *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) de la EMA.

Finalmente, se han realizado distintos estudios de coste-efectividad (tabla 2), y en resumen, estos estudios señalan que los ACOD son una alternativa coste-efectiva en los pacientes con un pobre control del INR, así como en los pacientes con un elevado riesgo tromboembólico y/o

Tabla 2 Estudios de práctica clínica real realizados con los ACOD^a

	Diseño	Resultados principales	
		ACOD vs warfarina	
Laliberte ³²	Análisis retrospectivo de pacientes con FANV y CHADS ₂ ≥ 1 que iniciaron tratamiento con rivaroxabán (n = 3.654) o warfarina (n = 14.616) entre mayo de 2011 y julio de 2012		Salvo por un menor riesgo de tromboembolismo venoso (HR = 0,36; IC 95%: 0,24-0,54; p < 0,0001) y una mayor persistencia con el tratamiento (HR = 0,66; IC 95%: 0,60-0,72; p < 0,0001) con rivaroxabán, no se encontraron diferencias significativas ni en el riesgo de sangrado ni en el de ictus/ES entre ambos tratamientos
Graham ³³	Análisis retrospectivo (<i>propensity score-matched</i>) de pacientes ancianos de Medicare que iniciaron tratamiento con dabigatrán (n = 67.207) o warfarina (n = 67.207) entre octubre de 2010 y diciembre de 2012. Dosis dabigatrán 150 mg/12 h (84%) y 75 mg/12 h (16%)		En comparación con warfarina, dabigatrán redujo el riesgo de ictus isquémico en un 20% (HR = 0,80; IC 95%: 0,67-0,96), el de hemorragia intracraneal en un 66% (HR = 0,34; IC 95%: 0,26-0,46), y el de muerte en un 14% (HR = 0,86; IC 95%: 0,77-0,96), sin diferencias significativas en el riesgo de infarto de miocardio (HR = 0,92; IC 95%: 0,78-1,08), pero con un mayor riesgo de sangrado gastrointestinal (HR = 1,28; IC 95%: 1,14-1,44)
Coleman ³⁴	Estudio retrospectivo que analizó la efectividad en pacientes con FANV atendidos en AP en Alemania que comenzaron tratamiento con rivaroxabán (n = 1.039) o AVK (n = 1.039)		El tratamiento con rivaroxabán se asoció con una reducción significativa de la variable combinada tiempo hasta ictus isquémico, AIT, hemorragia intracerebral, otra hemorragia intracraneal no traumática, infarto de miocardio, en el año previo a iniciar el tratamiento (1,97 vs 3,68 eventos por 100 pacientes-año)
Li ³⁵	Análisis retrospectivo de base de datos de Estados Unidos de pacientes con FANV que iniciaron tratamiento con apixabán (n = 38.470) o warfarina (n = 38.470) entre enero de 2013 y septiembre de 2015		En comparación con warfarina, los pacientes que iniciaron tratamiento con apixabán tuvieron un menor riesgo de ictus/ES (HR = 0,67; IC 95%: 0,59-0,76) y de sangrados mayores (HR = 0,60; IC 95%: 0,54-0,65), así como de hemorragia intracraneal y de hemorragia gastrointestinal
Dukanovic ³⁶	Registro nacional danés que incluyó a pacientes con FA con un riesgo bajo o intermedio de ictus que comenzaban tratamiento con dabigatrán, rivaroxabán, o apixabán, en comparación con AVK. Solo se incluyeron a los pacientes que tomaban la dosis estándar de ACOD		No se encontraron diferencias significativas entre AVK y cualquiera de los ACOD en cuanto al riesgo de ictus en pacientes con un riesgo bajo o intermedio. Sin embargo, en pacientes con un riesgo intermedio de ictus el tratamiento con dabigatrán se asoció con un menor riesgo de sangrados en comparación con AVK
Yao ³⁷	Estudio retrospectivo realizado con pacientes incluidos en la base de datos de Medicare y que estaban recibiendo tratamiento anticoagulante oral por FANV entre el 1 de octubre de 2010 y el 30 de junio de 2015. Se diseñaron tres cohortes mediante <i>propensity score</i> de los ACOD frente a warfarina: apixabán-warfarina (n = 15.390), dabigatrán-warfarina (n = 28.614) y rivaroxabán-warfarina (n = 32.350)		Frente a warfarina, apixabán mostró menor riesgo de eventos tromboembólicos (HR = 0,67; IC 95%: 0,46-0,98, p = 0,04) y similares riesgos para dabigatrán (HR = 0,98; IC 95%: 0,76-1,26; p = 0,98) y rivaroxabán (HR = 0,93; IC 95%: 0,72-1,19; p = 0,56). Frente a warfarina, apixabán (HR = 0,45; IC 95%: 0,34-0,59; p < 0,001) y dabigatrán (HR = 0,79; IC 95%: 0,67-0,94; p < 0,01) mostraron menor riesgo de sangrado y rivaroxabán (HR = 1,04; IC 95%: 0,90-1,20; p = 0,60) mostró un riesgo similar
Larsen ³⁸	Estudio de cohortes danés de ámbito nacional que incluyó pacientes que iniciaron anticoagulación oral por FANV entre agosto de 2011 y octubre de 2015. Los fármacos analizados fueron warfarina (n = 35.436), dabigatrán 150 mg (n = 12.701), rivaroxabán 20 mg (n = 7.192) y apixabán 5 mg (n = 6.349)		Frente a warfarina, rivaroxabán mostró menor tasa de ictus y eventos tromboembólicos (HR = 0,83; IC 95%: 0,69-0,99). El riesgo de muerte, a lo largo del seguimiento, fue menor para apixabán (HR = 0,65; IC 95%: 0,56-0,75) y dabigatrán (HR = 0,63; IC 95%: 0,48-0,82). Finalmente, el riesgo de sangrado fue menor para apixabán (HR = 0,63; IC 95%: 0,53-0,76) y dabigatrán (HR = 0,61; IC 95%: 0,51-0,74)

Tabla 2 (continuación)

Nielsen ³⁹	Estudio de cohortes danés de ámbito nacional que incluyó pacientes que iniciaron anticoagulación oral por FANV entre agosto de 2011 y febrero de 2016. Los fármacos analizados fueron warfarina (n = 38.893), dabigatrán 110 mg (n = 8.875), rivaroxabán 15 mg (n = 3.476) y apixabán 2,5 mg (n = 4.400). Se realizó seguimiento durante 1 año	Frente a warfarina, apixabán 2,5 mg mostró mayor riesgo de eventos tromboembólicos (HR = 1,19; IC 95%: 0,95-1,49), sin que se observaran diferencias en los pacientes con dabigatrán 110 mg (HR = 0,89; IC 95%: 0,77-1,03) ni rivaroxabán 15 mg (HR = 0,89; IC 95%: 0,69-1,16). Frente a warfarina, para el objetivo de seguridad, definida como tasa de hemorragias, se observó menor riesgo para dabigatrán 110 mg (HR = 0,80; IC 95%: 0,70-0,92) y similares para apixabán 2,5 mg (HR = 0,96; IC 95%: 0,73-1,27) y rivaroxabán 15 mg (HR = 1,06; IC 95%: 0,87-1,29)
Coleman ⁴⁰	Análisis de la base de datos del MarketScan que incluyó pacientes que iniciaron anticoagulación por FANV entre enero de 2012 y junio de 2015 con antecedente de ictus isquémico o ataque isquémico transitorio. Se realizaron emparejamientos mediante <i>propensity score</i> obteniendo grupos de apixabán-warfarina (n = 2.514) dabigatrán-warfarina (n = 1.962) y rivaroxabán-warfarina (n = 5.208). El seguimiento medio fue de 0,5-0,6 años	Frente a warfarina, apixabán no mostró reducción del objetivo primario (ictus isquémico y hemorragia intracraneal) (HR = 0,70; IC 95%: 0,33-1,48) ni tampoco dabigatrán (HR = 0,53; IC 95%: 0,26-1,07). Rivaroxabán frente a warfarina sí mostró reducción del riesgo del objetivo primario (HR = 0,45; IC 95%: 0,29-0,72) Para el sangrado mayor, frente a warfarina, ni apixabán (HR = 0,79; IC 95%: 0,38-1,64) ni dabigatrán (HR = 0,58; IC 95%: 0,26-1,27) ni rivaroxabán (HR = 1,07; IC 95%: 0,71-1,61) mostraron diferencias
Amin ⁴¹	Estudio retrospectivo sobre la base de datos de Medicare que incluyó pacientes mayores de 65 años que iniciaron anticoagulación oral por FANV entre el 1 de enero de 2013 y el 31 de diciembre de 2014. Los pacientes fueron emparejados mediante <i>propensity score</i> en base a características clínicas y demográficas para comparar cada ACOD frente a warfarina: apixabán-warfarina (20.803 pares de pacientes), rivaroxabán-warfarina (52.476 pares de pacientes) y dabigatrán-warfarina (16.731 pares de pacientes)	Frente a warfarina, apixabán (HR = 0,40; IC 95%: 0,31-0,53) y rivaroxabán (HR = 0,72; IC 95%: 0,63-0,83) mostraron menor riesgo de eventos tromboembólicos; apixabán (HR = 0,51; IC 95%: 0,44-0,58) y dabigatrán (HR = 0,79; IC 95%: 0,69-0,91) mostraron menor riesgo de sangrado, mientras que rivaroxabán (HR = 1,17; IC 95%: 1,10-1,26) mostró incremento del riesgo de sangrado mayor
Lip ⁴²	Estudio de cohortes que se sirve de datos de registros daneses que utiliza las dosis estándares de los ACOD frente a warfarina. Incluyó un total de 14.020 pacientes	No se observaron diferencias en el riesgo de eventos tromboembólicos ni ictus isquémicos de los ACOD frente a warfarina. Para el análisis de sangrados, apixabán (HR = 0,35; IC 95%: 0,17-0,72) y dabigatrán (HR = 0,48; IC 95%: 0,30-0,77) mostraron menor riesgo de sangrado y rivaroxabán (HR = 0,84; IC 95%: 0,49-1,44) no mostró diferencias estadísticamente significativas
Vinogradova ⁴³	Estudio de cohortes abierto, en el sistema público de salud del Reino Unido, en el que participaron médicos de familia integrado en <i>QResearch or Clinical Practice Research Datalink</i> . Se seleccionaron pacientes que iniciaron anticoagulación entre 2011 y 2016 por FA (132.231 warfarina, 7.744 dabigatrán, 37.863 rivaroxabán y 18.223 apixabán)	Apixabán mostró, frente a warfarina, menor riesgo de sangrado mayor (0,66; IC 95%: 0,54-0,79) y de hemorragia intracraneal (0,40; IC 95%: 0,25-0,64). Dabigatrán, frente a warfarina, mostró menor riesgo de hemorragia intracraneal (0,45; IC 95%: 0,26-0,77). Se observó un incremento de la mortalidad total en pacientes que recibieron rivaroxabán (1,19; IC 95%: 1,09-1,29) y dosis bajas de apixabán (1,27; IC 95%: 1,12-1,45)

