

Protección contra el ictus relacionado con fibrilación auricular en la era de la COVID-19: retos y necesidades

Impacto de los cambios en la prescripción del tratamiento anticoagulante en la incidencia de ictus

Roman Freixa-Pamias^{a,*}, Alejandro Isidoro Pérez Cabeza^b, Alfonso Valle Muñoz^c e Ignacio Fernández Lozano^d

^aServicio de Cardiología, Hospital de Sant Joan Despí Moisès Broggi, Sant Joan Despí, Barcelona, España

^bServicio de Cardiología, Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga, España

^cServicio de Cardiología, Hospital Marina Salud de Dénia, Dénia, Alicante, España

^dServicio de Cardiología, Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda, Majadahonda, Madrid, España

Palabras clave:

Anticoagulación
Anticoagulantes orales de acción directa
Fibrilación auricular
Ictus
Hemorragia intracraneal

RESUMEN

La fibrilación auricular aumenta de manera marcada el riesgo de ictus. Múltiples ensayos clínicos y estudios en práctica clínica han demostrado que el tratamiento anticoagulante disminuye el riesgo de complicaciones tromboembólicas. Para este tratamiento, los anticoagulantes orales de acción directa (ACOD) ofrecen un mejor perfil de eficacia y seguridad que los antagonistas de la vitamina K. Estudios realizados en países de nuestro entorno han objetivado en los últimos años una reducción en la incidencia de ictus isquémico, lo que podría estar en relación con una mayor prescripción de anticoagulantes orales, sobre todo ACOD. En España hay muy poca información sobre este tema. Sin embargo, los datos disponibles indican que parece que también la mayor prescripción de anticoagulantes orales, sobre todo ACOD, se asociaría con una significativa reducción de las incidencias tanto de ictus isquémico como de hemorragias intracraneales. En consecuencia, se debería recomendar un mayor empleo de los ACOD para los pacientes con fibrilación auricular, lo que contribuiría no solo a reducir la incidencia de ictus isquémico y de hemorragias intracraneales, sino también la carga económica que esto conlleva.

Impact of changes in anticoagulant prescription practices on the incidence of stroke

ABSTRACT

Atrial fibrillation markedly increases the risk of stroke. Numerous clinical trials and real-life studies have demonstrated that anticoagulant treatment decreases the risk of thromboembolic complications. For anticoagulation, direct oral anticoagulants (DOACs) have a better efficacy and safety profile than vitamin K antagonists. Studies performed in countries neighboring Spain in recent years have identified reductions in the incidence of ischemic stroke that could be related to increased prescription of oral anticoagulants, particularly DOACs. In Spain itself, information about this issue is very scarce. Nevertheless, the data available indicate that, here too, increased prescription of oral anticoagulants, particularly DOACs, has also been associated with a significant decrease in the incidence of both ischemic stroke and intracranial hemorrhage. Therefore, it is recommended that DOACs be used more frequently in patients with atrial fibrillation, as this would contribute to reducing not only the incidence of ischemic stroke and intracranial hemorrhage but also the associated economic burden.

Keywords:

Anticoagulation
Direct oral anticoagulants
Atrial fibrillation
Stroke
Intracranial hemorrhage

INTRODUCCIÓN

Se estima que la prevalencia actual de fibrilación auricular (FA) en la población adulta ronda el 2-4%, cifras que aumentan con la edad y ciertas comorbilidades, como la hipertensión arterial, la diabetes, la cardiopatía isquémica o la insuficiencia cardíaca, entre otros. Además, se calcula que en los próximos años la prevalencia de FA va a aumentar de manera significativa, sobre todo en relación con el envejecimiento

Abreviaturas

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

*Autor para correspondencia: Servicio de Cardiología, Hospital de Sant Joan Despí Moisès Broggi, Oriol Martorell 12, 08970 Sant Joan Despí, Barcelona, España.
Correo electrónico: Roman.Freixa@sanitatintegral.org (R. Freixa-Pamias).

de la población¹⁻⁴. La FA incrementa hasta en 5 veces el riesgo de presentar un ictus. Además, se calcula que aproximadamente 1 de cada 3 ictus isquémicos se relacionan con la presencia de FA^{5,6}.

