

Dilemas en la prescripción de los anticoagulantes orales de acción directa en la fibrilación auricular no valvular

Recomendaciones de expertos en la mejora de la prevención efectiva del ictus isquémico en la fibrilación auricular no valvular: papel del rivaroxabán

Alejandro Isidoro Pérez Cabeza^{a,*}, Jaime Nevado Portero^b, Martín Ruiz Ortiz^c, Luis Tercedor Sánchez^d, Rafael Vázquez García^e, José Luis Delgado Prieto^f, Alejandro Recio Mayoral^g, Manuel Beltrán Robles^h, Francisco Monicheⁱ, Javier Torres Llergo^j y Jaime Masjuán^k

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

^bServicio de Cardiología, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España

^cServicio de Cardiología, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, España

^dServicio de Cardiología, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada, España

^eServicio de Cardiología, Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz, España

^fServicio de Cardiología, Hospital Regional Universitario Málaga, Universidad de Málaga, Málaga, España

^gServicio de Cardiología, Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla, España

^hServicio de Medicina Interna, Hospital Virgen del Camino, Cádiz, España

ⁱServicio de Neurología, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Red INVICTUS, Sevilla, España

^jServicio de Cardiología, Hospital Universitario de Jaén, Jaén, España

^kServicio de Neurología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Departamento de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de Alcalá, IRYCIS, Red INVICTUS, Madrid, España

Palabras clave:

Estudios poblacionales

Fibrilación auricular

Ictus

Rivaroxabán

RESUMEN

La fibrilación auricular aumenta de manera marcada el riesgo de ictus isquémico. A pesar de que los antagonistas de la vitamina K (AVK) reducen ese riesgo, tienen una eficacia limitada y numerosos inconvenientes que han hecho que durante años hubiese una proporción importante de pacientes con fibrilación auricular no anticoagulados. En cambio, no solo los ensayos clínicos, sino también los estudios en práctica clínica real y últimamente los estudios poblacionales, han demostrado que los anticoagulantes orales de acción directa (ACOD) tienen más eficacia y seguridad y un mejor beneficio clínico neto que los AVK. De hecho, en las regiones donde la prescripción de ACOD es mayor, está disminuyendo la incidencia de ictus isquémico, además de los costes generales asociados con la fibrilación auricular. A pesar de que en los últimos años ha aumentado la prescripción de ACOD, España es de los países con menores tasas de prescripción de toda Europa, lo que podría asociarse con mayores tasas de ictus isquémico. A pesar de que todas las guías posicionan los ACOD como de primera elección frente a los AVK para los pacientes con fibrilación auricular no valvular, en España, debido a las restricciones impuestas por el informe de posicionamiento terapéutico, con necesidad de visado, y también por la inercia terapéutica, es mayor la prescripción de AVK. Son necesarias medidas inmediatas para corregir esta situación, y así mejorar el pronóstico de nuestros pacientes.

Expert recommendations on improving effective ischemic stroke prevention in nonvalvular atrial fibrillation: the role of rivaroxaban
ABSTRACT

Atrial fibrillation markedly increases the risk of ischemic stroke. Although vitamin K antagonists (VKAs) reduce this risk, they have limited efficacy and several disadvantages, which has meant that over the years a substantial proportion of patients with atrial fibrillation have remained without anticoagulation. In contrast, clinical trials, studies in routine clinical practice and, more recently, population-based studies have all demonstrated that direct oral anticoagulants (DOACs) are more effective and safer than VKAs and also have a greater net clinical benefit. In fact, in regions where the DOAC prescription rate is high, the incidence of ischemic stroke has decreased, as have the overall costs associated with atrial fibrillation. Although the prescription of DOACs in Spain has increased in recent years, the country has one of the lowest prescription rates in Europe, which may be associated with a higher incidence of ischemic stroke. Despite clinical guidelines all recommending that DOACs should be used in preference to VKAs in patients with nonvalvular atrial fibrillation, more prescriptions are issued for VKAs in Spain, largely due to restrictions imposed by national statements on appropriate medicine use (including the need for approval), but also because of therapeutic inertia. Immediate action should be taken to correct this situation and to improve patients' prognoses.

Keywords:

Population study

Atrial fibrillation

Stroke

Rivaroxaban

*Autor para correspondencia: Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Campus de Teatinos s/n, 29010 Málaga, España.

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

TRATAMIENTO DE LA ANTICOAGULACIÓN EN LA FA NO VALVULAR: EVOLUCIÓN DE LA EVIDENCIA

Se estima que la actual prevalencia de fibrilación auricular (FA) en la población adulta se sitúa en torno al 3%^{1,2}. Sin embargo, se espera que en los próximos años haya un aumento del número de sujetos con FA, sobre todo debido al envejecimiento progresivo de la población, lo que conllevará, en ausencia de un tratamiento antitrombótico adecuado, a un incremento de las complicaciones asociadas con la FA, principalmente en la incidencia de ictus isquémico y de las hospitalizaciones por FA, así como a un aumento de los costes asociados³. Además, debido al elevado número de pacientes ancianos con FA asintomáticos o poco sintomáticos, cuya primera manifestación de FA puede ser la aparición de un ictus isquémico⁴, se hacen necesarias medidas para el diagnóstico precoz de los pacientes en riesgo de sufrir FA (edad avanzada, hipertensión arterial, diabetes mellitus, enfermedad cardíaca previa, síndrome de apneas-hipopneas del sueño, obesidad, etc.)¹.

