



Original

Perfil de pacientes con fibrilación auricular no valvular tratados con rivaroxaban en España: la desigualdad en el acceso a los anticoagulantes orales directos (estudio HEROIC)



Juan Peris Vidal^a, María Ferreiro Argüelles^b, Rafael J. Hidalgo Urbano^c, Pascual Marco Vera^d, Antonio García Quintana^e, Joaquín Alonso Martín^f, José Antonio Vázquez de Prada Tiffe^g, José Mateo Arranz^h y Alejandro Isidoro Pérez Cabeza^{i,*}

^a Unidad de Trombosis y Hemostasia, Hospital de Bellvitge, Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

^b Servicio de Hematología, Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra, Pontevedra, España

^c Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla, España

^d Servicio de Hematología, Hospital General Universitario, Alicante, España

^e Servicio de Cardiología, Hospital Universitario de Gran Canaria Doctor Negrín, Las Palmas de Gran Canaria, España

^f Servicio de Cardiología, Hospital Universitario de Getafe, Getafe, Madrid, España

^g Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Valdecilla, Santander, España

^h Unidad de Hemostasia y Trombosis, Servicio de Hematología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España

ⁱ Servicio de Cardiología, Hospital Costa del Sol, Marbella, Málaga, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 24 de noviembre de 2017

Aceptado el 23 de abril de 2018

On-line el 1 de junio de 2018

Palabras clave:

Anticoagulantes

Fibrilación auricular

Práctica clínica real

Rivaroxaban

Ictus

Tromboembolismo

RESUMEN

Introducción y objetivos: Las restricciones a la prescripción de los anticoagulantes orales directos (ACOD) para la fibrilación auricular no valvular (FANV) impuestas en España por el Informe de Posicionamiento Terapéutico (IPT) de 2013 pueden limitar el acceso a estos. Con el fin de valorar su efecto, se analizaron los motivos para la prescripción del ACOD rivaroxaban, el perfil de pacientes tratados y el tiempo hasta recibirlo en hospitales de Sistema Nacional de Salud (SNS), de forma global y por comunidades autónomas (CC.AA.).

Métodos: Estudio observacional, transversal, multicéntrico en consultas de especialistas del SNS entre pacientes con FANV tratados con rivaroxaban. Las CC.AA. se agruparon según condiciones de prescripción más frecuentes: ficha técnica (FT), IPT o IPT más restrictivo/modificado (IPTm).

Resultados: Participaron 73 investigadores/1.727 pacientes. El 90,6% de los pacientes presentaba un riesgo tromboembólico alto (CHA2DS2-Vasc ≥ 2) y el 46,2% un riesgo hemorrágico alto (HAS-BLED ≥ 3). Tardaron una mediana de 21,1 meses desde el diagnóstico de la FANV hasta recibir rivaroxaban. El 57,0% había recibido antagonistas de la vitamina K (AVK). Los pacientes de CC.AA. IPT/IPTm tenían un riesgo tromboembólico y hemorrágico superior,

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: alejandroipc@hotmail.com (A.I. Pérez Cabeza).

<https://doi.org/10.1016/j.carcor.2018.04.002>

1889-898X/© 2018 SAC. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

recibieron más frecuentemente AVK y tardaron una mediana de ~20 meses más en recibir rivaroxaban vs. CC.AA. FT.

Conclusiones: Los pacientes tratados con rivaroxaban en España presentan un riesgo tromboembólico y hemorrágico alto y tardan una mediana de 21,1 meses en recibirlo. La diferente adherencia al IPT genera desigualdades entre CC.AA. Los pacientes de CC.AA. IPT/IPTm tardan ~20 meses más en recibir rivaroxaban y presentan mayor riesgo tromboembólico/hemorrágico.

© 2018 SAC. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Patients with non-valvular atrial fibrillation treated with rivaroxaban in Spain: Unequal access to oral direct anticoagulants (HEROIC study)

A B S T R A C T

Keywords:

Anticoagulants
Atrial fibrillation
Real clinical practice:
Rivaroxaban
Stroke
Thromboembolism

Introduction and objectives: Restrictions on the prescription of direct oral anticoagulants (DOACs) for non-valvular atrial fibrillation (NVAf) treatment imposed in Spain by the 2013 Therapeutic Positioning Report (TPR) may limit access to this medication. With the aim of assessing the impact of the TPR, we analysed the reasons to prescribe the DOAC rivaroxaban, the profile of patients with NVAf treated and how long it takes accessing to the treatment in hospitals belonging to the National Health System, both overall and by autonomous regions. **Methods:** An observational, cross-sectional, multicenter study of patients with NVAf treated with rivaroxaban in specialist practice. The autonomous regions were grouped according to the most common prescribing practices: per Summary of Product Characteristics (SmPC), TPR or a more restrictive or modified TPR (mTPR).