La anticoagulación disminuye de manera eficaz el riesgo de complicaciones tromboembólicas^{7,8}. La reciente guía europea de FA recomienda que, excepto en caso de contraindicación absoluta para la anticoagulación, se inicie la anticoagulación de los pacientes con una puntuación CHA₂DS₂-VASC ≥ 2 (varones) o ≥ 3 (mujeres) (recomendación de clase I A), y se debería considerar para los pacientes con una CHA₂DS₂-VASC de 1 (varones) o 2 (mujeres) (recomendación de clase IIa B)⁶. En consecuencia, la gran mayoría de los pacientes con FA deberían recibir anticoagulación oral de manera permanente^{3,6}.

Aunque durante décadas se han empleado los antagonistas de la vitamina K (AVK) para la prevención de los ictus en los pacientes con FA, la introducción de los anticoagulantes orales de acción directa (ACOD) ha cambiado los patrones de prescripción en la práctica clínica, con una mayor proporción de paciente anticoagulados^{9,10}. Sin embargo, la prescripción de ACOD es bastante desigual según los países, y España es uno de los países con un incremento más lento en la prescripción de estos frente a los AVK (tabla 1)¹¹.

En los últimos años se han publicado varios estudios que indican que la mayor prescripción de los anticoagulantes orales en los países de nuestro entorno, sobre todo ACOD, podría estar en relación con la

disminución en la incidencia de los ictus isquémicos en estos países (tabla 2)¹²⁻¹⁴. Aunque en España varios estudios han demostrado que los ACOD son coste-efectivos en comparación con los AVK para la prevención de las complicaciones tromboembólicas en el paciente con FA¹⁵⁻¹⁸, la información acerca de cómo han influido los cambios en la prescripción de los anticoagulantes orales en la incidencia de ictus en nuestro país es muy escasa^{19,20}.

Por lo tanto, es necesario conocer si ha habido cambios en la prescripción de anticoagulantes en España en los últimos años y cómo esto ha podido influir en la incidencia de ictus.

IMPACTO DE LA APLICACIÓN DE UN MODELO DE ASISTENCIA INTEGRADO EN LA MEJORA DEL TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE Y LOS ICTUS ISQUÉMICOS RELACIONADOS CON FA. EL EJEMPLO DEL HOSPITAL MOISÉS BROGGI

El Moisés Broggi es un hospital comarcal (nivel 2), situado en el área metropolitana sur de Barcelona, con una capacidad total de 360 camas y atiende a una población de aproximadamente 425.000 habitantes. En este territorio sanitario que engloba 9 poblaciones, se distribuyen 19 centros de atención primaria y 3 de atención especializada. Para mejorar la asistencia sanitaria de pacientes con enfermedades cardíacas, en 2013 se realizó una transición de un modelo de asistencia tradicional a un modelo de atención integrada. En el modelo tradicional, la atención cardiológica se realizaba en los centros de atención especializada o en el propio hospital, pero no en los centros de atención primaria; las historias médicas estaban en formato electrónico tanto en atención primaria como en especializada, pero sin integración entre los sistemas, por lo que la comunicación entre ambos niveles asistenciales se realizaba mediante informes clínicos en papel. En cambio, en el nuevo modelo integrado, se asigna a un cardiólogo a cada centro de atención primaria, que atiende semanalmente en el propio centro a los pacientes cardiológicos, las historias clínicas electrónicas de ambos niveles asistenciales se encuentran interrelacionadas, desarrollan actividades de formación médica continuada y consultorías de casos clínicos y se consensúan protocolos comunes¹⁹⁻²².