Tabla 2 (continuación)

Lip ⁴⁴	Análisis del estudio ARISTOPHANES (<i>Anticoagulants for Reduction in Stroke: Observational Pooled Analysis on Health Outcomes and Experience of Patients</i>) que utiliza múltiples bases de datos para analizar la incidencia de eventos tromboembólicos y sangrados en pacientes que reciben tratamiento anticoagulante oral por FANV. En este análisis se incluyeron pacientes que iniciaron tratamiento anticoagulante entre el 1 de enero de 2013 y el 30 de septiembre de 2015. Se realizó un pareamiento mediante <i>propensity score</i> obteniendo 6 pares de pacientes: 57.929 pares de pacientes en el grupo apixabán-warfarina, 26.838 pares de pacientes en el grupo dabigatrán-warfarina, 83.007 pares de pacientes en el grupo rivaroxabán-warfarina, 27.096 pares de pacientes en el grupo apixabán-dabigatrán, 62.619 pares de pacientes en el grupo apixabán-rivaroxabán y 27.538 pares de pacientes en el grupo dabigatrán-rivaroxabán	Frente a warfarina, mostraron reducción de eventos tromboembólicos apixabán (HR = 0,61; IC 95%: 0,54-0,69), dabigatrán (HR = 0,80; IC 95%: 0,68-0,94) y rivaroxabán (HR = 0,75; IC 95%: 0,69-0,82); también mostraron reducción de sangrados mayores apixabán (HR = 0,58; IC 95%: 0,54-0,62) y dabigatrán (HR = 0,73; IC 95%: 0,66-0,81), mientras que rivaroxabán mostró incremento de sangrados mayores (HR = 1,07; IC 95%: 1,02-1,13)
Forslund ⁴⁵	Estudio de cohortes realizado en base al registro de salud de Estocolmo, que incluye una población de 2,2 millones de habitantes. Se compararon pacientes que recibieron AVK (n = 12.919) o ACOD (n = 9.279) por FANV	Los ACOD mostraron similar riesgo de eventos tromboembólicos (HR = 0,94; IC 95%: 0,85-1,05) y de hemorragias severas (HR = 1,02; IC 95%: 0,88-1,19). Mostraron menor riesgo de hemorragias intracraneales (HR = 0,72; IC 95%: 0,53-0,97) y de ictus hemorrágicos (HR = 0,56; IC 95%: 0,34-0,93), pero mayor riesgo de sangrado gastrointestinal (HR = 1,28; IC 95%: 1,04-1,59)
Anguita ⁶⁵	Registro prospectivo de pacientes con FANV a tratamiento con ACOD o AVK que analiza la tasa de eventos en ambos grupos. Incluyó 2.178 pacientes (24,5% en tratamiento con ACOD y 1.645 con AVK)	Se observó una tendencia a menor incidencia de eventos, pero sin alcanzar significación estadística en todos los eventos mayores: ictus (HR = 0,42; IC 95%: 0,16-1,07), embolia sistémica (HR = 0,47; IC 95%: 0,20-1,16), hemorragia mayor (HR = 0,76; IC 95%: 0,50-1,15), muerte cardiovascular (HR = 0,67; IC 95%: 0,39-1,18) y muerte por cualquier causa (HR = 0,86; IC 95%: 0,62-1,19). También se observó reducción de riesgo en el ítem combinado (ictus, embolia sistémica, hemorragia mayor y muerte) pero sin alcanzar significación estadística (HR = 0,82; IC 95%: 0,64-1,05)
ACOD vs ACOD		
Coleman ⁴⁶	Estudio retrospectivo en el que se incluyó a pacientes con FANV y CHA2DS2-VASc ≥ 2 que iniciaron tratamiento con rivaroxabán (n = 11.411), apixabán (n = 4.083) o warfarina (n = 11.411/4.083). Se excluyó a los pacientes con ictus, embolismo sistémico o hemorragia intracraneal previa	En comparación con warfarina, rivaroxabán se asoció con una reducción de la variable combinada ictus isquémico o hemorragia intracraneal (HR = 0,61; IC 95%: 0,45-0,82) En comparación con warfarina, hubo una tendencia a que apixabán redujera la variable combinada de ictus isquémico o hemorragia intracraneal (HR = 0,63; IC 95%: 0,35-1,12)
Ellis ⁴⁷	Estudio retrospectivo de pacientes consecutivos con FA que comenzaron tratamiento con dabigatrán (n = 5.976), rivaroxabán (n = 2.709) o warfarina (n = 9.564) durante un periodo de 3 años	La incidencia de sangrados por 100 pacientes año fue de 3,9 para warfarina, 4,2 para dabigatrán y 4,1 para rivaroxabán, y la de hemorragias intracraneales fue de 0,71, de 0,40 y de 0,27, respectivamente

Tabla 2 (continuación)