Results: 73 researchers providing data on 1,727 patients participated. 93.7% of patients were at high thromboembolic risk ($CHA_2DS_2\text{-Vasc} \geq 3$) and 46.2% were at high risk for bleeding ($HAS\text{-BLED} \geq 3$). Median time since diagnosis of NVAf for receiving rivaroxaban was 21.1 months. 57.0% patients had received vitamin K antagonists (VKA). With respect to autonomous regions where prescribing practices are guided by SmPC, patients where TPR/mTPR restrictions were followed were at higher thromboembolic and bleeding risk, had received VKA more frequently and waited a median of ~20 months longer before receiving rivaroxaban.

Conclusions: Patients treated with rivaroxaban in Spain show high thromboembolic and bleeding risks. Median time for rivaroxaban prescription is 21.1 months. The differences in the adherence to the TPR create inequalities between autonomous regions. Patients from autonomous regions following the TPR/mTPR receive rivaroxaban up to 20 months later and show higher thromboembolic and bleeding risks.

© 2018 SAC. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

Los antagonistas de la vitamina K (AVK) son el tratamiento estándar en la anticoagulación a largo plazo para prevenir el ictus en pacientes con fibrilación auricular no valvular (FANV). Sus numerosas limitaciones dificultan su uso, lo que conlleva un mal control de la coagulación¹. Los anticoagulantes orales directos (ACOD) han demostrado ser al menos tan eficaces como la warfarina, con mejor seguridad², y presentan varias ventajas para su administración^{2,3}. Los ACOD están recomendados como tratamiento de primera línea para la prevención de ictus en pacientes con FANV³. Sin embargo, su uso en nuestro país es reducido (23,9% vs. 76,1% de AVK, datos de 2016)⁴, lo que puede deberse a las restricciones impuestas por el informe de posicionamiento terapéutico (IPT) de diciembre de 2013 de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios^{1,5}.

El presente estudio tiene como objetivo analizar el impacto del IPT en el tratamiento de pacientes con FANV con un ACOD (rivaroxaban) en España y cómo las diferencias en la adhesión al IPT entre las distintas comunidades autónomas (CC.AA.) podría afectar a la generación de desigualdades en el acceso a este tratamiento.

Métodos

Diseño y pacientes participantes

Estudio observacional, transversal, multicéntrico realizado entre octubre de 2014 y enero de 2015 en consultas del Sistema Nacional de Salud (SNS) de medicina interna, cardiología y hematología de todo el territorio nacional en pacientes con FANV ≥ 18 años tratados con rivaroxaban con posterioridad a la entrada en vigor del IPT⁵ durante un mínimo de 3 meses