Tras la implementación del modelo integrado, entre 2013 y 2019 la demora en las primeras visitas a cardiología se redujo en un 71,7% ($p < 0,01$) y la de las visitas sucesivas en cardiología, en un 62,9% ($p < 0,01$) (figura 1)^{19,20,22}. Durante este periodo hubo un aumento del 35,7% de los casos totales de FA, y del 13,9% en los nuevos casos de FA. En cuanto al tratamiento antitrombótico de los pacientes con FA, la

Tabla 1

Empleo de los anticoagulantes orales de acción directa (Europa frente a España y por comunidades autónomas)

Prescripción de ACOD (noviembre de 2018; IQVIA), Europa/España	68%/40%
España (febrero de 2019; IQVIA)	Comunidades autónomas
<i>Prescripción de ACOD (frente a AVK)</i>	
< 35%	Asturias, Baleares, Canarias, Ceuta, Galicia, La Rioja, Madrid, País Vasco
35-45%	Cataluña, Castilla y León, Extremadura, Murcia, Navarra, Valencia
> 45%	Andalucía, Aragón, Cantabria, Castilla-La Mancha, Melilla

Tabla elaborada con datos de Llisterri Caro¹¹. ACOD: anticoagulantes orales de acción directa; AVK: antagonistas de la vitamina K.

Tabla 2

Impacto de la anticoagulación en la incidencia de ictus en diferentes países europeos

País	Resultados principales
Reino Unido (2006-2016)	<ul style="list-style-type: none"> Incremento de la prevalencia de FA del 1,29 al 1,71% Aumento de las hospitalizaciones por ictus relacionados con FA entre 2006 y 2011, pero reducción en 2011-2016 En pacientes con CHA₂DS₂-VASC ≥ 2, el tratamiento anticoagulante aumentó del 48,0 al 78,6%, sobre todo entre 2011 y 2016
Suecia (2012-2017)	<ul style="list-style-type: none"> Incremento de los pacientes con FA diagnosticada Aumento en la prescripción de anticoagulantes orales (del 51,6 al 73,8%), sobre todo ACOD (del 0,4 al 34,4%) La incidencia de ictus disminuyó significativamente en un 42% (RR = 0,58; IC95%, 0,52-0,65) No se modificó la incidencia de hemorragias mayores
Italia (2012-2015)	<ul style="list-style-type: none"> El número de casos de FA aumentó de 4,0 a 4,4/1.000 habitantes Las hospitalizaciones por ictus isquémico de pacientes con FA disminuyeron significativamente en un 31% También disminuyeron significativamente los ingresos por ictus hemorrágicos Hubo un aumento en el empleo de anticoagulantes orales del 14%, principalmente de los ACOD (de < 1% al 27,7%) Hubo un descenso del coste anual por paciente con FA de 5.927 a 5.239 euros (reducción del 11,6%)

Tabla elaborada con datos de Cowan¹², Forslund¹³ y Maggiori¹⁴. ACOD: anticoagulantes orales de acción directa; FA: fibrilación auricular.

Tabla 3

Cambios en el tratamiento antitrombótico tras la implantación del modelo de asistencia integral en el Hospital Moisés Broggi

	2013 (modelo tradicional)	2019 (asistencia integral)	Diferencia
Pacientes con FA, n	7.356	9.981	+35,7%
Nuevos casos de FA, n	993	1.131	+13,9%
Tratamiento antitrombótico, %			
<i>Anticoagulante</i>			
AVK	69,3	82,9	+19,6%
ACOD	63,8	36,1	-43,4%
Antiagregante plaquetario	5,5	46,8	+750,9%
Nada	21,9	6,0	-72,6%
	8,8	11,1	+26,1%
Pacientes con FA anticoagulados, n (%)			
AVK	4.694 (92,1)	3.604 (43,6)	—
ACOD	401 (7,9)	4.669 (56,4)	
<i>Pacientes con AVK y INR en rango, %</i>	59,8	58,2	-2,7%

Tabla elaborada con datos de Freixa-Pamias¹⁹⁻²¹. ACOD: anticoagulantes orales de acción directa; AVK: antagonistas de la vitamina K; FA: fibrilación auricular.