Graham ⁴⁸	Estudio retrospectivo de pacientes con FANV ≥ 65 años de Medicare que iniciaron tratamiento con dabigatrán (n = 52.240) o rivaroxabán (n = 66.651) entre noviembre de 2011 y junio de 2014	El empleo de rivaroxabán se asoció con una tendencia a presentar menos ictus tromboembólicos (HR = 0,81; IC 95%: 0,65-1,01; p = 0,07), pero con un aumento en el riesgo de hemorragia intracraneal (HR = 1,65; IC 95%: 1,20-2,26; p = 0,002) y de sangrados mayores extracraneales (HR = 1,48; IC 95%: 1,32-1,67; p < 0,001)
Yao ⁴⁹	Estudio realizado empleando base de datos de Estados Unidos, en el que se incluyó a pacientes con FA que iniciaron tratamiento con apixabán, dabigatrán, rivaroxabán o warfarina entre octubre de 2010 y junio de 2015. Se comparó apixabán vs warfarina (n = 15.390), dabigatrán vs warfarina (n = 28.614) y rivaroxabán vs warfarina (n = 32.350)	En comparación con warfarina, el riesgo de ictus/ES fue menor con apixabán (HR = 0,67; IC 95%: 0,46-0,98; p = 0,04), pero similar con dabigatrán y rivaroxabán (dabigatrán: HR = 0,98; IC 95%: 0,76-1,26; p = 0,98; rivaroxabán: HR = 0,93; IC 95%: 0,72-1,19; p = 0,56) En cuanto a los sangrados mayores, en comparación con warfarina, apixabán y dabigatrán se asociaron con un menor riesgo (apixabán: HR = 0,45; IC 95%: 0,34-0,59; p < 0,001; dabigatrán: HR = 0,79; IC 95%: 0,67-0,94; p < 0,01), y rivaroxabán con un riesgo similar (HR = 1,04; IC 95%: 0,90-1,20; p = 0,60) Todos los ACOD se asociaron con un menor riesgo de hemorragia intracraneal vs warfarina
Lip ⁵⁰	Análisis de base de datos de Estados Unidos de pacientes con FANV en los que se inició tratamiento anticoagulante (warfarina, n = 15.461; apixabán, n = 7.438; rivaroxabán, n = 17.801; dabigatrán, n = 4.661) entre enero de 2013 y diciembre de 2014, con al menos 1 año de seguimiento	En comparación con warfarina, apixabán (HR = 0,53; IC 95%: 0,39-0,71) y dabigatrán (HR = 0,69; IC 95%: 0,50-0,96) se asociaron con un menor riesgo de sangrados mayores. Con rivaroxabán, el riesgo fue similar que con warfarina (HR = 0,98; IC 95%: 0,83-1,17). Rivaroxabán presentó un mayor riesgo de sangrados mayores frente a apixabán (HR = 1,82; IC 95%: 1,36-2,43)
Larsen ⁵¹	Análisis de 3 registros daneses en el que se incluyeron pacientes con FANV que iniciaron tratamiento con warfarina (n = 35.436), dabigatrán 150 mg (n = 12.701), rivaroxabán 20 mg (n = 7.192) y apixabán 5 mg (n = 6.349) entre agosto de 2011 y octubre de 2015	Tras 1 año de seguimiento, rivaroxabán redujo el riesgo de ictus/ES en comparación con warfarina (HR = 0,83; IC 95%: 0,69-0,99). El riesgo de ictus isquémico fue similar entre dabigatrán o apixabán y warfarina El riesgo anual de muerte fue significativamente más bajo con apixabán (5,2%) y dabigatrán (2,7%) (HR = 0,65; IC 95%: 0,56-0,75, y HR = 0,63; IC 95%: 0,48-0,82, respectivamente) en comparación con warfarina (8,5%), pero no con rivaroxabán (7,7%) El riesgo de cualquier sangrado fue significativamente más bajo con apixabán y dabigatrán en comparación con warfarina, y similar entre warfarina y rivaroxabán
Noseworthy ⁵²	Estudio retrospectivo sobre base de datos administrativa de Estados Unidos, de pacientes que estaban recibiendo tratamiento con ACOD entre el 1 de octubre de 2010 y el 28 de febrero de 2015. Se compararon los tres ACOD comercializados a través de tres grupos de análisis obtenidos mediante <i>propensity score</i> : rivaroxabán-dabigatrán (n = 31.574), apixabán-dabigatrán (n = 13.084) y apixabán-rivaroxabán (n = 13.130)	No se observaron diferencias entre ACOD para eventos tromboembólicos: rivaroxabán-dabigatrán (HR = 1,00; IC 95%: 0,75-1,32), apixabán-dabigatrán (HR = 0,82; IC 95%: 0,51-1,31) y apixabán-rivaroxabán (HR = 1,05; IC 95%: 0,64-1,72) En cuanto a la tasa de eventos hemorrágicos, apixabán mostró menor riesgo que rivaroxabán (HR = 0,39; IC 95%: 0,28-0,54) y que dabigatrán (HR = 0,50; IC 95%: 0,36-0,70)
Staerk ⁵³	Registro nacional danés en el que se incluyeron 23.633 pacientes con FA que iniciaron tratamiento con ACOD (dabigatrán dosis estándar: n = 6.690; dabigatrán dosis reducida: n = 4.310; rivaroxabán dosis estándar: n = 4.089; rivaroxabán dosis reducida: n = 1.509; apixabán dosis estándar: n = 4.481; apixabán dosis reducida: n = 2.584). Los resultados se ajustaron de acuerdo a la dosis de ACOD empleada	No se encontraron diferencias en el riesgo de ictus/embolismo sistémico al comparar los pacientes que tomaban las dosis estándar de ACOD frente a las dosis reducidas. Los pacientes que tomaban rivaroxabán presentaron un mayor riesgo de sangrado en comparación con los otros ACOD, y dabigatrán se asoció con un menor riesgo de hemorragia intracraneal en comparación con los otros ACOD

Tabla 2 (continuación)

Norby ⁵⁴	Se seleccionaron pacientes de la base de datos de MarketScan que iniciaron anticoagulación entre 2010 y 2014 por FANV. Los pacientes que recibieron rivaroxabán (n = 44.340) se parearon frente a warfarina (n = 89.400) y dabigatrán (n = 16.957) en función de las variables epidemiológicas y clínicas, obteniendo tres grupos de comparación: a) nuevos usuarios de rivaroxabán y nuevos usuarios de warfarina, b) pacientes a los que se les cambió warfarina por rivaroxabán y usuarios de warfarina; c) nuevos usuarios de rivaroxabán y nuevos usuarios de dabigatrán	Los pacientes que iniciaron tratamiento con rivaroxabán mostraron menor riesgo de ictus isquémico (0,75; IC 95%: 0,62-0,91) y de hemorragia intracraneal (0,55; IC 95%: 0,39-0,78) frente a warfarina Los pacientes que recibieron rivaroxabán mostraron mayor riesgo de sangrado digestivo alto frente a dabigatrán (1,28; IC 95%: 1,06-1,54)
Adeboyeje ⁵⁵	Se seleccionaron pacientes que estaban recibiendo anticoagulación oral por FANV entre noviembre de 2010 y febrero de 2015 registrados en la base de datos de Estados Unidos <i>HealthCore Integrated Research Environment</i> (HIRE). Se registraron los anticoagulantes utilizados en aquel momento: warfarina (n = 23.431), dabigatrán (n = 8.539), apixabán (n = 3.689) y rivaroxabán (n = 8.398)	Frente a warfarina, dabigatrán mostró menor riesgo de sangrado mayor (HR = 0,67; IC 95%: 0,60-0,76) así como apixabán (HR = 0,52; IC 95%: 0,41-0,67). Frente a rivaroxabán, dabigatrán mostró menor riesgo de sangrado mayor (HR = 0,67; IC 95%: 0,58-0,78) así como apixabán (HR = 0,52; IC 95%: 0,40-0,68). No se observaron diferencias en el riesgo de sangrado mayor entre rivaroxabán y warfarina Frente a apixabán, dabigatrán mostró mayor riesgo de sangrado digestivo (HR = 1,43; IC 95%: 1,09-1,88) Apixabán mostró menor tasa de eventos tromboembólicos frente a rivaroxabán (HR = 0,72; p < 0,001) y warfarina (HR = 0,65; p < 0,001) y similar en la comparación frente a dabigatrán (HR = 0,78; p = 0,27). Apixabán mostró menor tasa de hemorragias mayores frente a rivaroxabán (HR = 0,49; p < 0,001) y warfarina (HR = 0,53; p < 0,001) y similar en la comparación frente a dabigatrán (HR = 0,82; p = 0,23)
Deitelzweig ⁵⁶	Se seleccionaron pacientes mayores de 65 años que iniciaron tratamiento anticoagulante oral por FANV en la base de datos de Medicare entre el 1 de enero de 2013 y el 30 de septiembre de 2015. Se realizó un pareamiento de apixabán frente al resto de anticoagulantes orales mediante <i>propensity score</i> . Se obtuvieron los siguientes pares de pacientes por grupo: apixabán vs. rivaroxabán (n = 13.620), apixabán vs. dabigatrán (n = 4.654) y apixabán vs. warfarina (n = 14.214)	Análisis retrospectivo de los pacientes incluidos en la base de datos de Medicare y que estaban recibiendo ACOD en 2013 y 2014
Hernández ⁵⁷	Análisis retrospectivo de los pacientes incluidos en la base de datos de Medicare y que estaban recibiendo ACOD en 2013 y 2014	El riesgo combinado de ictus isquémico, eventos tromboembólicos y muerte fue menor con ACOD que con warfarina: apixabán (HR = 0,86; IC 95%: 0,76-0,98), dabigatrán (HR = 0,73; IC 95%: 0,63-0,86) y rivaroxabán (HR = 0,82; IC 95%: 0,75-0,89) Frente a rivaroxabán, apixabán (HR = 0,69; IC 95%: 0,60-0,79) y dabigatrán (HR = 0,79; IC 95%: 0,69-0,92) mostraron menor riesgo de sangrado
Tepper ⁵⁸	Estudio de cohortes con pacientes que iniciaron un ACOD o cambiaron de AVK a ACOD (dabigatrán: n = 20.963; rivaroxabán: n = 30.529; apixabán: n = 8.785) en el año anterior al inicio del estudio. Los resultados se ajustaron por las características demográficas basales	Los pacientes que recibieron rivaroxabán mostraron mayor tasa de cualquier hemorragia (HR: 1,35; IC 95%: 1,26-1,45), hemorragia mayor clínicamente significativa (HR: 1,38; IC 95%: 1,27-1,49) e ingresos por sangrado mayor (HR: 1,43; IC 95%: 1,17-1,74), comparado con pacientes que recibieron apixabán. Dabigatrán mostró similar riesgo de sangrado que apixabán
Gupta ⁵⁹	Análisis de la base de datos del Departamento de Defensa de Estados Unidos que incluyó los pacientes que iniciaron anticoagulación oral por FANV entre el 1 de enero de 2013 y el 30 de septiembre de 2015. Se diseñaron pares de comparación en función de las características basales clínicas y epidemiológicas. Se agruparon por pares: 7.607 warfarina-apixabán, 4.129 dabigatrán-apixabán y 11.284 rivaroxabán-apixabán	Warfarina (HR = 1,84; IC 95%: 1,30-2,59; p < 0,001) y rivaroxabán (HR = 1,46; IC 95%: 1,08-1,98; p = 0,015) mostraron mayor tasa de eventos tromboembólicos frente a apixabán. Warfarina (HR = 1,53; IC 95%: 1,24-1,89; p < 0,001), dabigatrán (HR = 1,76; IC 95%: 1,27-2,43; p < 0,001) y rivaroxabán (HR = 1,59; IC 95%: 1,34-1,89; p < 0,001) mostraron mayores tasas de hemorragia frente a apixabán

Tabla 2 (continuación)