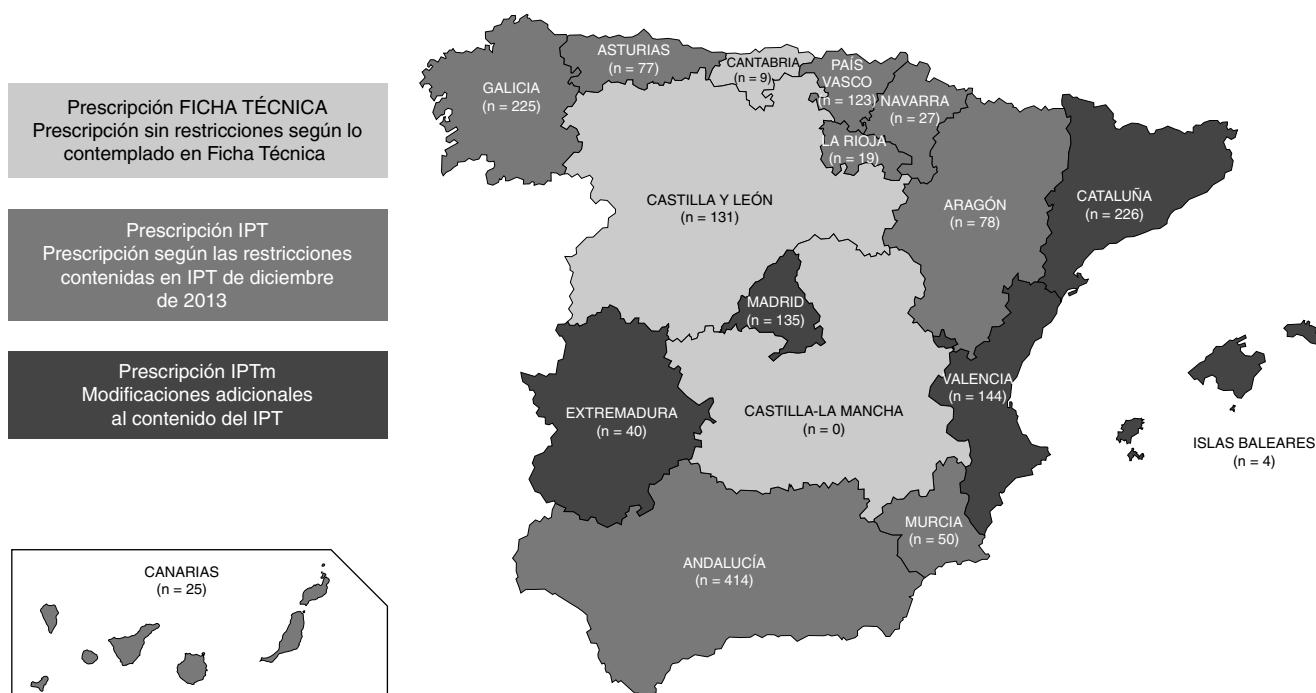


Figura 1 – Distribución de las CC.AA. en función de las condiciones de prescripción de ACOD.

y que hubiesen firmado un consentimiento informado. Los criterios de exclusión fueron recibir otro anticoagulante o no ser adecuado para la participación en el estudio. El número de pacientes participante en cada CC.AA. se muestra en la [figura 1](#). Se siguieron los principios de la Declaración de Helsinki y lo establecido por las regulaciones locales pertinentes. El protocolo fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Clínic i Provincial de Barcelona.

Recogida de datos

Se recogieron en un formulario los motivos de prescripción de rivaroxaban y el tiempo hasta prescribirlo desde el diagnóstico de la FANV, las características sociodemográficas y clínicas de los pacientes y los tratamientos previos recibidos. Se valoró el riesgo tromboembólico (escalas CHADS₂ y CHADS₂DS₂-Vasc)^{6,7} y de sangrado (escala HAS-BLED)⁸. Se solicitó el visado de la prescripción a cada centro participante. En función de las condiciones de prescripción seguidas con más frecuencia, las CC.AA. se agruparon en: CC.AA. con visado poco restrictivo, con condiciones similares a las de la FT (CC.AA. FT)⁹, CC.AA. con visado con condiciones impuestas por el IPT (CC.AA. IPT)⁵ o con visado con condiciones más restrictivas que las impuestas por el IPT o IPT modificado (CC.AA. IPTm) ([fig. 1](#)).

Cálculo de la muestra

El cálculo se realizó de forma que la muestra fuese representativa de los pacientes adultos españoles con FANV¹⁰⁻¹² y de aquellos tratados con rivaroxaban (8%) y que permitiera detectar variables con una prevalencia de hasta un 50% (valor de máxima indeterminación). Así, 2.800 pacientes permitirían obtener una precisión a nivel nacional del 2%,

garantizando también una precisión mínima del 5% para las regiones definidas en función de las restricciones de prescripción de las CC.AA. (300 pacientes en CC.AA. FT, 1.400 pacientes en CC.AA. IPT y 1.100 pacientes en CC.AA. IPTm). Considerando una tasa de pérdidas de aproximadamente el 10%, el tamaño de la muestra se precisó en 3.200 pacientes.

Análisis estadístico

El análisis es descriptivo, expresándose mediante frecuencias y porcentajes las variables categóricas y mediante la media y la desviación estándar (distribución normal) o la mediana, rango y cuartiles Q1 y Q3 (distribución no normal) las variables continuas. Las variables categóricas se compararon mediante el test exacto de Fisher, las continuas mediante el T-test o el test de U de Mann-Whitney. El programa usado fue SAS v.9.3. La significación estadística se estableció en $p < 0,05$.

Resultados

Participaron 73 investigadores: 51 (70,8%) cardiólogos, 18 (25,0%) hematólogos y 3 (4,2%) internistas. El 78,9% (n=56) ejercía su actividad profesional en el ámbito público y el 21,1% (n=15) en el privado. Se aportaron datos de 2.251 pacientes, de los que 135 fueron considerados no elegibles ([fig. 2](#)). De los pacientes válidos (n=2.116), 1.727 (81,6%) estaban tratados en centros del SNS y constituyeron la población de análisis.