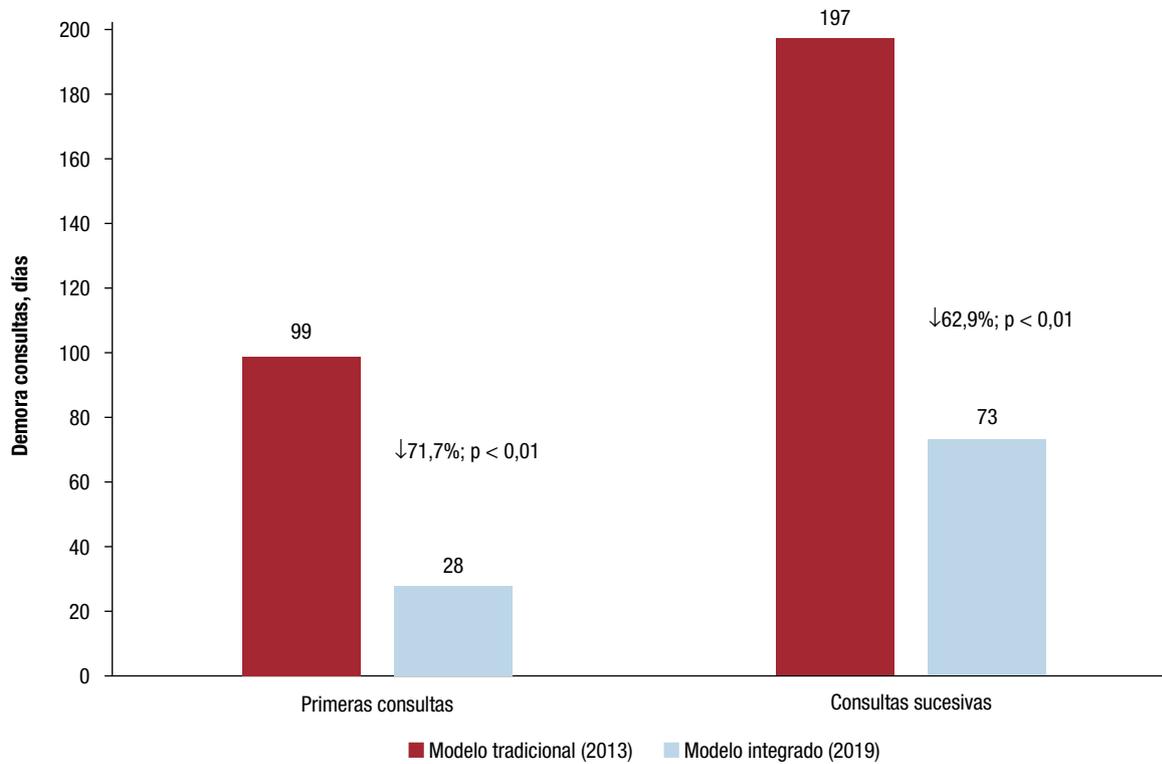


Figura 1. Cambios en la demora de consultas tras la implantación del modelo de asistencia integral en el Hospital Moisès Broggi. Figura elaborada con datos de Freixa-Pamias^{19,20} y Cosin-Sales²².