Amin ⁶⁰	Análisis de los pacientes mayores de 65 años que iniciaron anticoagulación oral por FANV en los centros adscritos a los servicios de Medicare y Medicaid entre el 1 de enero de 2013 y el 31 de diciembre de 2014. Se diseñaron pares mediante <i>propensity score</i> en base a características clínicas y epidemiológicas, obteniendo los siguientes pares: 41.606 warfarina-apixabán, 30.836 dabigatrán-apixabán y 41.608 rivaroxabán-apixabán	Todos los anticoagulantes, en comparación con apixabán, mostraron mayor riesgo de ingreso hospitalario (warfarina: HR = 1,33; IC 95%: 1,27-1,38; p < 0,001; dabigatrán: HR = 1,17; IC 95%: 1,11-1,23; p < 0,001, y rivaroxabán: HR = 1,27; IC 95%: 1,22-1,32; p < 0,001), mayor riesgo de ingreso por eventos tromboembólicos (warfarina: HR = 2,51; IC 95%: 1,92-3,29; p < 0,001; dabigatrán: HR = 2,24; IC 95%: 1,60-3,13; p < 0,001, y rivaroxabán: HR = 1,74; IC 95%: 1,31-2,30; p < 0,001). Finalmente, también mostraron mayor riesgo de ingreso por hemorragia mayor (warfarina: HR = 1,96; IC 95%: 1,71-2,23; p < 0,001; dabigatrán: HR = 1,48; IC 95%: 1,25-1,76; p < 0,001, y rivaroxabán: HR = 2,17; IC 95%: 1,91-2,48; p < 0,001)
Amin ⁶¹	Análisis de los pacientes incluidos en <i>OptumInsight Research Database</i> y que iniciaron anticoagulación entre el 1 de enero de 2013 y el 30 de septiembre de 2015 y se realizaron pares de comparación frente a apixabán, mediante <i>propensity score</i> en función de las variables clínicas y epidemiológicas, obteniendo los siguientes pares: 8.328 pares de pacientes warfarina-apixabán, 3.557 pares de pacientes dabigatrán-apixabán y 8.440 pares de pacientes rivaroxabán-apixabán	Comparado con apixabán, los pacientes con warfarina presentaron mayor riesgo de eventos tromboembólicos (HR = 1,60; IC 95%: 1,23-2,07) y hospitalización por sangrado mayor (HR = 1,95; IC 95%: 1,60-2,39); los pacientes con rivaroxabán presentaron mayor riesgo de ingreso por sangrado mayor (HR = 1,71; IC 95%: 1,39-2,10), y los pacientes con dabigatrán también presentaron mayor riesgo de ingreso por sangrado mayor (HR = 1,46; IC 95%: 1,02-2,10)
Staerk ⁶²	Análisis de las bases de datos danesas de pacientes que iniciaron ACOD por FANV entre 2012 y 2016. Se incluyeron en total 31.522 pacientes. Se tuvo en cuenta la dosis de cada ACOD y se realizó el cálculo de los riesgos absolutos estandarizados a 1 año para cada evento	Para el sangrado mayor el riesgo absoluto para rivaroxabán fue del 2,78% (IC 95%: 2,42-3,17%) y las diferencias de riesgos absolutos fueron del 0,93% (IC 95%: 0,45-0,38%) para dabigatrán y 0,54% (IC 95%: 0,99-0,05%) para apixabán. Para el sangrado intracraneal el riesgo absoluto para dabigatrán fue del 0,19% (IC 95%: 0,22-0,50%) y la diferencia de riesgos absolutos fue del 0,23% (IC 95%: 0,06-0,41%) para rivaroxabán y del 0,18% (IC 95%: 0,01-0,34%) para apixabán
Gillian ⁶³	Análisis de los pacientes que fueron diagnosticados e iniciaron AVK o ACOD (dabigatrán y rivaroxabán) registrados en las bases de datos de MarketScan y Medicare entre el 1 de octubre de 2010 y el 31 de diciembre de 2014	Dabigatrán mostró menor tasa de hemorragias que rivaroxabán (0,004 vs. 0,005; p < 0,05). Frente a warfarina, dabigatrán mostró menor riesgo de ictus (0,034 vs. 0,048; p < 0,001) y mayor riesgo de hemorragia (0,101 vs. 0,091; p = 0,045)
Graham ⁶⁴	Estudio retrospectivo de pacientes incluidos en Medicare que iniciaron anticoagulación oral por FANV entre octubre de 2010 y septiembre de 2015. Se realizaron emparejamientos mediante <i>propensity score</i> para obtener grupos comparables. Se incluyeron 183.318 pacientes con warfarina, 86.198 con dabigatrán, 106.389 con rivaroxabán y 73.039 con apixabán	Las comparaciones entre ACOD mostraron similares incidencias de ictus tromboembólico. Rivaroxabán mostró mayor riesgo de hemorragia intracraneal frente a dabigatrán (HR = 1,71; IC 95%: 1,35-2,17) y mayor sangrado extracraneal frente a dabigatrán (HR = 1,32; IC 95%: 1,21-1,45) y apixabán (HR = 2,70; IC 95%: 2,38-3,05). Dabigatrán mostró menor riesgo de hemorragia intracraneal (HR = 0,70; IC 95%: 0,53-0,94) y mayor riesgo de sangrado extracraneal (HR = 2,04; IC 95%: 1,78-2,32) frente a apixabán

^a Edoxabán carece de datos de vida real en población occidental; solo los tiene en población asiática.

ACOD: anticoagulantes orales de acción directa; AIT: ataque isquémico transitorio; AVK: antagonistas de la vitamina K; ES: embolismo sistémico; FANV: fibrilación auricular no valvular; HR: hazard ratio; IC: intervalo de confianza.

Tomado de las referencias 32-65.

hemorrágico, lo que se corresponde con las recomendaciones realizadas en el Informe de Posicionamiento Terapéutico (IPT) del Ministerio de Sanidad²⁶.

Recientemente, un registro prospectivo realizado en nuestro país demostró la aplicabilidad a España de los ensayos y de los estudios en la práctica clínica real realizados en otros países, teniendo el acenocumarol como comparador⁶⁵. Los resultados mostraron una mayor reducción de la morbilidad relacionada con la FA, motivo por el que los autores recomiendan una mayor utilización de los ACOD en España para alcanzar, al menos, el nivel de uso de otros países de nuestro entorno.

Situación actual del control con antivitaminas K en España

El control actual en España de la anticoagulación, utilizando el INR, no supera el 50-60% de los pacientes²³⁻²⁵. Analizando específicamente por comunidades autónomas de España se han encontrado diferencias significativas entre ellas en el grado de control y se ha observado que en aquellas en las cuales el médico de familia asume la gestión integral de la anticoagulación se observa una tendencia favorable al mejor control⁶⁶. Los factores asociados a un mal control varían según estudios^{24,67-69}. En general, el peor control se asoció con un INR lábil conocido, ser mujer, ingesta de un elevado número de comprimidos diarios, presentar enfermedad renal o consumo habitual de antiinflamatorios no esteroideos.

Por lo tanto, sobre la base de estos datos es manifiesta la necesidad de mejorar la anticoagulación considerando como alternativa el empleo de los ACOD en el grupo de pacientes mal controlados con AVK, si después de la modificación de ciertos hábitos de vida —como ciertos alimentos— y tratamientos farmacológicos persiste el mal control de los AVK.

Situación actual del tratamiento antitrombótico en España

Aunque son bien conocidos los beneficios del tratamiento anticoagulante en la prevención del ictus en el paciente con FA, la realidad es que aproximadamente entre el 20 y el 30% de los pacientes con indicación clara de anticoagulación no la están recibiendo^{25,67-69}.

De los pacientes anticoagulados en España, aproximadamente el 70-75% de ellos lo están con AVK, y de estos, entre el 45 y el 55% de los pacientes tienen un mal control habitual del INR^{23-25,70-72}. Dado que, como se señala en el IPT del Ministerio de Sanidad (tabla 3)²⁶, el mal control del INR justifica el cambio de los AVK a los ACOD, es evidente que en España hay una infrautilización de los ACOD^{73,74}. De hecho, el empleo de los ACOD en España está muy por debajo del resto de países de nuestro entorno⁷⁵⁻⁷⁸. En las figuras 1 y 2 se puede observar la situación actual.

Esto ocurre en gran medida por las restricciones que imponen las diferentes administraciones de cada comunidad autónoma para la prescripción de ACOD, que además de no seguir algunas de ellas las recomendaciones del IPT, existen diferencias relevantes entre las distintas regiones que afectan a uno de los principios básicos del Sistema Nacional de Salud como es la equidad.

Además, los propios pacientes aceptarían mejor la necesidad de recibir el tratamiento anticoagulante si pudieran recibir los ACOD de acuerdo a las recomendaciones realizadas por el Ministerio de Sanidad. De hecho, en el estudio ESCONDIDA FA⁶⁷ dos de los motivos más importantes para no emplear la anticoagulación en pacientes con FA e indicación para su uso fueron el rechazo del paciente a la monitorización con AVK y el elevado riesgo hemorrágico, dos inconvenientes claramente superados por los ACOD.