Por lo tanto, el diagnóstico precoz y sobre todo la prescripción del tratamiento antitrombótico más adecuado para cada paciente son imprescindibles para disminuir las complicaciones asociadas con la FA^{1,2}. En este sentido, la antiagregación no aporta ningún beneficio, ya que no se relaciona con un impacto real en la reducción de las complicaciones tanto tromboembólicas como hemorrágicas^{5,6}. Sin embargo, en la práctica clínica hasta hace pocos años se seguía empleando la antiagregación con este fin, hasta en un tercio de los pacientes en algunas series⁷⁻⁹, lo que no constituye una praxis adecuada.

La anticoagulación es la piedra angular en la prevención del ictus isquémico en los pacientes con FA, y de acuerdo con la edad y las características clínicas de los pacientes en la práctica clínica, salvo contraindicación, la gran mayoría de los sujetos con FA deberían estar crónicamente anticoagulados^{1,2}. De hecho, estudios de práctica clínica muestran que los pacientes con FA que están anticoagulados tienen un menor riesgo de ictus isquémico, hospitalizaciones y visitas a urgencias. Desafortunadamente, todavía existe una gran proporción de pacientes que no están anticoagulados o lo están de manera inadecuada, con posibles consecuencias catastróficas¹⁰⁻¹⁷. De hecho, la ausencia de tratamiento anticoagulante es uno de los principales pre-

dictores de recidiva tras un ictus isquémico en los pacientes con FA no valvular¹⁸.

Antagonistas de la vitamina K

Los antagonistas de la vitamina K (AVK) fueron los primeros anti-coagulantes orales utilizado con éxito para la prevención de las complicaciones tromboembólicas en los pacientes con FA y se usan en la práctica clínica desde hace décadas. De hecho, en el metanálisis de Hart, en el que se analizaron un total de 29 ensayos clínicos con 28.044 pacientes con FA, tras un seguimiento medio de 1,5 años, en comparación con el control, la warfarina redujo el riesgo de ictus isquémico en un 64% y frente a los antiagregantes en un 39%, con un riesgo de hemorragia mayor extracraneal $\leq 0,3\%$ anual¹⁹. Estos resultados positivos de los ensayos clínicos se han confirmado en estudios de práctica clínica^{20,21}.

Sin embargo, los AVK tienen numerosas limitaciones e inconvenientes²²⁻²⁵ que, junto con el miedo al riesgo de hemorragias asociado con el tratamiento anticoagulante, en parte podrían explicar las menores tasas de anticoagulación en años precedentes^{7,8}. Una de las principales desventajas de los AVK es su estrecha ventana terapéutica, que obliga a realizar controles frecuentes para ajustar la dosis de manera adecuada, incluso en algunos casos varias veces al mes²⁵. Pero más allá de la incomodidad de tener que realizarse controles periódicos, con el aumento de los costes directos e indirectos que esto conlleva, el mal control de la anticoagulación se asocia con un mayor riesgo de complicaciones tromboembólicas y hemorrágicas, así como con un peor pronóstico. Así, en el registro GARFIELD-AF se observó en cerca de 10.000 pacientes que, tras 1 año de seguimiento, quienes tenían un peor control de la anticoagulación (tiempo en rango terapéutico $< 65\%$ frente a $\geq 65\%$) presentaron más del doble de riesgo de ictus isquémico o embolia sistémica y de muerte, junto con un incremento del riesgo de hemorragia mayor del 54% (figura 1)²⁶. Otros autores han confirmado el impacto negativo que tiene el mal control de la anticoagulación con AVK en la aparición de eventos adversos²⁷⁻²⁹. De hecho, Gallagher et al. observaron que los pacientes con un tiempo en rango terapéutico $\geq 70\%$ presentaron una reducción del 79% en el riesgo de ictus (frente a los pacientes con tiempo en rango terapéutico $\leq 30\%$), y lo mismo ocu-