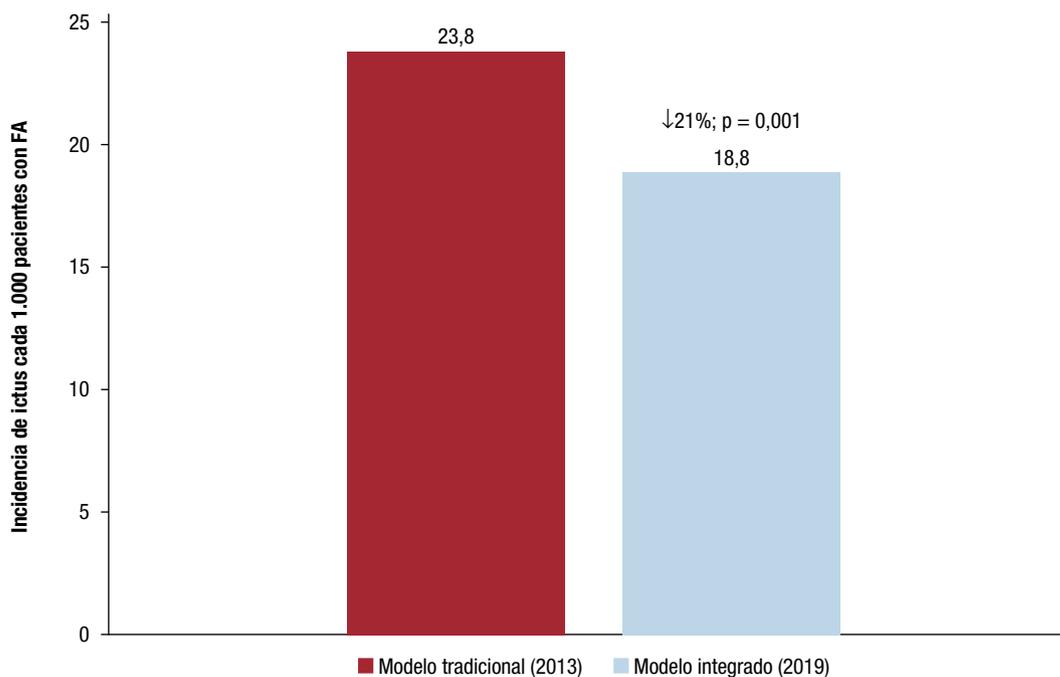


Figura 2. Cambios en la incidencia de ictus cada 1.000 pacientes con fibrilación auricular tras la implantación del modelo de asistencia integral en el Hospital Moisès Broggi. Figura elaborada con datos de Freixa-Pamias²¹. FA: fibrilación auricular.

proporción de sujetos anticoagulados pasó del 69,3 al 82,9%, lo que supone un incremento del 19,6%, principalmente por un aumento en la prescripción de ACOD, que pasó del 5,5 al 46,8%, junto con una reducción de los AVK del 63,8 al 36,1% (tabla 3)¹⁹⁻²¹. Entre 2013 y 2019 se objetivó una reducción del 21% ($p = 0,001$) en la incidencia de ictus en pacientes con FA (figura 2)²¹.

En consecuencia, la implementación de un modelo de atención integrada ha permitido agilizar la atención al paciente cardiópata y mejorar las tasas de anticoagulación, principalmente a expensas de una mayor prescripción de ACOD, lo que posiblemente haya influido en la reducción de los ictus isquémicos en los sujetos con FA durante este periodo.

DISCUSIÓN

Aunque con limitaciones, los resultados de estos estudios ponen de manifiesto que la mayor prescripción de ACOD se asociaría con una reducción en la incidencia de ictus isquémicos.

Dado que en España no hay estudios epidemiológicos ideales sobre el ictus, la utilización de aproximaciones a partir del Conjunto Mínimo Básico de Datos aportaría una información muy relevante²³. El Conjunto Mínimo Básico de Datos es una base clínico-administrativa de obligado cumplimiento para los hospitales del Sistema Nacional de Salud. Permite obtener datos de morbilidad, mortalidad, complicaciones durante el ingreso, estancia media, reacciones adversas, etc., y hacer comparaciones entre centros hospitalarios o entre comunidades autónomas. Tiene la ventaja de que aporta información sobre un gran tamaño muestral, y que tiene un sistema de auditoría de datos de alta calidad. Sin embargo, presenta ciertas limitaciones, como la infracodificación de diagnósticos, la falta de codificación de variables de interés, como la situación funcional, la situación social y variables analíticas o de tratamiento, y además es posible contabilizar varias veces a un mismo paciente que ingresa en repetidas ocasiones. De hecho, se han realizado diferentes estudios en España con datos procedentes del Conjunto Mínimo Básico de Datos que han dado una aproximación bastante exacta de la realidad epidemiológica en nuestro país²⁴. Aunque es necesario trabajar en la homogeneización de la codificación, lo cierto es que, cuando se consigue identificar y controlar las principales variables de confusión, la información aportada es bastante fidedigna para buscar indicadores de resultados de salud. En consecuencia, hay que animar a utilizar esta metodología para que se pueda analizar si los resultados obtenidos en el hospital Moisés Broggi en cuanto al empleo de anticoagulantes orales y la incidencia de ictus isquémico es extensible a otras regiones de España, bien por centros hospitalarios, bien por comunidades autónomas en su conjunto.