La [tabla 1](#) muestra los motivos para iniciar el tratamiento con rivaroxaban. En CC.AA. IPT o IPTm, la «imposibilidad de mantener el control con AVK» fue el motivo de prescripción de rivaroxaban más frecuente, especialmente en las segundas (32,1% vs. 54,6%). «Por petición del paciente» fue el segundo motivo en importancia en estos dos tipos de CC.AA., sobre todo

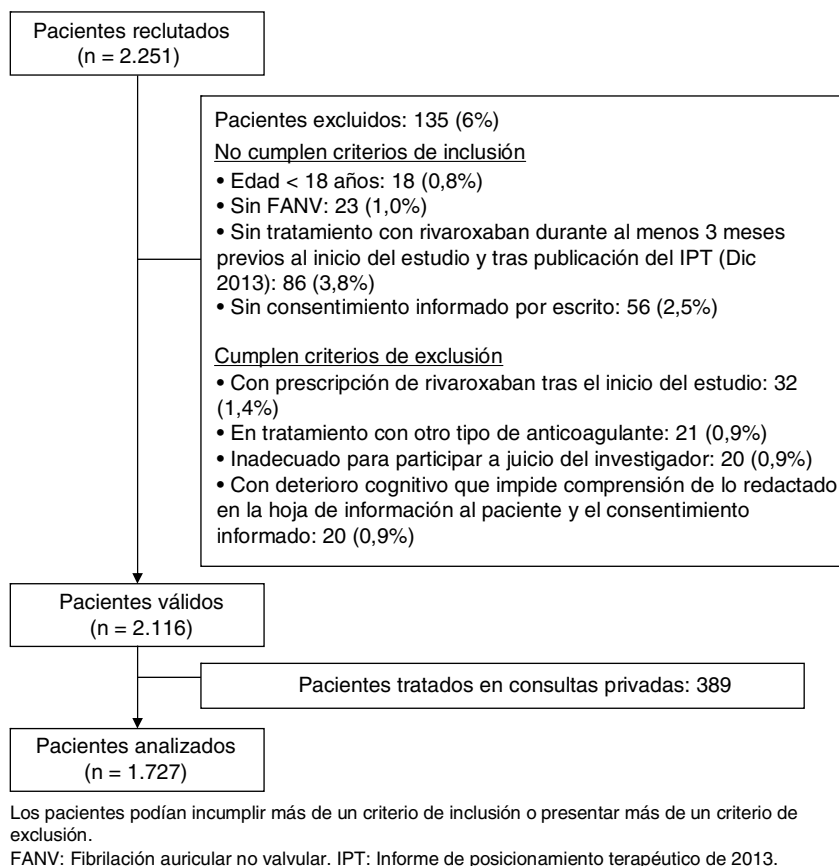


Figura 2 – Flujo de pacientes.

en las CC.AA. IPT. Ambos fueron los motivos más frecuentes en la población global.

La mediana (Q1;Q3) de tiempo desde el diagnóstico de la FANV hasta recibir rivaroxaban fue de 21,1 (3,5;63,7) meses. El 31,1% de los pacientes (n = 532) habían recibido previamente tratamiento antiagregante y el 63,7% tratamiento anticoagulante (n = 1.086), de los que 985 (90,7%) fue AVK (tabla 2).

Los pacientes de CC.AA. IPT o IPTm presentaron con más frecuencia comorbilidades y un riesgo tromboembólico y hemorrágico más alto, tardaron más tiempo en recibir rivaroxaban y recibieron con más frecuencia tratamiento antiagregante y anticoagulante previos vs. aquellos de CC.AA. FT (tabla 2).

Discusión

El presente estudio muestra que los pacientes tratados con un ACOD (rivaroxaban) en España bajo el marco de prescripción del IPT de 2013⁵ presentan un riesgo tromboembólico y hemorrágico elevado (el 92,5% y el 42,4% presentan, respectivamente, un CHAD₂DS₂-Vasc ≥ 2 y un HAS-BLED ≥ 3) y una elevada carga de comorbilidades. La mediana hasta recibir este tratamiento es de 21,1 meses, tiempo durante el cual reciben AVK en un alto porcentaje. Este aspecto es importante, ya que hasta un 40% de los pacientes con FANV tratados con AVK no tiene un control adecuado de la coagulación¹, lo que parece deberse a la dificultad inherente de mantener al paciente

dentro del rango terapéutico³. El principal motivo para iniciar el tratamiento con un ACOD en los hospitales del SNS participantes en el estudio (33%) —fundamentalmente por el alto porcentaje relativo de pacientes de hospitales de CC.AA. IPT o IPTm en la población analizada— fue precisamente la imposibilidad de control de la coagulación con un AVK en los últimos 6 o 12 meses. En pacientes con FANV, la espera de 6-12 meses para valorar la posibilidad de control con un AVK puede tener consecuencias nefastas cuando no se consigue. La heterogeneidad de la adherencia al IPT queda puesta de manifiesto en el porcentaje de médicos que expresan prescribir rivaroxaban por petición del paciente (un 27,3% en CC.AA. IPT y un 16% en CC.AA. IPTm) y sin tener en cuenta ninguno de sus condicionantes (19,7% y 13,3%, respectivamente).