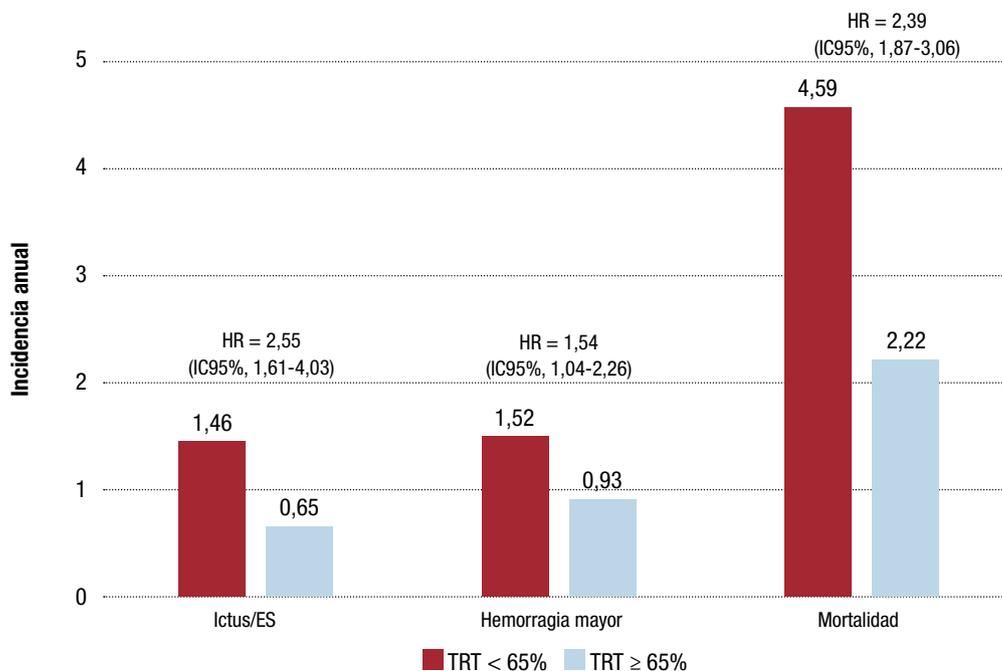


Figura 1. Impacto del mal control de la anticoagulación con AVK según datos del estudio GARFIELD-AF. Tabla elaborada con datos de Haas et al²⁶. AVK: antagonistas de la vitamina K; ES: embolia sistémica; HR: hazard ratio; IC95%: intervalo de confianza del 95%; TRT: tiempo en rango terapéutico.

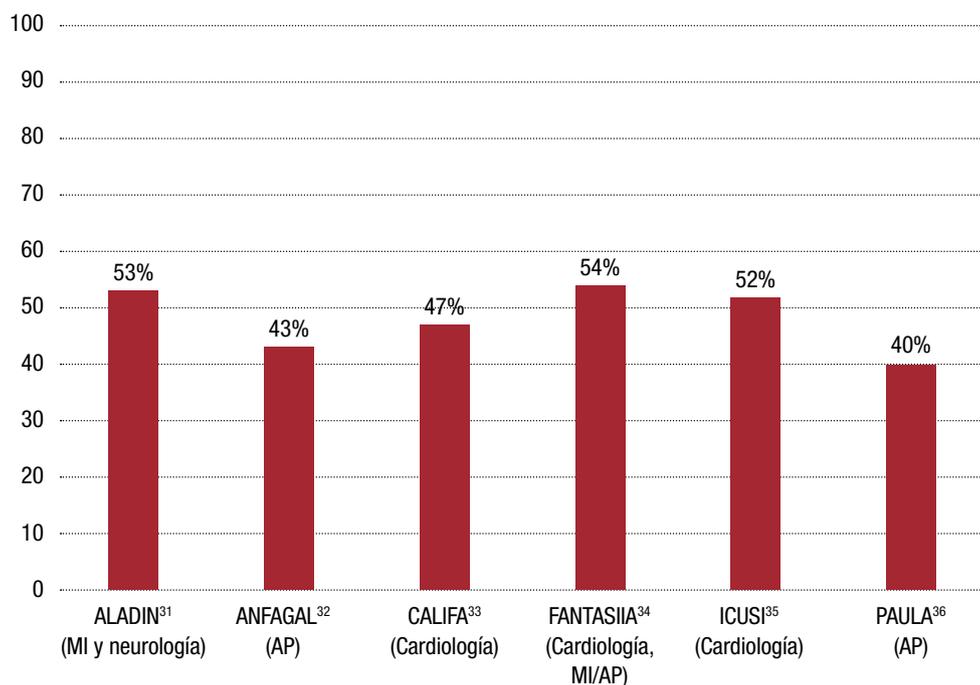


Figura 2. Mal control de la anticoagulación en España en diferentes ámbitos clínicos (TRT < 65%, Rosendaal). AP: atención primaria; MI: medicina interna; TRT: tiempo en rango terapéutico.

rió con la mortalidad²⁷. En España, recientemente se ha comunicado que el control inadecuado de la anticoagulación con AVK también se asocia con un mayor riesgo de eventos tromboembólicos y hemorrágicos, así como de muerte, junto con un incremento muy marcado de los costes, que podrían llegar a los 100 millones de euros anuales (367,51 euros/paciente-año)³⁰.

Esto es un tema muy preocupante en la práctica clínica, ya que el mal control de la razón internacional normalizada (INR) es muy frecuente. De hecho, diferentes estudios realizados en España en diferentes contextos clínicos (pacientes atendidos en atención primaria, cardiología, medicina interna y neurología) muestran que el mal con-

trol habitual de la anticoagulación con los AVK alcanza cifras que oscilan entre el 40 y el 55% (figura 2)³¹⁻³⁶. Uno de los principales motivos que explican estas elevadas tasas de mal control de la INR es la inercia terapéutica, que es muy frecuente en nuestro medio. De hecho, en España se ha observado que en menos de la mitad de los pacientes con un mal control de la INR se toma alguna medida para corregir esta situación (ajustar dosis del AVK o cambiar a un ACOD) (figura 3)³⁷. En el estudio de García-Sempere et al., también realizado en España, solo en el 5,4% de los pacientes con mal control con AVK se realizó el cambio a un ACOD³⁸. Sin embargo, esta inercia terapéutica en cuanto al cambio de AVK a ACOD en pacientes mal controlados no es exclusiva