Barreras para la prescripción de anticoagulantes orales de acción directa por el médico de familia

A pesar de que se ha demostrado que el médico de AP está perfectamente capacitado para iniciar y hacer el seguimiento de los pacientes tratados con ACOD^{79,80}, el acceso a la prescripción es diferente (no en todas las comunidades autónomas el médico de familia puede iniciar la prescripción con los ACOD). Cuando se ha comparado el perfil de pacientes atendido por médicos de AP se ha observado que son pacientes con mayor riesgo tromboembólico y hemorrágico, sin que se observe mayor riesgo de complicaciones, lo que refuerza la idea de que el médico de familia está perfectamente capacitado para iniciar tratamiento anticoagulante con ACOD⁸¹.

Los ACOD han demostrado beneficio en el objetivo primario de eficacia y un claro beneficio en la seguridad, con reducción de la tasa de hemorragia intracraneal en todos los estudios pivotaes, y en un metaanálisis se ha observado que estos fármacos pueden disminuir la mortalidad de los pacientes con FA no valvular²⁷. Los estudios de vida real (tabla 2) han confirmado la eficacia y la seguridad de los ACOD en pacientes con FA, con resultados favorables en general de los ACOD frente a los AVK. Estos estudios han propiciado que la reciente guía de práctica clínica de la Sociedad Europea de Cardiología³ recomiende estos fármacos como anticoagulantes de elección para pacientes con FA no valvular, en ausencia de contraindicaciones, de preferencia a los AVK.

Compete, pues, a las autoridades sanitarias españolas el reconocimiento de la evidencia derivada de estos estudios para mejorar su uso en España. Llama la atención el retraso en la falta de actualización del IPT²⁶ y, sobre todo, la exigencia de visado para la prescripción. Desde AP, las sociedades científicas⁸² hemos alertado de que la necesidad de visado es obsoleta, carece de justificación y, sobre todo, cuestiona la competencia y la responsabilidad de los médicos de familia a la hora de prescribir ACOD.

Es injusto que en la AP de España podamos prescribir fármacos más complejos en su manejo, como los AVK y heparinas de bajo peso molecular o fármacos para otras patologías, de similar coste pero con menos evidencia en resultados de salud. Tampoco parece razonable que en la actualidad en cuatro comunidades autónomas no se permita la prescripción directa de estos fármacos por el médico de familia, condicionando un agravio comparativo entre profesionales del mismo ámbito y una falta de equidad para la accesibilidad por parte de los pacientes a los ACOD. En este sentido compartimos, y suscribimos en todos sus puntos, la propuesta de la Sociedad Española de Cardiología para

Tabla 3 Criterios del IPT que justifican el empleo de los ACOD en el contexto del Sistema Nacional de Salud

Pacientes con hipersensibilidad conocida o con contraindicación específica al uso de AVK
 Pacientes con antecedentes de hemorragia intracraneal (si el beneficio supera el riesgo)
 Pacientes con ictus isquémico que presenten criterios clínicos y de neuroimagen de alto riesgo de hemorragia intracraneal
 Pacientes en tratamiento con AVK que sufren episodios tromboembólicos arteriales graves a pesar de un control adecuado de INR
 Pacientes que han iniciado tratamiento con AVK en los que no es posible mantener un control de INR dentro del rango recomendado (2,0-3,0) a pesar de un buen cumplimiento terapéutico
 Imposibilidad de acceso al control de INR convencional

ACOD: anticoagulantes orales de acción directa; AVK: antagonistas de la vitamina K; IPT: Informe de Posicionamiento Terapéutico.
 Tomado de la referencia 26.

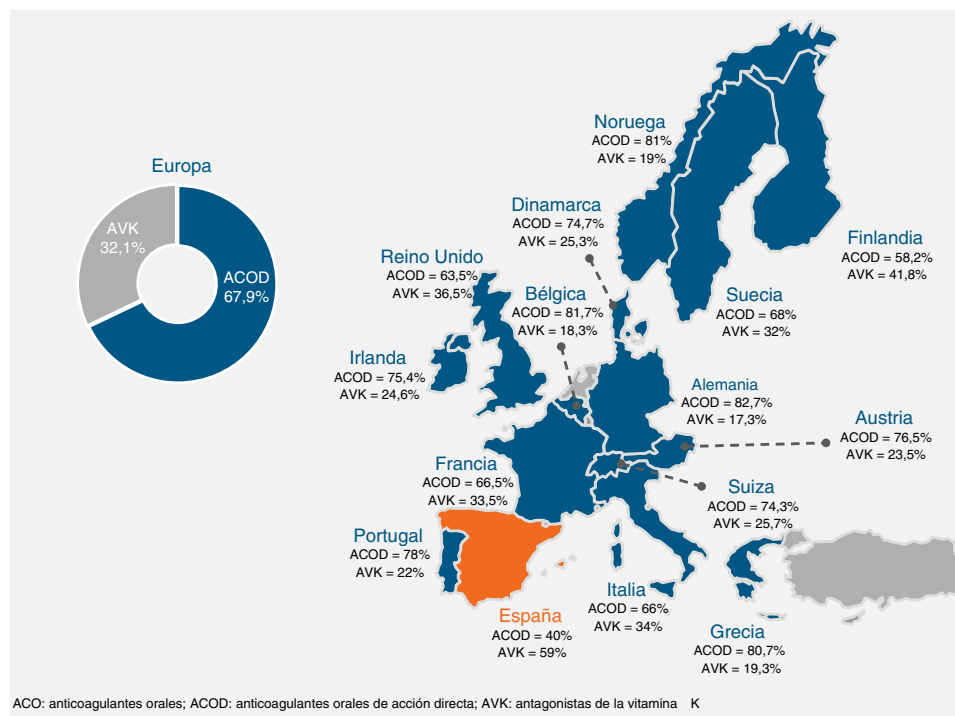


Figura 1 Cuota de mercado de los anticoagulantes orales de acción directa (ACOD) en Europa.
 Fuente: IQVIA, noviembre de 2018.

modificar el actual posicionamiento terapéutico de la Agencia Española de Medicamento (tabla 4)⁸³.

Prescripción de anticoagulantes orales de acción directa por el médico de familia. Posicionamiento de SEMERGEN

Los ACOD tienen un papel fundamental en la reducción del riesgo de ictus isquémico en pacientes con FA no valvular. Aunque las condiciones de uso de estos fármacos las determina la Agencia Española del Medicamento, las sociedades científicas tenemos el compromiso ético y social de reclamar la incorporación a la sanidad pública, sin desigualdades territoriales, de los fármacos que han demostrado eficacia, seguridad y efectividad en patologías tan relevantes como la FA no valvular.

Por el momento, la experiencia de los médicos de AP con respecto a la prescripción y seguimiento del tratamiento con

ACOD es satisfactoria y concordante con las recomendaciones para un uso racional y eficiente de estos fármacos. Por esta razón, SEMERGEN no comparte las directrices actuales de consejo y uso en práctica clínica de la Agencia Española del Medicamento (UT_ACOD/V5/21112016)²⁶ por considerarlas desfasadas en la actualidad. Así pues, SEMERGEN respalda la utilización de los ACOD de acuerdo a las sólidas evidencias científicas actuales que han motivado importantes cambios recogidos en las recomendaciones realizadas por la Sociedad Europea de Cardiología (guías de guías de práctica de 2016)³ y otras sociedades científicas⁸³.

Como cualquier estudio, los ensayos clínicos pivota-les han podido tener ciertas limitaciones, si bien algunas habrían podido favorecer a los ACOD, pero otras a warfarina. Además, la amplia experiencia de uso a nivel mundial en los diferentes ámbitos asistenciales, incluyendo AP, y los estudios del mundo real, que son consistentes con los estudios pivota-les, avalan la utilización de dichos fármacos en las condiciones aceptadas por las guías de práctica clínica.