La reducción de ictus isquémicos observada en el área sanitaria atendida por el Moisés Broggi, en paralelo con la mayor prescripción de anticoagulantes orales, especialmente ACOD, está en consonancia con los resultados de los países de nuestro entorno (tabla 2). Así, en un estudio realizado en Inglaterra se ha objetivado que, entre 2006 y 2016, ha habido un aumento tanto de la prevalencia de FA como de las tasas de anticoagulación, junto con una disminución de las hospitalizaciones por ictus relacionados con la FA desde 2011, que estaría en relación con ese incremento en la prescripción de anticoagulantes orales¹². Además, aunque hubo un mayor coste asociado con el tratamiento anticoagulante, como consecuencia de haberse reducido los ictus relacionados con FA, el coste por paciente con FA descendió de 1.129 a 840 libras, lo que supuso un ahorro por paciente de 289 libras o, lo que es lo mismo, una reducción del 25,6% por paciente²⁵. En otro trabajo realizado en Suecia también se observó que el aumento en el empleo de anticoagulantes orales fue una causa determinante para la reducción de los ictus isquémicos observada entre 2012 y 2017, sin un incremento de las tasas de hemorragias¹³. En Italia, entre 2012 y 2015 hubo un ligero aumento en la prevalencia de FA, y mientras que se observó un menor empleo de antiagregantes plaquetarios durante ese periodo y un aumento de la anticoagulación, sobre todo a expensas del mayor empleo de ACOD, también se objetivó un descenso significativo de las hospitalizaciones por ictus isquémico e ictus hemorrágicos¹⁴.

Por lo tanto, en Europa se ha observado que el incremento en la prescripción de ACOD se ha asociado con una reducción de los riesgos tanto de ictus isquémico como de hemorragias intracraneales. Considerando que en nuestro país se prescriben ACOD menos que en otros países europeos¹¹, es posible que incrementar la prescripción en España se asociase con mayores reducciones en la incidencia de ictus isquémico en nuestro país. Además, teniendo en cuenta que el empleo de ACOD difiere de unas comunidades autónomas a otras, es muy posible que los cambios en la incidencia de ictus isquémico también muestren diferencias notables entre las distintas regiones de España. Todos estos resultados no hacen sino confirmar los datos obtenidos

de los ensayos clínicos. Así, mientras que en el metanálisis de Hart, en comparación con el control, la warfarina se asoció con una reducción del riesgo de ictus del 64%, en el de Ruff, realizado con los 4 ensayos clínicos pivotaes de los ACOD en comparación con warfarina, los ACOD redujeron significativamente los riesgos tanto de ictus isquémico como de ictus hemorrágico y de hemorragia intracraneal⁸. En España el informe ATLAS, publicado en 2019, planteaba que, en un escenario hipotético de penetración media de ACOD del 68%, se habría evitado aproximadamente un 25% de los ictus y un 13% de las hemorragias, lo que habría supuesto un ahorro de entre 30 y 100 millones de euros anuales²⁶.

Ahora bien, aunque todos estos resultados indican que el mayor empleo de los ACOD se asocia con una reducción en el riesgo de ictus, para conseguir una mayor protección, es necesario prescribirlos a las dosis adecuadas de acuerdo con el perfil clínico de los pacientes, ya que una infradosificación podría disminuir esta protección^{27,28}. En el trabajo de Dénia se objetivó que, en general, en un 67-80% de los casos se pautaron las dosis estándar de ACOD. Parece que en la práctica clínica los ACOD que se prescriben mejor reducirían en mayor medida el riesgo de ictus isquémico²⁹. Es importante destacar la necesidad de pautar la dosis adecuada de ACOD, evitar las dosis bajas de anticoagulantes (infradosificación) en pacientes añosos por el temor a las hemorragias, con lo que se ignora el alto riesgo de ictus de esta población. Los fármacos anticoagulantes con un ajuste de dosis más simple podrían relacionarse con una mayor adherencia, una reducción del riesgo de errores de dosificación y una mayor protección del paciente³⁰.