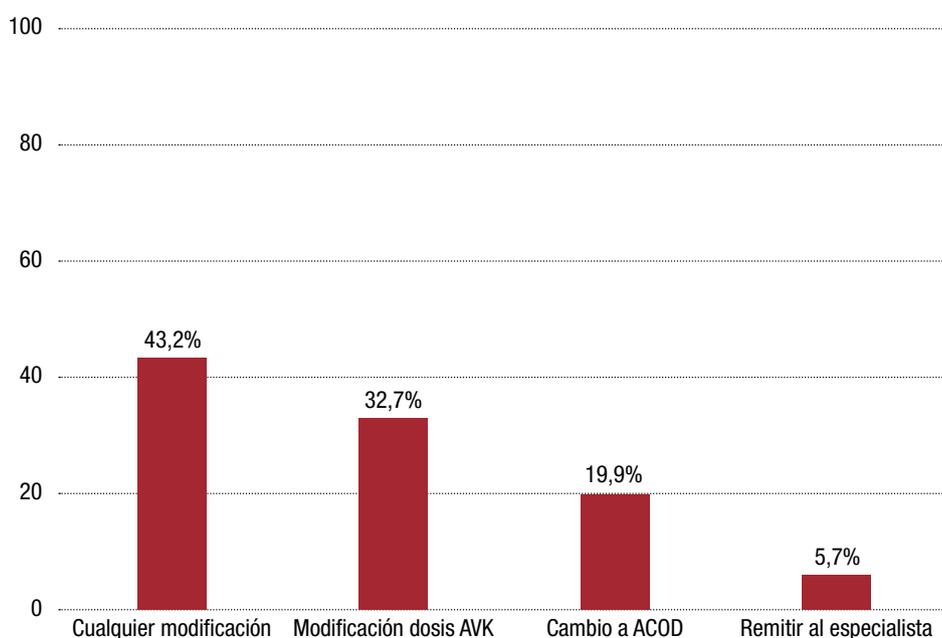


Figura 3. Actitud del médico ante el mal control de la anticoagulación con AVK (método de Rosendaal) en el último año, según el estudio PAULA³⁶. En 1 paciente se podía tomar más de una actitud. Tabla elaborada con datos de Barrios et al³⁶. ACOD: anticoagulante oral de acción directa; AVK: antagonistas de la vitamina K.

de nuestro país, sino que también se ha descrito en otros países de nuestro entorno³⁹. En consecuencia, esta inercia terapéutica hace que pacientes mal controlados con los AVK continúen con el mismo tratamiento, con las posibles consecuencias nefastas para el paciente y los familiares, así como un mayor coste para el sistema sanitario²⁶⁻³⁰.

Anticoagulantes orales de acción directa

Los ACOD surgen como consecuencia de la necesidad de superar las limitaciones de los AVK, y proporcionar una anticoagulación más sencilla y predecible²²⁻²⁴. De hecho, los ensayos clínicos primarios se diseñaron principalmente para demostrar la no inferioridad frente a la warfarina. Sin embargo, los resultados de estos estudios superaron con creces las expectativas⁴⁰⁻⁴³.

Así, los ACOD poseen una actividad anticoagulante predecible, sin necesidad de controles sistemáticos de la coagulación (sí precisan controles de la función renal para ajustar la dosis), tienen una aparición/desaparición rápida de la acción (no hay necesidad de usar heparinas de bajo peso molecular en el perioperatorio como tratamiento puente), no presentan interacciones con los alimentos (el rivaroxabán debe tomarse con el estómago lleno), y son escasas con otros fármacos²²⁻²⁴. Además de estas ventajas, lo más relevante es que los diferentes estudios han demostrado que en conjunto, en comparación con warfarina, reducen significativamente el riesgo de ictus isquémico y embolia sistémica, la mortalidad y las hemorragias mayores e intracraneales⁴⁴. Todo esto hace que el beneficio clínico neto de los ACOD sea claramente favorable frente a los AVK^{45,46}. Además, algunos ACOD, como el rivaroxabán, han mostrado tendencias favorables sobre otras variables como el infarto de miocardio⁴⁷⁻⁴⁸, la mortalidad cardiovascular en el sujeto con diabetes mellitus⁴⁹ o el riesgo de complicaciones renales^{50,51}. Con todo ello, todas las guías de práctica clínica recomiendan para el paciente con FA no valvular el uso de los ACOD como primera opción frente a los AVK^{1,2,53,54}.

Posteriormente, se han publicado multitud de estudios en la práctica clínica real, que de manera individual han mostrado resultados acordes con los ensayos clínicos primarios. Por ejemplo, en España, en el estudio FANTASIA, tras una mediana de seguimiento de 32 meses, en comparación con los AVK, el tratamiento con ACOD se asoció con una tendencia a una menor incidencia de ictus isquémico, muerte cardiovascular y hemorragias mayores⁵⁵. En el estudio XANTUS, el rivaroxabán mostró unas bajas tasas de eventos tanto tromboembólicos como hemorrágicos en pacientes reales de la práctica clínica⁵⁶. Estos resultados de práctica clínica en concordancia con los ensayos clínicos fundamentales se han observado también con los otros ACOD⁵⁷⁻⁵⁹. En España también se han publicado varios trabajos en diferentes contextos clínicos que muestran que, en la población española, el tratamiento con rivaroxabán es efectivo y seguro en la práctica clínica diaria, con bajas tasas de interrupción, incluso en los suje-

tos con un peor perfil de riesgo, como son los pacientes ancianos, frágiles, con múltiples comorbilidades o polimedificados⁶⁰⁻⁶⁷.