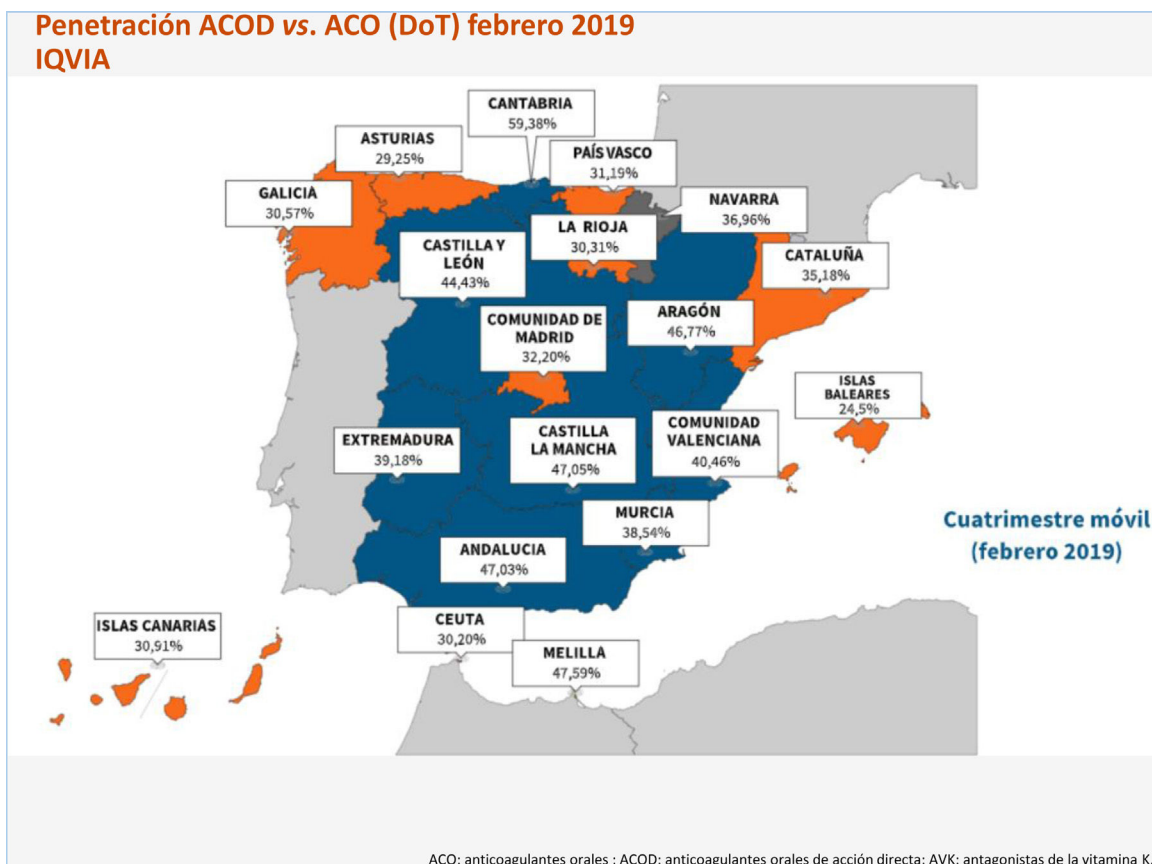


Figura 2 Cuota de mercado de los anticoagulantes orales de acción directa (ACOD) por comunidad autónoma
Fuente: IQVIA, febrero de 2019.

En consecuencia, SEMERGEN se mantiene al margen de la polémica suscitada con los análisis *post hoc* realizados sobre algunos estudios pivotaes⁸⁴ y metaanálisis⁸⁵ poniendo en duda las conclusiones obtenidas en ellos.

El conocimiento que se deriva de los estudios del mundo real es importante para avanzar en la resolución de algunas incertidumbres que puedan emanar de los ensayos clínicos pivotaes. SEMERGEN, en su afán por mejorar en el cuidado de sus pacientes, analiza periódicamente todos los estudios de práctica clínica realizados con los ACOD.

Como recomienda el IPT del Ministerio de Sanidad²⁶, el mal control del INR (6 meses, excluyendo los INR del primer

mes) justifica el cambio de los AVK a los ACOD. Sería deseable reducir el tiempo de evaluación del tiempo en rango terapéutico (TRT) a 3 meses, tal y como se hace en alguna comunidad autónoma, por un mayor riesgo de complicaciones embólicas y hemorrágicas durante los primeros meses tras iniciar el tratamiento anticoagulante⁸³.

El médico de familia debe supervisar el INR y valorar periódicamente el grado de control, ya sea con el TRT o con los porcentajes de valores de INR, para informar al paciente de la necesidad de cambio en caso de mal control. Si así fuera, el médico de familia debería proceder al cambio y, si ello no fuera posible, por falta de formación u otros

Tabla 4 Principales cambios que propone la Sociedad Española de Cardiología para modificar el Informe de Posicionamiento Terapéutico

- Eliminación del visado de inspección para la prescripción
- Utilización de la escala CHA2DS2-VASc para la estimación del riesgo embólico
- Alto riesgo hemorrágico
- Alto riesgo trombótico; un caso particular sería la indicación en prevención secundaria
- Acceso a los controles de INR
- Reducción del tiempo de cálculo del tiempo en rango terapéutico
- Estimación de un alto riesgo de deficiente calidad de anticoagulación
- Cardioversión eléctrica

Modificado de Roldán y Marín⁸³.

motivos, debería derivar al paciente al especialista que inició el tratamiento.

Para identificar a los pacientes que tienen más riesgo de no estar bien anticoagulados con AVK se ha propuesto la utilización de la escala SAME-TT₂R₂⁸⁶. En el caso de una puntuación SAME-TT₂R₂ > 2 debería considerarse, previa información al paciente, iniciar el tratamiento anticoagulante con un ACOD. Como sucede con el mal control del INR, alguna comunidad autónoma ha aceptado esta escala para indicar el uso de ACOD.

En los pacientes con alto riesgo embólico y en los pacientes con ictus previo (prevención secundaria) o con alto riesgo hemorrágico, especialmente en la hemorragia intracraneal, se ha observado un beneficio neto superior de los ACOD⁸³. Por este motivo parece razonable tratar con ACOD a los pacientes con CHA₂DS₂-VAsc ≥ 3 o HAS-BLED > 3.

Como señalan algunos autores⁸⁷, diferentes situaciones clínicas (edad, enfermedad renal, antecedentes de hemorragia gastrointestinal, fragilidad, polimedicación, dispepsia, ictus previo, etc.) pueden indicar la selección de uno u otro ACOD, según el perfil del paciente. Para ello se tendrá en cuenta el riesgo trombótico y el hemorrágico.

SEMERGEN considera muy relevante la participación de los pacientes en la toma de decisiones compartida con el médico prescriptor sobre la base de la evidencia disponible, ya sea experimental, descriptiva o propia (medicina basada en la experiencia).

En nuestra experiencia del tratamiento con ACOD, los más beneficiados son los pacientes. SEMERGEN se alinea con ellos y, por tanto, estará siempre de su lado. Su opinión es clave en el devenir de la optimización de la prescripción y, sobre todo, para que el médico de familia pueda prescribir aquello que es seguro, eficaz y coste-eficiente, como es el caso de los ACOD.

SEMERGEN está preocupada por la sostenibilidad del Sistema Sanitario, y en este contexto analiza de manera pormenorizada los estudios de coste-efectividad frente a la alternativa tradicional (AVK). En este sentido debemos remarcar que SEMERGEN consideró oportunas las recomendaciones del IPT del Ministerio de Sanidad del año 2013⁸⁸. No obstante, las circunstancias iniciales que motivaron aquellas directrices han cambiado, tanto las económicas como las de conocimiento científico y experiencia de uso.

SEMERGEN se preocupa por mejorar la formación de los médicos para la utilización racional de todos los fármacos, incluyendo los anticoagulantes orales (AVK y ACOD). Reconocemos limitaciones e impulsamos áreas de mejora para que la atención al paciente sea lo más óptima posible, y para que cada paciente reciba el mejor tratamiento en cada momento.

Conclusiones

- En pacientes con FA no valvular todos los ACOD disponibles en la actualidad en España (dabigatrán, rivaroxabán, apixabán y edoxabán) han demostrado tener un beneficio-riesgo favorable en la prevención del ictus y de la embolia sistémica.
- Los resultados derivados de los estudios de vida real son consistentes con los ensayos clínicos aleatorizados, mostrando en algunos de ellos un beneficio neto en

los pacientes con mayor riesgo embólico o alto riesgo hemorrágico.

- Es necesario actualizar el IPT del Ministerio de Sanidad del año 2016²⁶ y adecuar la prescripción de los ACOD a la evidencia actual. La necesaria individualización del tratamiento debe presidir nuestras actuaciones.
- Los médicos de familia somos un colectivo crucial para alcanzar la necesaria optimización del tratamiento anticoagulante en España. Para ello hay que eliminar las actuales barreras administrativas y así neutralizar las desigualdades evitables actuales entre comunidades autónomas.
- Los pacientes deben tener un papel fundamental en el proceso de atención sanitaria. Debido a que el tratamiento de la FA requiere cambios en el estilo de vida y tratamiento crónico, en ocasiones sin un beneficio inmediato tangible, los pacientes deben comprender su responsabilidad en el proceso de atención³.
- Algunos profesionales médicos no especialistas en FA, como los médicos de AP, tienen amplia experiencia en la prevención de ACV y el tratamiento inicial de los pacientes con FA, mientras que otros profesionales necesitarán formación para adquirir este conocimiento³. SEMERGEN apuesta por esta vía.

Financiación

El presente trabajo ha sido realizado mediante una beca no condicionada de BMS-Pfizer.

Conflicto de intereses

J.L. Llisterri declara haber recibido ayudas para la asistencia a congresos y pago de ponencias en reuniones patrocinadas por Bayer, BMS-Pfizer, Daichi-Sankyo y Boehringer Ingelheim. S. Cinza declara haber recibido una beca de Bayer para financiar un estudio de investigación, además de recibir ayudas para la asistencia a congresos y pago de ponencias en reuniones patrocinadas por Bayer, BMS-Pfizer, Daichi-Sankyo y Boehringer Ingelheim.

J. Polo declara haber participado como asesor y ponente en reuniones patrocinadas por Bayer, Bristol, Pfizer y Boehringer Ingelheim.

M.A. Prieto declara haber recibido honorarios en el campo de la formación continuada y como asesor de Bayer, Pfizer y Boehringer Ingelheim.