Las diferencias en el perfil de pacientes tratados con rivaroxaban en función de la adherencia al IPT observadas en nuestro estudio ponen de manifiesto el efecto del mismo sobre el acceso a los ACOD. Así, los pacientes tratados con rivaroxaban en las CC.AA. IPT o IPTm han mostrado tener un mayor riesgo tromboembólico y de sangrado con respecto a los pacientes de CC.AA. FT. El retraso en acceder al tratamiento con rivaroxaban fue muy superior con respecto a estas (~20 meses adicionales). Este retraso es superior al que imponen los visados y el IPT, por lo que debemos suponer otros condicionantes, tales como la dificultad de los facultativos para acceder a los registros de controles de razón normalizada internacional (INR) y al propio papel disuasorio del visado para la prescripción. Todo esto pone de manifiesto la desigualdad

Tabla 1 – Motivos para la prescripción de rivaroxaban en la población global tratada en centros públicos y en función de la tipología de CC.AA

Motivos, n (%) ^a	Centros públicos(n = 1.727)	FT(n = 140)	IPT(n = 1.038)	IPTm(n = 549)
A petición del paciente	397 (23,0)	22 (15,7)	283 (27,3)	92 (16,0)
Imposibilidad de mantener el control con AVK	638 (36,9)	5 (3,6)	333 (32,1)	300 (54,6)
Durante los últimos 6 meses ^b	432 (67,8)	4 (80,0)	224 (67,5)	204 (68,0)
Control inadecuado: TRT Rosendaal < 65% o método directo < 60% ^c	395 (91,9)	2 (50,0)	202 (90,6)	191 (94,1)
4 o más determinaciones de INR > 5 ^b	35 (8,1)	2 (50,0)	21 (9,4)	12 (5,9)
Durante los últimos 12 meses ^a	149 (23,4)	1 (20,0)	91 (27,4)	57 (19,0)
Control inadecuado: TRT Rosendaal < 66% o método directo < 66%	38 (25,5)	0 (0,0)	21 (23,1)	17 (29,8)
INR fuera de rango en > 60% de las determinaciones	111 (74,5)	1 (100,0)	70 (76,9)	40 (70,2)
Sin considerar ningún periodo de tiempo ^a	56 (8,8)	0 (0,0)	17 (5,1)	39 (13,0)
Control adecuado TRT Rosendaal > 65% en las 6 últimas determinaciones o un INR en rango en 4 de las 6 últimas determinaciones	18 (32,1)	0 (0,0)	14 (82,4)	24 (61,5)
A pesar de dosis altas de AVK (refractoriedad primaria)	38 (67,9)	0 (0,0)	3 (17,6)	15 (38,5)
Dificultad/imposibilidad de acceso al control de INR	239 (13,8)	9 (6,4)	171 (16,5)	59 (10,7)
Hipersensibilidad o contraindicación específica a acenocumarol o warfarina	32 (1,9)	0 (0,0)	25 (2,4)	7 (1,3)
Reacción o interacción farmacológica relevante	36 (2,1)	1 (0,7)	26 (2,5)	9 (1,6)
Antecedentes de hemorragia intracraneal	26 (1,5)	1 (0,7)	17 (1,6)	8 (1,5)
Riesgo elevado de hemorragia intracraneal	29 (1,7)	1 (0,7)	15 (1,4)	13 (2,4)
Ictus isquémico	27 (1,6)	1 (0,7)	20 (1,9)	6 (1,1)
Episodios tromboembólicos arteriales graves	26 (1,5)	0 (0,0)	20 (1,9)	6 (1,1)
Episodios hemorrágicos graves	31 (1,8)	0 (0,0)	24 (2,3)	7 (1,3)
Precardioversión eléctrica	34 (2,0)	2 (1,4)	17 (1,6)	15 (2,7)
Ninguno de los criterios anteriores. Según ficha técnica	377 (21,8)	99 (70,7)	205 (19,7)	73 (13,3)

^a Respuesta múltiple.
^b Pacientes perdidos: n = 1.
^c Pacientes perdidos: n = 2.
 AVK: antagonistas de la vitamina K; INR: razón normalizada internacional; TRT: tiempo en rango terapéutico.
 Los porcentajes de cada subcategoría se refieren al 100%.

en el acceso a los ACOD en las distintas CC.AA. en función de diferencias en la adhesión al IPT.