Sin embargo, aunque los resultados de los estudios en práctica clínica real con los ACOD aportan, en general, resultados muy positivos, lo cierto es que cuando se analizan de manera conjunta parece que no todos tendrían los mismos beneficios clínicos cuando las dosis empleadas no son las correctas. Así, un reciente metanálisis en práctica clínica ha puesto de manifiesto que, mientras que todos los ACOD reducen claramente el riesgo de hemorragia intracraneal en la práctica clínica en comparación con los AVK, el rivaroxabán reduce en mayor medida el riesgo de ictus isquémico (tabla 1)⁶⁸. Esto se debe a que, aunque los ACOD a las dosis correctas se han demostrado claramente superiores a los AVK, cuando se usan de manera inadecuada, generalmente por una infradosificación, su eficacia disminuye y aumenta el riesgo de ictus isquémico, como se ha observado con el apixabán^{52,69}. Y esto parece que no ocurre con la misma probabilidad con todos los ACOD. Por el ajuste de dosis más simple (un único parámetro que tener en cuenta frente a 2 o 3 criterios con los otros ACOD), la probabilidad de error sería menor con el rivaroxabán, por lo que mantendría su eficacia en la práctica clínica^{62,66,70-73}.

Las últimas evidencias acerca de los beneficios de la anticoagulación en general y de los ACOD en particular, en cuanto a la prevención de las complicaciones tromboembólicas en los pacientes con FA, provienen de los estudios poblacionales. Así, en un estudio realizado en Grecia entre 1993 y 2012, la proporción de pacientes con FA con un tratamiento antitrombótico adecuado aumentó, lo que se acompañó de una reducción en el riesgo de ictus, eventos cardiovasculares y mortalidad⁷⁴. En otro estudio realizado en Inglaterra entre los años 2006 y 2016, a pesar de que la prevalencia de FA conocida aumentó del 1,3 al 1,7%, hubo un aumento en la prescripción del tratamiento anticoagulante del 48 al 79%, junto con un descenso en el uso de la antiagregación (del 43 al 16%), lo que se tradujo en un descenso marcado en las hospitalizaciones por ictus relacionados con la FA⁷⁵. Es importante destacar que durante este periodo de tiempo el ACOD más utilizado fue el rivaroxabán⁷⁶. En Suecia, entre 2012 y 2017, la prescripción de anticoagulantes orales pasó del 52 al 74% (el 79% en los pacientes con CHA₂DS₂-VASc ≥ 2), principalmente por un mayor uso de los ACOD (incremento del 0,4 al 34%), lo que se acompañó de un descenso en la incidencia de ictus isquémico, de 2,0 en 2012 a 1,2/100 pacientes-año en 2017 (reducción significativa del 42%), sin un aumento en el riesgo de hemorragias mayores. El mayor beneficio se observó en la población anciana⁷⁷. En Alemania, en un estudio realizado en más de 51.000 pacientes con FA que iniciaron tratamiento anticoagulante entre 2013 y 2016, la introducción del tratamiento con ACOD se asoció con una reducción en las tasas de ictus isquémico¹¹. Recientemente se ha comunicado en una región de Italia, con cerca de 13 millones de habitantes, los cambios tanto en los hábitos de prescripción del tratamiento antitrombótico como de las tasas de ictus de

Tabla 1
Riesgo de ictus isquémico y de hemorragia intracraneal de los ACOD frente a la warfarina en la práctica clínica

Metanálisis de estudios en práctica clínica			Impacto en España del uso de ACOD frente a AVK*		
ACOD	HR	IC95%	Número de ictus (impacto a 10 años)	Número de muertes (impacto a 10 años)	Coste anual por paciente (euros)
<i>Dabigatrán</i>			-872	-24.657	1.949
Ictus isquémico	0,95	0,80-1,13			
Hemorragia intracraneal	0,45	0,39-0,51			
<i>Rivaroxabán</i>			-3.584	-35.536	1.933
Ictus isquémico	0,83	0,73-0,94			
Hemorragia intracraneal	0,66	0,49-0,88			
<i>Apixabán</i>			-1.886	-24.657	1.942
Ictus isquémico	0,93	0,71-1,20			
Hemorragia intracraneal	0,56	0,42-0,73			

Riesgo de ictus isquémico y de hemorragia intracraneal de los ACOD frente a la warfarina en la práctica clínica e impacto del empleo de ACOD frente a AVK en cuanto a reducción de ictus, muertes y costes económicos en España (ISPOR noviembre de 2019). Tabla elaborada con datos de Escobar et al^{68,81}. ACOD: anticoagulantes orales de acción directa; AVK: antagonistas de la vitamina K.