Bibliografía

1. Llisterri JL, Pallarés V, Polo J, Prieto MA. Posicionamiento de SEMERGEN sobre la utilización de los anticoagulantes orales de acción directa. Madrid. 2017. Disponible en: <https://www.semergen.es/resources/files/biblioteca/guiaClinicas/Posicionamiento%20ACODs%20SEMERGEN.pdf>.
2. Cea-Calvo L, Redón J, Lozano JV, Fernández-Pérez C, Martí-Canales JC, Llisterri JL, et al. Prevalencia de fibrilación auricular en la población española de 60 o más años de edad. Estudio PREV-ICTUS. *Rev Esp Cardiol*. 2007;60:616-24.
3. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. 2016 ESC guidelines for the management of atrial

- fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2016;37:2893–962.
4. Masjuán J, Álvarez-Sabín J, Blanco M, de Felipe A, Gil-Núñez A, Gállego-Culleré J, et al. Manejo actual del tratamiento anti-trombótico en pacientes con fibrilación auricular no valvular y antecedentes de ictus o ataque isquémico transitorio. *Rev Neurol*. 2014;59:25–36.
 5. Pastori D, Pignatelli P, Angelico F, Farcomeni A, del Ben M, Vicario T, et al. Incidence of myocardial infarction and vascular death in elderly patients with atrial fibrillation taking anticoagulants: Relation to atherosclerotic risk factors. *Chest*. 2015;147:1644–50.
 6. Lin HJ, Wolf PA, Kelly-Hayes M, Beiser AS, Kase CS, Benjamin EJ, et al. Stroke severity in atrial fibrillation. The Framingham Study. *Stroke*. 1996;27:1760–4.
 7. Andrés-Nogales F, Vivancos Mora J, Barriga Hernández FJ, Díaz Otero F, Izquierdo Esteban L, Ortega-Casarrubios MA, et al. Utilización de recursos sanitarios y costes asociados al manejo de los pacientes con infarto cerebral cardioembólico agudo en la Comunidad de Madrid: Estudio CODICE. *Neurología*. 2015;30:536–44.
 8. Álvarez-Sabín J, Mar J, Oliva J, Masjuan J, Becerra V, Aleix C, et al. Costes socioeconómicos del ictus en España: Estudio «CONOCES». *Gac Sanit*. 2011;25 Espec Congr:1–2.
 9. Sánchez C. Impacto socio sanitario de las enfermedades neurológicas en España. Informe FEEN. Madrid: Fundación Española de Enfermedades Neurológicas; 2006.
 10. Berti D, Hendriks JM, Brandes A, Deaton C, Crijns HJ, Camm AJ, et al. A proposal for interdisciplinary, nurse-coordinated atrial fibrillation expert programmes as a way to structure daily practice. *Eur Heart J*. 2013;34:2725–30.
 11. Stewart S, Ball J, Horowitz JD, Marwick TH, Mahadevan G, Wong C, et al. Standard versus atrial fibrillation-specific management strategy (SAFETY) to reduce recurrent admission and prolong survival: pragmatic, multicentre, randomised controlled trial. *Lancet*. 2015;385:775–84.
 12. Hendriks JM, de Wit R, Crijns HJ, Vrijhoef HJ, Prins MH, Pisters R, et al. Nurse-led care vs. usual care for patients with atrial fibrillation: Results of a randomized trial of integrated chronic care vs Routine clinical care in ambulatory patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2012;33:2692–9.
 13. Hendriks J, Tomini F, van Asselt T, Crijns H, Vrijhoef H. Cost-effectiveness of specialized atrial fibrillation clinic vs. usual care in patients with atrial fibrillation. *Europace*. 2013;15:1128–35.
 14. Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: The euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest*. 2010;137:263–72.
 15. Olesen JB, Torp-Pedersen C, Hansen ML, Lip G. The value of the CHA2DS2-VASc score for refining stroke risk stratification in patients with atrial fibrillation with a CHADS2 score 0-1: A nationwide cohort study. *Thromb Haemost*. 2012;107:1172–9.
 16. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJ, Lip GY. A novel userfriendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: The Euro Heart Survey. *Chest*. 2010;138:1093–100.
 17. 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;151:713–9.
 18. 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;58:395–401.
 19. Friberg L, Rosenqvist M, Lip GY. Evaluation of risk stratification schemes for ischaemic stroke and bleeding in 182 678 patients with atrial fibrillation: The Swedish Atrial Fibrillation cohort study. *Eur Heart J*. 2012;33:1500–10.
 20. Hijazi Z, Oldgren J, Lindback J, Alexander JH, Connolly SJ, Eikelboom JW, et al. ARISTOTLE and RE-LY Investigators The novel biomarker-based ABC (age, biomarkers, clinical history)-bleeding risk score for patients with atrial fibrillation: A derivation and validation study. *Lancet*. 2016;387:2302–11.
 21. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med*. 2007;146:857–67.
 22. Mant J, Hobbs FD, Fletcher K, Roalfe A, Fitzmaurice D, Lip GY, et al. Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): A randomised controlled trial. *Lancet*. 2007;370:493–503.
 23. Barrios V, Escobar C, Prieto L, Lobos JM, Polo J, Vargas D. Control de la anticoagulación con warfarina o acenocumarol en España. ¿Hay diferencias? *Rev Esp Cardiol*. 2015;68:1181–2.
 24. Barrios V, Escobar C, Prieto L, Osorio J, 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 Esp Cardiol*. 2015;68:769–76.
 25. Barrios V, Escobar C, Calderón A, Rodríguez Roca GC, Llisterri JL, Polo García J. Uso del tratamiento anti-trombótico según la escala CHA2DS2-VASc en los pacientes con fibrilación auricular en atención primaria. *Rev Esp Cardiol*. 2014;67:150–1.
 26. Informe de posicionamiento terapéutico UT/V5/21112016. 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. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/criterios-anticoagulantes-orales.pdf>.
 27. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: A meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2014;383:955–62.
 28. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al., RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361:1139–51.
 29. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al., ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:883–91.
 30. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al., ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:981–92.
 31. Giuliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, et al., ENGAGE AF-TIMI 48 Investigators. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2013;369:2093–104.
 32. Laliberte 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;30:1317–25.
 33. 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;131:157–64.
 34. 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.

35. Li XS, 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;117:1072–82.
36. Dukanovic A, Staerk L, Fosbol EL, Sindet-Pedersen C, Bonde AN, Lorentzen AG, et al. Dabigatran, rivaroxaban, and apixaban versus vitamin K antagonists for atrial fibrillation patients at low to intermediate stroke risk: A Danish nationwide cohort study. 2017 European Society of Cardiology Congress, Barcelona, 26-30 August 2017. Abstract 3596. *Eur Heart J*. 2017;38 Suppl:770.
37. 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:e250037.
38. Larsen TB, Skjøth F, Nielsen PB, Kjældgaard JN, Lip GY. 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.
39. Nielsen PB, Skjøth F, Søgaard M, Kjældgaard JN, Lip GY, Larsen TB. Effectiveness and safety of reduced dose non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and warfarin in patients with atrial fibrillation: Propensity weighted nationwide cohort study. *BMJ*. 2017;356:j510.
40. Coleman CI, Peacock WF, Bunz TJ, Alberts MJ. Effectiveness and safety of apixaban, dabigatran, and rivaroxaban versus warfarin in patients with nonvalvular atrial fibrillation and previous stroke or transient ischemic attack. *Stroke*. 2017;48:2142–9.
41. Amin A, Keshishian A, Trocio J, Dina O, Le H, Rosenblatt L, et al. Risk of stroke/systemic embolism, major bleeding and associated costs in non-valvular atrial fibrillation patients who initiated apixaban, dabigatran or rivaroxaban compared with warfarin in the United States Medicare population. *Curr Med Res Opin*. 2017;33:1595–604.
42. Lip GYH, Skjøth F, Nielsen PB, Kjældgaard JN, Larsen TB. Effectiveness and safety of standard-dose nonvitamin K antagonist oral anticoagulants and warfarin among patients with atrial fibrillation with a single stroke risk factor: A nationwide cohort study. *JAMA Cardiol*. 2017;2:872–81.
43. Vinogradova Y, Coupland C, Hill T, Hippisley-Cox J. Risks and benefits of direct oral anticoagulants versus warfarin in a real world setting: Cohort study in primary care. *BMJ*. 2018;362:k2505.
44. 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. *Stroke*. 2018;49:2933–44.
45. Forslund T, Wettermark B, Andersen M, Hjendahl P. Stroke and bleeding with non-vitamin K antagonist oral anticoagulant or warfarin treatment in patients with non-valvular atrial fibrillation: A population-based cohort study. *Europace*. 2018;20:420–8.
46. 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;32:2047–53.
47. 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.
48. Graham DJ, Reichman ME, Wernecke M, Hsueh YH, 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;176:1662–71.
49. 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:e003725.
50. Lip GYH, 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;116:975–86.
51. Larsen TB, Skjøth F, Nielsen PB, Kjældgaard JN, Lip GY. 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.
52. Noseworthy PA, Yao X, Abraham NS, Sangaralingham LR, McBane RD, Shah ND. Direct comparison of dabigatran, rivaroxaban, and apixaban for effectiveness and safety in nonvalvular atrial fibrillation. *Chest*. 2016;150:1302–12.
53. Staerk L, Gerds TAG, Lip GYHL, Ozenne BO, Bonde ANB, Lamberts ML, et al. Standard and reduced doses of dabigatran, rivaroxaban, and apixaban for stroke prevention in atrial fibrillation: A nationwide cohort study. 2017 European Society of Cardiology Congress, Barcelona, 26-30 August 2017. Abstract 2049. *Eur Heart J*. 2017;38 Suppl:416.
54. Norby FL, Bengtson LGS, Lutsey PL, Chen LY, MacLehose RF, Chamberlain AM, et al. Comparative effectiveness of rivaroxaban versus warfarin or dabigatran for the treatment of patients with non-valvular atrial fibrillation. *BMC Cardiovasc Disord*. 2017;17:238.
55. Adeboyeje G, Sylwestrzak G, Barron JJ, White J, Rosenberg A, Abarca J, et al. Major bleeding risk during anticoagulation with warfarin, dabigatran, apixaban, or rivaroxaban in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *J Manag Care Spec Pharm*. 2017;23:968–78.
56. Deitelzweig S, Luo X, Gupta K, Trocio J, Mardekian J, Curtice T, et al. Comparison of effectiveness and safety of treatment with apixaban vs. other oral anticoagulants among elderly nonvalvular atrial fibrillation patients. *Curr Med Res Opin*. 2017;33:1745–54.
57. Hernandez I, Zhang Y, Saba S. Comparison of the effectiveness and safety of apixaban, dabigatran, rivaroxaban, and warfarin in newly diagnosed atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 2017;120:1813–9.
58. Tepper PG, Mardekian J, Masseria C, Phatak H, Kamble S, Abdulsattar Y, et al. Real-world comparison of bleeding risks among non-valvular atrial fibrillation patients prescribed apixaban, dabigatran, or rivaroxaban. *PLoS ONE*. 2018;13:e0205989.
59. Gupta K, Trocio J, Keshishian A, Zhang Q, Dina O, Mardekian J, et al. Real-world comparative effectiveness, safety, and health care costs of oral anticoagulants in nonvalvular atrial fibrillation patients in the U.S. Department of Defense population. *J Manag Care Spec Pharm*. 2018;24:1116–27.
60. Amin A, Keshishian A, Trocio J, Dina O, Le H, Rosenblatt L, et al. A real-world observational study of hospitalization and health care costs among nonvalvular atrial fibrillation patients prescribed oral anticoagulants in the U.S. Medicare population. *J Manag Care Spec Pharm*. 2018;24:911–20.
61. Amin A, Keshishian A, Vo L, Zhang Q, Dina O, Patel C, et al. Real-world comparison of all-cause hospitalizations, hospitalizations due to stroke and major bleeding, and costs for non-valvular atrial fibrillation patients prescribed oral anticoagulants in a US health plan. *J Med Econ*. 2018;21:244–53.
62. 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;283:45–55.
63. Gilligan AM, Franchino-Elder J, Song X, Wang C, Henriques C, Sainski-Nguyen A, et al. Comparison of stroke- and bleed-related healthcare resource utilization and costs among