CONCLUSIONES

Aunque todavía no existe demasiada información en España, los datos actuales indican que, al igual que en los países de nuestro entorno, se ha objetivado un incremento en la prescripción de anticoagulantes orales, principalmente de los ACOD, y esto podría asociarse con una reducción en la incidencia de ictus isquémicos y hemorragias intracraneales. En consecuencia, se debería recomendar un mayor empleo de los ACOD para los pacientes con FA, lo que contribuiría no solo a reducir la incidencia de ictus y de hemorragias intracraneales, sino también la carga económica que esto conlleva, lo que redundaría en un mayor ahorro para el Sistema Nacional de Salud.

CONFLICTO DE INTERESES

R. Freixa-Pamias ha recibido honorarios por ponencias de Bayer, Boehringer-Ingelheim, Daiichi Sankyo y Pfizer-BMS.

A.I. Pérez Cabeza ha recibido honorarios como asesor para Daiichi Sankyo, Bayer Hispania y Boehringer Ingelheim.

A. Valle Muñoz ha recibido honorarios por ponencias de Bayer, Boehringer-Ingelheim, Daiichi Sankyo y Pfizer-BMS.

I. Fernández Lozano ha participado en estudios clínicos patrocinados por Medtronic, Abbott y Biotronik, ha participado en un comité asesor de Bayer durante 2020 y tiene becas para *fellows* patrocinadas por la SEC y la Fundación Interhospitalaria para la Investigación Cardiovascular.

AGRADECIMIENTOS

Content Ed Net (Madrid) proporcionó asistencia editorial en la redacción de este manuscrito, con financiación de Bayer Hispania.

BIBLIOGRAFÍA

- Schnabel RB, Yin X, Gona P, et al. 50 year trends in atrial fibrillation prevalence, incidence, risk factors, and mortality in the Framingham Heart Study: a cohort study. *Lancet*. 2015;386:154-162.
- Go AS, Hylek EM, Phillips KA, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the

- AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA*. 2001;285:2370-2375.
3. Barrios V, Calderón A, Escobar C, de la Figuera M. Patients with atrial fibrillation in a primary care setting: Val-FAAP study. *Rev Esp Cardiol*. 2012;65:47-53.
 4. Gómez-Doblas JJ, Muñiz J, Martín JJ, et al. Prevalencia de fibrilación auricular en España. Resultados del estudio OFRECE. *Rev Esp Cardiol*. 2014;67:259-269.
 5. Masjuán J, Álvarez-Sabín J, Blanco M, et al. Manejo actual del tratamiento antitrombótico en pacientes con fibrilación auricular no valvular y antecedentes de ictus o ataque isquémico transitorio. *Rev Neurol*. 2014;59:25-36.
 6. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al.; ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2020 Aug 29;ehaa612. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa612. Epub ahead of print.
 7. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med*. 2007;146:857-867.
 8. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, 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;383:955-962.
 9. Perreault S, de Denuis S, White-Guay B, et al. Oral anticoagulant prescription trends, profile use, and determinants of adherence in patients with atrial fibrillation. *Pharmacotherapy*. 2020;40:40-54.
 10. Lee SR, Choi EK, Kwon S, et al. Effectiveness and safety of direct oral anticoagulants in relation to temporal changes in their use. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2020;13:e005894.
 11. Llisterrí Caro JL, Cinza-Sanjurjo S, Polo García J, Prieto Díaz MA. Utilización de los anticoagulantes orales de acción directa en Atención Primaria de España. Posicionamiento de SEMERGEN ante la situación actual. *Semerger*. 2019;45:413-429.
 12. Cowan JC, Wu J, Hall M, Orłowski A, West RM, Gale CP. A 10 year study of hospitalized atrial fibrillation-related stroke in England and its association with uptake of oral anticoagulation. *Eur Heart J*. 2018;39:2975-2983.
 13. Forslund T, Komen JJ, Andersen M, et al. Improved stroke prevention in atrial fibrillation after the introduction of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants. *Stroke*. 2018;49:2122-2128.
 14. Maggioni AP, Dondi L, Andreotti F, et al. Four-year trends in oral anticoagulant use and declining rates of ischemic stroke among 194,030 atrial fibrillation patients drawn from a sample of 12 million people. *Am Heart J*. 2020;220:12-19.
 15. Rubio-Terrés C, Graefenhain de Codes R, Rubio-Rodríguez D, Evers T, Grau Cerrato S. Cost-effectiveness analysis of rivaroxaban versus acenocumarol in the prevention of stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation in Spain. *JHEOR*. 2016;4:19-34.
 16. Barón Esquivias G, Escolar Albaladejo G, Zamorano JL, et al. Análisis coste-efectividad de apixabán frente a acenocumarol en la prevención del ictus en pacientes con fibrilación auricular no valvular en España. *Rev Esp Cardiol*. 2015;68:680-690.
 17. González-Juanatey JR, Álvarez-Sabín J, Lobos JM, et al. Análisis coste-efectividad de dabigatrán para la prevención de ictus y embolia sistémica en fibrilación auricular no valvular en España. *Rev Esp Cardiol*. 2012;65:901-910.
 18. Lekuona I, Anguita M, Zamorano JL, Rodríguez JM, Barja de Soroa P, Pérez-Alcántara F. ¿El uso de edoxabán sería coste-efectivo para la prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular en España? *Rev Esp Cardiol*. 2019;72:398-406.
 19. Freixa-Pamias R, Gràcia PB, Rodríguez Latre ML, et al. Impact of an integral assistance model between primary care and cardiology on the management of patients with ischemic heart disease or atrial fibrillation. *J Comp Eff Res*. 2019;8:103-111.
 20. Freixa-Pamias R, Blanch Gràcia P, Rodríguez Latre ML, et al. Mejorar la atención médica mediante un modelo integrado de asistencia para pacientes con cardiopatía isquémica o fibrilación auricular. *Rev Esp Cardiol*. 2019;72:779-781.
 21. Freixa-Pamias R, Blanch Gràcia P, Rodríguez Latre ML, et al. Impact of prescription patterns of antithrombotic treatment on atrial fibrillation-related strokes. *Curr Med Res Opin*. 2021. <https://doi.org/10.1080/03007995.2020.1865892>.
 22. Cosin-Sales J, Freixa R, Bravo M, et al. Impact of different models of improvement of continuity of care on lipid control and the delay of visits to cardiology. *Future Cardiol*. 2020;16:33-41.
 23. Matías-Guiu J. La investigación en epidemiología del ictus en España. Estudios de base poblacional o utilización de aproximaciones a partir del CMBD? *Rev Esp Cardiol*. 2007;60:563-564.
 24. Marrugat J, Arboix A, García-Eroles L, et al. Estimación de la incidencia poblacional y la mortalidad de la enfermedad cerebrovascular establecida isquémica y hemorrágica en 2002. *Rev Esp Cardiol*. 2007;60:573-580.
 25. Orłowski A, Gale CP, Ashton R, et al. Clinical and budget impacts of changes in oral anticoagulation prescribing for atrial fibrillation. *Heart*. 2021;107:47-53.
 26. Sociedad Española de Neurología. El atlas del ictus. España 2019. Disponible en: https://www.sen.es/images/2020/atlas/Atlas_del_ictus_de_Espana_version_web.pdf. Consultado 16 Feb 2021.
 27. Suárez Fernández C, Mostaza JM, Castilla Guerra L, et al. Seguimiento de las recomendaciones del Informe de Posicionamiento Terapéutico sobre el tratamiento con anticoagulantes orales en pacientes ancianos con fibrilación auricular. Estudio ESPARTA. *Med Clin (Barc)*. 2018;151:8-15.
 28. Steinberg BA, Shrader P, Pieper K, et al. Frequency and outcomes of reduced dose non-vitamin K antagonist anticoagulants: results from ORBIT-AF II (The Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation II). *J Am Heart Assoc*. 2018;7:e007633.
 29. Escobar C, Martí-Almor J, Pérez Cabeza A, Martínez-Zapata MJ. Anticoagulantes orales directos frente a antagonistas de la vitamina K en pacientes con fibrilación auricular de la práctica clínica: revisión sistemática y metanálisis. *Rev Esp Cardiol*. 2019;72:305-316.
 30. Fernández CS, Gullón A, Formiga F. The problem of underdosing with direct-acting oral anticoagulants in elderly patients with nonvalvular atrial fibrillation. *J Comp Eff Res*. 2020;9:509-523.