*Uso de ACOD frente a AVK, el 30 frente al 61%; conforme aumenta la proporción de ACOD, los eventos disminuyen, así como los costes por paciente.

Tabla 2

Impacto de la introducción de los ACOD en la incidencia de ictus en una región de Italia

	2012	2013	2014	2015
Pacientes con FA, n	46.181	49.326	48.757	49.766
FA por 1.000 sujetos	3,98	4,05	4,01	4,35
Edad (años)	77	77	78	78
Anticoagulación (%)	56,7	64,1	68,0	64,4
AVK	55,9	54,9	48,6	36,7
ACOD	0,8	9,2	19,4	27,7
Antiagregación (%)	42,6	39,6	35,1	28,1
Principales causas de ingreso al año (cada 1.000 sujetos)				
Ictus isquémico	21,3	20,6	20,9	14,7
Ictus hemorrágico más hemorragia mayores	8,0	7,4	7,7	6,4
FA	5,7	5,5	5,0	3,7
Coste totales por paciente con FA al año (euros)	5.927	6.205	6.461	5.239

Tabla elaborada con datos de Maggioni et al⁷⁷. ACOD: anticoagulantes orales de acción directa; AVK: antagonistas de la vitamina K; FA: fibrilación auricular.

los pacientes con FA (n = 94.030 pacientes) entre 2012 y 2015. Durante este periodo, el número de sujetos con FA aumentó, así como la proporción de pacientes anticoagulados (del 57 al 64%), sobre todo por un incremento en la prescripción de ACOD (del 1 al 28%), mientras que la proporción de pacientes antiagregados disminuyó. Este cambio en el patrón del tratamiento antitrombótico se asoció con una reducción de los ingresos por ictus (tabla 2)⁷⁸. En otro estudio realizado en Estados Unidos entre 2005 y 2014, aunque se observó una tendencia a un incremento en las hospitalizaciones por ictus durante este periodo, hubo un descenso en las hospitalizaciones por ictus en pacientes con FA anticoagulados¹⁶. Todos estos estudios poblacionales, con las limitaciones que les son inherentes, indican de manera evidente que el aumento en los últimos años de la anticoagulación, sobre todo desde la introducción de los ACOD en la práctica clínica, se ha asociado con un descenso en las tasas de ictus isquémico.

El coste por comprimido de los ACOD es mayor que el de los AVK. Sin embargo, los ACOD tienen un mejor perfil de eficacia y seguridad. En este contexto, en los últimos años se han publicado varios estudios de coste-efectividad, inicialmente tomando como modelo los datos provenientes de ensayos clínicos y después de estudios en práctica clínica, y muestran que los ACOD son coste-efectivos en los pacientes con FA⁷⁸⁻⁸⁰. Mantener el tratamiento con AVK a los pacientes con un mal control de la INR aumenta tanto el riesgo de complicaciones tromboembólicas y hemorrágicas como los costes asociados³⁰. De hecho, el incremento en el uso de ACOD no solo no aumentaría el gasto, sino que se ha observado que a escala poblacional disminuye el gasto por FA, al reducir las complicaciones asociadas (tabla 2)⁷⁸. Ahora bien, teniendo en cuenta que en la práctica clínica habitual parece que la protección con los diferentes ACOD podría no ser igual, esto podría tener un impacto en cuanto a la reducción de los costes y favorecer a los ACOD que disminuyen en mayor medida el riesgo de ictus isquémico, como es el caso del rivaroxabán (tabla 1)⁸¹.

DISCUSIÓN

Barreras actuales a la prescripción de los ACOD en España y estrategias de mejora

En todo el mundo, en general, en el paciente con FA se han observado mayores tasas de anticoagulación en los últimos años, principalmente debido a un mayor uso de los ACOD, junto con un descenso en la prescripción tanto de AVK como de antiagregantes plaquetarios. Sin embargo, la introducción de los ACOD ha sido desigual entre los diferentes países. Este aumento en la prescripción de los ACOD se ha debido sobre todo a un mayor uso como tratamiento anticoagulante de inicio, y en menor medida por un cambio de AVK a los ACOD^{7,82-85}. De esta

forma, en Europa se estima que el uso actual de los ACOD se sitúa en torno al 68% de los pacientes anticoagulados, con ciertas diferencias entre los países, lo que a medio plazo podría justificar disparidades en la incidencia de ictus isquémico. Desafortunadamente, en España los datos sobre el uso de ACOD son muy preocupantes, con un uso general de tan solo el 40%, lo que puede traducirse en un mayor riesgo de eventos adversos en comparación con otros países con un mayor uso de ACOD. Además, existen diferencias relevantes entre las distintas comunidades autónomas, no justificadas por un perfil de pacientes diferente, sino por restricciones al acceso a ellos basadas en criterios administrativos, y no en las guías de práctica clínica, lo que genera desigualdades entre las distintas comunidades autónomas (tabla 3)⁸⁶⁻⁸⁸.