El perfil de los pacientes tratados con rivaroxaban en España difiere en algunos aspectos del de los del único estudio en práctica clínica real existente exclusivamente con rivaroxaban: el estudio XANTUS, un estudio observacional, prospectivo, no intervencionista llevado a cabo en 6.784 pacientes de Europa, Canadá e Israel¹³. Pese a la imposibilidad de comparar directamente ambos estudios, se observa que el paciente con FANV tratado con rivaroxaban en España presenta una edad más avanzada, así como una mayor frecuencia de tratamiento previo con AVK (tabla 3). Estas aparentes diferencias, que reflejarían el retraso en recibir un ACOD con respecto a estos países de forma global, podrían ser un reflejo del impacto de las restricciones a la prescripción impuestas por el IPT¹.

En 2015, la Sociedad Española de Cardiología destacó el impacto del IPT sobre el acceso a los ACOD mediante la elaboración de un documento de consenso cuyas peticiones incluían, entre otras, suprimir la necesidad de visado para la prescripción de los ACOD¹⁴. La revisión de 2016 mantuvo prácticamente los mismos criterios, salvo la recomendación del uso de la escala de riesgo tromboembólico

CHAD₂DS₂-Vasc¹⁵. Este documento solicitó también la inclusión del alto riesgo hemorrágico como criterio de uso de ACOD. Este perfil de paciente fue frecuente en nuestro estudio (42,4%), aunque en menor proporción que en el estudio XANTUS (72,7%) (tabla 3), quizá por el temor arraigado ante la posibilidad de hemorragias con estos tratamientos por la ausencia de antídoto.

En resumen, nuestro estudio muestra que los pacientes tratados con un ACOD (rivaroxaban) en España bajo el marco de prescripción del IPT presentan un riesgo tromboembólico y hemorrágico elevado y tardan una mediana de 21,1 meses desde el diagnóstico de la FANV en recibirlo. Los pacientes de CC.AA. adheridas al IPT tardan ~20 meses más en recibirlo frente a las no adheridas y presentan un riesgo tromboembólico y hemorrágico superior, lo que genera desigualdades entre CC.AA. Estos resultados enfatizan la necesidad de revisar las condiciones de prescripción impuestas por el IPT reclamadas desde la puesta en marcha del mismo.

Nuestro estudio tiene varias limitaciones que pueden afectar a la interpretación de sus resultados. La clasificación de las CC.AA. en 3 grupos según las condiciones de prescripción más frecuentes hace que los resultados no representen fielmente la situación si se siguiera un único condicionante de

Tabla 2 – Características demográficas, clínicas y de la FANV de la población global tratada en centros públicos y en función de la tipología de CC.AA