- patients with newly diagnosed non-valvular atrial fibrillation and newly treated with dabigatran, rivaroxaban, or warfarin. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2019;19:203–12.
64. Graham DJ, Baro E, Zhang R, Liao J, Wernecke M, Reichman ME, et al. Comparative stroke, bleeding, and mortality risks in older Medicare patients treated with oral anticoagulants for nonvalvular atrial fibrillation. *Am J Med.* 2019;132:596–604.
65. Anguita-Sánchez M, Bertomeu-Martínez V, Ruiz-Ortiz M, Cequier-Fillat A, Roldán-Rabadán I, Muñoz-García J, et al., en representación de los investigadores del Estudio FANTASIA. Anticoagulantes orales directos frente a antagonistas de la vitamina K en pacientes del «mundo real» con fibrilación auricular no valvular. *Estudio FANTASIA. Rev Esp Cardiol.* 2019, <http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2019.02.003>.
66. Polo García J, Barrios Alonso V, Escobar Cervantes C, Prieto Valiente L, Lobos Bejarano JM, Vargas Ortega D, et al. Control de la anticoagulación en pacientes con fibrilación auricular no valvular en práctica clínica de atención primaria en las diferentes comunidades autónomas. *Estudio PAULA. Semergen.* 2017;43:207–15.
67. Polo J, Vargas D, Formiga F, Unzueta I, Fernández S, Chaves J. Profiling of patients with non-valvular atrial fibrillation and moderate-to-high risk of stroke not receiving oral anticoagulation in Spain. *Semergen.* 2018, <http://dx.doi.org/10.1016/j.semerg.2018.10.005>.
68. Cinza-Sanjurjo S, Rey-Aldana D, Gestal-Pereira E, Calvo-Gómez C. Evaluación del grado de anticoagulación de pacientes con fibrilación auricular en el ámbito de atención primaria de Galicia. *Estudio ANFAGAL. Rev Esp Cardiol.* 2015;68:753–60.
69. 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 Esp Cardiol.* 2015;68:761–8.
70. Lobos-Bejarano JM, del Castillo-Rodríguez JC, Mena-González A, Alemán-Sánchez JJ, Cabrera J, Barón-Esquivias G. Características de los pacientes y abordaje terapéutico de la fibrilación auricular en atención primaria en España: Estudio FIATE. *Med Clin (Barc).* 2013;141:279–86.
71. 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;43:477–85.
72. Troncoso A, Diogène E. Dabigatran and rivaroxaban prescription for atrial fibrillation in Catalonia, Spain: The need to manage the introduction of new drugs. *Eur J Clin Pharmacol.* 2014;70:249–50.
73. Segú JL. Acceso a los anticoagulantes de acción directa en España. *Rev Esp Cardiol Supl.* 2016;16A:55–9.
74. Diarofarma. Fuente: QuintilesIMS. Cuota de mercado de los anticoagulantes orales de acción directa (ACOD) por CCAA y en Europa. Disponible en: <https://www.diarofarma.com/2016/11/24/ipt-anticoagulantes-orales-directos-una-oportunidad-perdida>.
75. Urbaniak AM, Strøm BO, Krøntveit R, Svanqvist KH. Prescription patterns of non-vitamin K. Oral anticoagulants across indications and factors associated with their increased prescribing in atrial fibrillation between 2012-2015: A study from the Norwegian Prescription Database. *Drugs Aging.* 2017;34:635–45.
76. Weitz JI, Semchuk W, Turpie AG, Fisher WD, Kong C, Ciaccia A, et al. Trends in prescribing oral anticoagulants in Canada, 2008-2014. *Clin Ther.* 2015;37:2506–14.e4.
77. Loo SY, dell’Aniello S, Huiart L, Renoux C. Trends in the prescription of novel oral anticoagulants in UK primary care. *Br J Clin Pharmacol.* 2017;83:2096–106.
78. Prottly MB, Hayes J. Dawn of the direct-acting oral anticoagulants: Trends in oral anticoagulant prescribing in Wales 2009-2015. *J Clin Pharm Ther.* 2017;42:132–4.
79. de la Figuera M, Cinza S, Marín N, Egocheaga I, Prieto MA, en nombre de los investigadores del estudio SILVER-AP. Perfil clínico de pacientes con fibrilación auricular tratados con anticoagulantes orales de acción directa atendidos en atención primaria. *Estudio SILVER-AP. Aten Primaria.* 2018;50:359–67.
80. Precioso J, Larré M, Navarro FM, Silvero YA, Garrido L, Llisterri JL. Grado de control y cumplimiento terapéutico de la anticoagulación con acenocumarol en atención primaria. *Semergen.* 2016;42:363–9.
81. De la Figuera M, Prieto MA, Marín N, Egocheaga I, Cinza S. Diferencias en el manejo de los pacientes con fibrilación auricular según inicie el tratamiento con anticoagulantes orales de acción directa el médico de atención primaria o el especialista. *Estudios SILVER-AP y BRONCE-AP. Semergen.* 2018;44:323–34.
82. Lobos JM, Polo J, Vargas D. El médico de familia ante las barreras en la prescripción de los nuevos anticoagulantes orales: heterogeneidad, inequidad y confusión. *Posicionamiento de las Sociedades Científicas de Atención Primaria en España. Semergen.* 2014;46:1–3.
83. Roldán I, Marín F. En el camino de un mejor uso de los anticoagulantes en la fibrilación auricular no valvular. Propuesta de modificación del posicionamiento terapéutico UT/V4/23122013. *Rev Esp Cardiol.* 2016;69:551–3.
84. Erviti J. Incertidumbres sobre los nuevos anticoagulantes orales en fibrilación auricular. Irregularidades y lagunas en su autorización. *Boletín de Información Farmacoterapéutica de Navarra.* 2016;24:1–12.
85. Garmendia CA, Nassar Gorra L, Rodríguez 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, <http://dx.doi.org/10.1001/jamainternmed.2018.7661>.
86. Roldán V, Cancio S, Gálvez J, Valdés M, Vicente V, Marín F, et al. The SAME-TT2R2 score predicts poor anticoagulation in atrial fibrillation patients initiating vitamin K antagonists: A prospective “real world” inception cohort study. *Am J Med.* 2015;128:1237–43.
87. Anguita M, Dávalos A, López de Sa E, Mateo J, Monreal M, Oliva J, et al. Anticoagulantes orales directos en la fibrilación auricular: cómo mejorar su uso en España. *Semergen.* 2019;45:109–16.
88. Criterios y recomendaciones generales para el uso de nuevos anticoagulantes orales en prevención de ictus y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular. Informe de Utilidad Terapéutica UT/V3/06062013. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, 18 de junio de 2013.