Tabla 3

Uso de ACOD frente a AVK en Europa y España por comunidades autónomas

	ACOD	AVK
Europa (noviembre 2018)	67,9	32,1
Alemania	82,7	17,3
Grecia	80,7	19,3
Portugal	78,0	22,0
Irlanda	75,4	24,6
Francia	66,5	33,5
Italia	66,0	34,0
Reino Unido	63,5	36,5
España	40	59
España (febrero 2019)		
Cantabria	59,4	40,6
Castilla-La Mancha	47,1	52,9
Andalucía	47,0	53,0
Aragón	46,8	53,2
Castilla y León	44,4	55,6
Comunidad Valenciana	40,5	59,5
Extremadura	39,2	60,8
Murcia	38,5	61,5
Navarra	37,0	63,0
Cataluña	35,2	64,8
Comunidad de Madrid	32,3	67,7
País Vasco	31,2	68,8
Islas Canarias	30,9	69,1
Galicia	30,6	69,4
La Rioja	30,3	69,7
Asturias	29,3	70,7
Islas Baleares	24,6	75,4

Tabla elaborada con datos de Llisterrí Caro et al⁸⁷. Datos expresados en porcentaje (%)

En España, existen varias barreras que explican este uso especialmente bajo de los ACOD. Entre las barreras más importantes se incluyen el informe de posicionamiento terapéutico y el visado, la inercia terapéutica, y el conocimiento insuficiente en algún caso⁸⁸. Quizá la más importante es el informe de posicionamiento terapéutico, que ya plantea ciertas restricciones sobre lo que recomiendan las guías de práctica clínica, y sobre todo el visado propuesto por cada comunidad autónoma, no basado estrictamente en criterios clínicos o en las guías de práctica clínica, que además es diferente en cada comunidad autónoma, y dentro de cada una de ellas, con cierta variabilidad en su aplicación, dependiendo de la zona/inspector. Se han planteado distintas iniciativas, algunas provenientes de las sociedades científicas, para mejorar esta situación, que van desde la desaparición del visado y que se puedan prescribir libremente de acuerdo con las guías de práctica clínica, a modificaciones sustanciales del visado o del informe de posicionamiento terapéutico, para acercarlo a las evidencias científicas actuales⁸⁸⁻⁹².

Otro de los grandes problemas que han limitado el empleo de ACOD en España es la inercia terapéutica, esto es que, aunque el paciente cumpla con alguna de las características descritas en el visado, no se prescriban de ACOD. Teniendo en cuenta que aproximadamente un 40-55% de los pacientes tratados con AVK tienen un mal control habitual de la INR³¹⁻³⁶, y que el porcentaje medio de prescripción de ACOD es del 40%⁸⁶⁻⁸⁸, es evidente que existe una inercia terapéutica relevante. De hecho, en un porcentaje importante de pacientes con un mal control de la INR en España, no se suele tomar ninguna actitud activa para mejorar esta situación³⁷. Y es que existe una tendencia del médico a pensar que los pacientes tienen un mejor control de la INR que el que en realidad tienen, lo que sin duda facilitaría esta inercia terapéutica⁹³. Asimismo, la dificultad al acceso del médico a los valores del tiempo en rango terapéutico, que es frecuente en determinadas regiones de España⁹⁴.

Se han descrito diferentes factores predictores independientes de cambio de AVK a ACOD (figura 4)³⁸. Parece que el tratamiento crónico

con AVK favorecería que no se cambie a ACOD, independientemente del control de la INR, lo que es un error, ya que cada paciente exige una reevaluación continua de su situación clínica. También la enfermedad renal favorece el tratamiento con AVK en lugar del cambio a ACOD cuando esté indicado, teniendo en cuenta además que los AVK producen un mayor daño estructural y un deterioro de la función renal más rápido (nefropatía por warfarina)²⁴. Asimismo, tener mayores ingresos económicos favorecería el cambio a ACOD³⁸, lo que podría generar diferencias en la atención sanitaria de los pacientes de acuerdo con este criterio.

Por otra parte, el desconocimiento de las evidencias científicas actuales es otro factor relevante, que favorece que haya diferencias importantes en el abordaje de la anticoagulación según las distintas especialidades⁹⁵⁻⁹⁷. En este contexto, mejorar la estratificación de riesgo de ictus⁹⁸, la identificación precoz del paciente en riesgo de tener un mal control de la INR^{35,99,100} y una mejor coordinación entre las distintas especialidades podrían mejorar el grado de conocimiento y, en último término, mejorar la prescripción del tratamiento anticoagulante del paciente con FA de acuerdo con las guías de práctica clínica¹⁰¹⁻¹⁰⁵.

En aras de superar las barreras antedichas, y habida cuenta de que su prescripción consiste en una sola toma al día, además de su mayor sencillez a la hora de ajustar la posología, el rivaroxabán brinda una alternativa que puede favorecer el cambio de un AVK a ACOD y contribuir a la reducción del riesgo de ictus isquémico en la práctica clínica^{22,23,68,69}.