Variable	Centros públicos (n = 1.727)	Tipología CC.AA.				
		CC.AA. FT (n = 140)	CC.AA. IPT (n = 1.038)	CC.AA. IPTm (n = 549)	P (IPT vs. FT)	P (IPTm vs. FT)
Demográficas						
Edad, años, media ± DE ^a	74,4 ± 9,6	73,5 ± 9,4	74,5 ± 9,8	74,4 ± 9,4	0,2540	0,3680
Sexo, hombre ^b	914 (53,0)	82 (58,6)	527 (50,9)	305 (55,8)	0,1046	0,5679
Clínicas						
Antecedentes CV ^c	1.553 (90,6)	116 (82,9)	936 (90,6)	501 (92,4)	0,0073	0,0011
Hipertensión, n (%)	1.447 (84,4)	100 (71,4)	880 (85,2)	467 (86,2)	0,0051	0,0216
Hipercolesterolemia, n (%)	768 (44,5)	37 (26,4)	443 (42,7)	288 (52,5)	0,2646	0,0032
Cardiopatía, n (%)	281 (16,4)	9 (6,4)	163 (15,8)	109 (20,1)	0,0073	<0,0001
Enfermedad valvular, n (%)	117 (6,8)	13 (9,3)	78 (7,6)	26 (4,8)	0,2942	0,0313
Insuficiencia cardiaca, n (%)	297 (17,3)	15 (10,7)	157 (15,2)	125 (23,1)	0,3516	0,0046
CI/EAC, n (%)	326 (19,0)	14 (10,0)	200 (19,4)	112 (20,7)	0,0197	0,0147
Embolia sistémica, n (%)	9 (0,5)	0 (0)	7 (0,7)	2 (0,4)	1,000	1,000
ACV, n (%)	256 (14,9)	21 (15,0)	157 (15,2)	78 (14,4)	0,6949	0,4857
Otros antecedentes	1.254 (72,6)	73 (52,1)	762 (73,4)	419 (76,3)	<0,0001	<0,0001
Diabetes mellitus, n (%)	480 (27,8)	27 (19,3)	290 (27,9)	163 (29,7)	0,9001	0,7956
Insuficiencia renal, n (%)	188 (10,9)	3 (2,1)	106 (10,2)	79 (14,4)	0,0166	<0,0001
Leve (ACr 50-79 ml/min), n (%)	71 (4,1)	2 (1,4)	36 (3,5)	33 (6,0)	0,6465	0,6636
Moderada (ACr 30-49 ml/min), n (%)	103 (6,0)	1 (0,7)	62 (6,0)	40 (7,2)		
Grave (ACr 15-29 ml/min), n (%)	13 (0,8)	0 (0)	8 (0,8)	5 (0,9)		
Sangrado ^d , n (%)	63 (3,6)	2 (1,4)	38 (3,7)	23 (4,2)	0,5686	0,5607
Riesgo tromboembólico/sangrado						
Escala CHADS2, media ± DE ^d	2,1 ± 1,2	1,8 ± 1,1	2,1 ± 1,2	2,2 ± 1,2	0,0015	0,0010
Riesgo bajo (0), n (%)	102 (6,0)	16 (11,5)	58 (5,6)	28 (5,2)		
Riesgo moderado (1), n (%)	435 (25,4)	39 (28,1)	260 (25,3)	136 (25,1)	0,0202	0,0173
Riesgo alto (≥ 2), n (%)	1.173 (68,6)	84 (60,4)	711 (69,1)	378 (69,7)		
Escala CHA ₂ DS ₂ -Vasc, media ± DE ^e	3,6 ± 1,5	3,2 ± 1,4	3,7 ± 1,5	3,6 ± 1,5	0,0002	0,0007
Riesgo bajo (0), n (%)	23 (1,5)	4 (2,9)	10 (1,0)	9 (1,7)		
Riesgo moderado (1), n (%)	85 (6,0)	13 (9,4)	48 (4,7)	24 (4,4)	0,0101	0,0437
Riesgo alto (≥ 2), n (%)	1.601 (93,7)	122 (87,8)	970 (94,4)	509 (93,9)		
Escala HAS-BLED, media ± DE ^f	2,4 ± 0,9	1,9 ± 0,8	2,4 ± 0,9	2,7 ± 0,9	<0,0001	<0,0001
Riesgo bajo (0-2), n (%)	919 (53,8)	113 (81,3)	584 (56,9)	222 (41,0)	<0,0001	<0,0001
Riesgo alto (≥ 3), n (%)	788 (46,2)	26 (18,7)	443 (43,1)	319 (59,0)		
FANV						
Tiempo desde diagnóstico hasta inicio rivaroxaban, meses, mediana (Q1;Q3) ^g	21,1 (3,5;63,7)	3,2 (0,5;54,6)	22,9 (3,4;70,2)	22,5 (6,5;56,5)	<0,0001	<0,0001
Antiagregante previo, n (%) ^{h,i}	532 (31,1)	32 (22,9)	347 (33,8)	153 (28,3)	0,0094	0,2408
Ácido acetilsalicílico, n (%)	485 (28,4)	29 (20,7)	319 (30,7)	137 (24,9)	0,7365	1,000
Otros, n (%)	94 (17,7)	4 (2,8)	60 (5,8)	30 (5,5)	0,6259	0,4553
Anticoagulante previo, n (%) ⁱ	1.086 (63,7)	39 (29,1)	621 (60,2)	426 (78,7)	<0,0001	<0,0001
AVK, n (%)	985 (90,7)	36 (25,7)	548 (52,8)	401 (73,0)	0,6072	0,7205
Warfarina, n (%)	149 (13,7)	0 (0)	84 (8,1)	65 (11,8)	0,0055	0,0053
Acenocumarol, n (%)	834 (76,8)	36 (25,7)	461 (44,4)	337 (61,4)	0,0058	0,0051
Heparinas, n (%)	107 (9,9)	1 (0,7)	67 (6,4)	39 (9,2)	0,1674	0,2337
Otros ACOD ^{***} , n (%)	50 (4,6)	2 (1,4)	34 (3,2)	14 (2,5)	1,000	0,6351

Pacientes perdidos:

^a n = 9.^b n = 4.^c n = 12.^d n = 17.^e n = 18.^f n = 20.^g n = 343.^h n = 18.ⁱ n = 21.

* Antecedente de sangrado mayor o no mayor clínicamente relevante.

** Los pacientes podían haber recibido más de un tratamiento.

*** Dabigatran o apixaban.

ACOD: anticoagulante oral directo; ACr: aclaramiento de creatinina; ACV: accidente cerebrovascular; CI/EAC: cardiopatía isquémica/enfermedad arterial coronaria; CV: cardiovascular; FT: ficha técnica de producto; IPT: informe de posicionamiento terapéutico de 2013; IPTm: informe de posicionamiento terapéutico de 2013 modificado.

Tabla 3 – Características basales de los pacientes participantes en los estudios HEROIC y XANTUS¹³

	HEROIC(n = 1.727)	XANTUS(n = 6.785)
Edad, años, media ± DE	74,4 ± 9,6	71,5 ± 10,0
Sexo varón, n (%)	914 (53,0)	4.016 (59,2)
CHADS ₂ , media ± DE	2,1 ± 1,2	2,0 ± 1,3
CHA ₂ DS ₂ -Vasc, media ± DE	3,6 ± 1,5	3,4 ± 1,7
ACV/ES previos, n (%)	965 (15,4)	1.291 (19,0)
AVK previo, n (%)	1.137 (53,7)	2.767 (40,8)

ACr: aclaramiento de creatinina; ACV: accidente cerebrovascular (ictus, accidente isquémico transitorio); AVK: antagonista de la vitamina K; DE: desviación estándar; ES: embolia sistémica; IQR: rango intercuartílico.

prescripción. Pese a las limitaciones de esta aproximación, esta clasificación permite un acercamiento a las limitaciones en el acceso a los ACOD y al análisis de las diferencias generadas por la adherencia al IPT. Existen otros condicionantes a la prescripción de ACOD cuya consideración mejoraría la comprensión de la situación real. Pese a que el número de investigadores participantes fue elevado, no se llegó a reclutar el total de pacientes previstos en el tiempo definido. Un cálculo a posteriori mostró que la precisión a nivel nacional se mantuvo en ~2% y en el 3-6% en las regiones establecidas. No se recogieron de forma prospectiva datos de efectividad o seguridad que, sin duda, hubieran sido de gran valor en el contexto actual.

Financiación

Este estudio fue financiado por Bayer Hispania.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Los autores agradecen a todos los coordinadores e investigadores su participación en este estudio, a Beatriz Viejo, PhD, por su asistencia en la redacción del presente manuscrito, y a la CRO Bioclever por su dedicación y apoyo.

BIBLIOGRAFÍA

- López-Sendón J, Merino JL. Mal control de la anticoagulación en la fibrilación auricular. ¿Hasta cuándo? *Rev Esp Cardiol.* 2015;68:740-2.
- 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.
- Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al., 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Europace.* 2016;18:1609-78.
- IMS Health 2016 [consultado 30 Jun 2017]. Disponible en: www.imshealth.com.
- Criterios y recomendaciones generales para el uso de nuevos anticoagulantes orales (NACO) en la prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2013 [consultado 30 Jun 2017]. Disponible en: <https://www.vademecum.es/noticia-131226-criterios+y-recomendaciones+para+el+uso+de+naco+en+prevenci+o+de+ictus+y+embolia+sist+eacute+mica+en+pacientes+con+fa+no+valvular.7732>.
- Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boehler M, Rich MW, Radford MJ. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: Results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA.* 2001;285:2864-70.
- Lip GY, Frison L, Halperin JL, Lane DA. Identifying patients at high risk for stroke despite anticoagulation: a comparison of contemporary stroke risk stratification schemes in an anticoagulated atrial fibrillation cohort. *Stroke.* 2010;41:2731-8.
- 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;138:1093-100.
- Ficha técnica rivaroxaban. Actualizada noviembre 2016 [consultado 30 Jun 2017]. Disponible en: http://anticoagulacion-oral.es/html/downloads/SPC_Xarelto20mgES.pdf.
- Cea-Calvo L, Redon J, Lozano JV, 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.
- Gómez-Doblas JJ, Muñoz J, Alonso-Martín JJ, et al. Prevalencia de fibrilación auricular en España, Resultados del estudio OFRECE. *Rev Esp Cardiol.* 2014;67:259-69.
- Pérez-Villacastín J, Pérez Castellano N, Moreno Planas J. Epidemiología de la fibrilación auricular en España en los últimos 20 años. *Rev Esp Cardiol.* 2013;66:561-5.
- Camm AJ, Amarencu P, Haas S, et al. XANTUS: A real-world, prospective, observational study of patients treated with rivaroxaban for stroke prevention in atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2016;37:1145-53.
- 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.
- 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 2016 [consultado 30 Jun 2017]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/criterios-anticoagulantes-oraales.pdf>.