CONCLUSIONES

La adecuada anticoagulación es imprescindible para disminuir el riesgo de complicaciones tromboembólicas en el paciente con FA. Los AVK fueron los primeros anticoagulantes orales y se han empleado durante décadas, pero han sido ampliamente superados por los ACOD en cuanto a eficacia, seguridad y beneficio clínico neto. De hecho, esta superioridad se ha demostrado no solo en los ensayos clínicos, sino

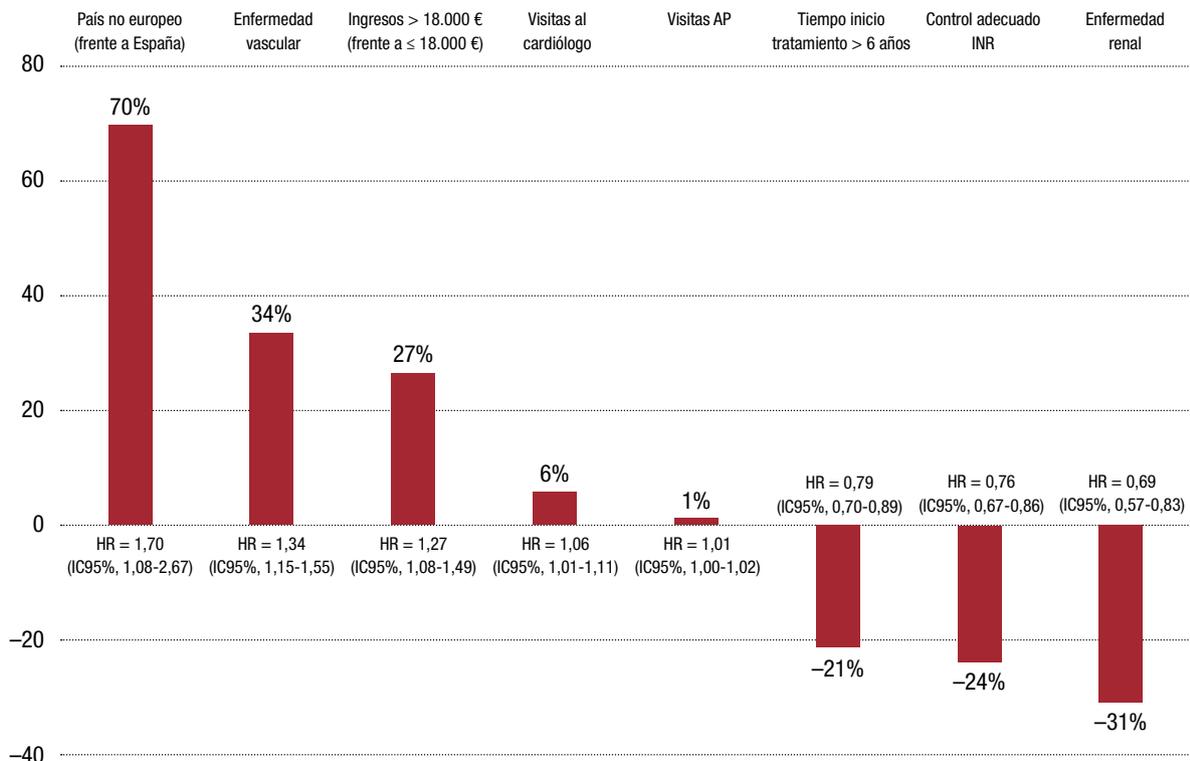


Figura 4. Factores independientes predictores del cambio de AVK a ACOD³⁸. Valores por encima de 0 implican aumento de probabilidad de cambiar de AVK a ACOD, y por debajo de 0 implican menor probabilidad de cambio de AVK a ACOD. AP: atención primaria; HR: hazard ratio; IC95%: intervalo de confianza del 95%; INR: razón internacional normalizada.

también en los estudios de práctica clínica. En los países donde hay una mayor prescripción de ACOD, la incidencia de ictus isquémico ha disminuido en mayor medida. El empleo de los ACOD ha ido aumentando en los últimos años en los diferentes países, pero este incremento se ha realizado de manera desigual, y España es uno de los países de Europa con menores tasas de prescripción de ACOD. De hecho, y en contra de lo que recomiendan las guías de práctica clínica, en España todavía se sigue prescribiendo en mayor medida los AVK frente a los ACOD. Tanto el visado como la inercia terapéutica, entre otras causas, explicarían estas tasas de prescripción. Son necesarias medidas para corregir esta situación, y así mejorar el pronóstico de nuestros pacientes.

AGRADECIMIENTOS

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

CONFLICTO DE INTERESES

A.I. Pérez Cabeza ha recibido remuneraciones por labores de asesoramiento para Boehringer Ingelheim, Daiichi-Sankyo y Bayer. J. Nevado Portero no tiene ningún conflicto de intereses en relación a la publicación del presente artículo. M. Ruiz Ortiz ha recibido honorarios por labores docentes y/o de asesoría de Bayer, Pfizer, Bristol Myers Squibb, Daiichi Sankyo y Boehringer Ingelheim. L. Tercedor ha recibido honorarios por labores de consultoría de Bayer y ponencias de Pfizer. R. Vázquez García no tiene ningún conflicto de intereses en relación con la publicación del presente artículo. J.L. Delgado Prieto ha recibido pago de ponencias por Bayer, BMS-Pfizer, Boeringer, Daiichi-Sankyo. A. Recio Mayoral no tiene ningún conflicto de intereses en relación con la publicación del presente artículo. M. Beltrán Robles ha colaborado como asesor científico en proyectos financiados por Bayer, Boehringer-Ingelheim, Pfizer y Daiichi Sankyo. F. Moniche ha recibido honorarios por labores docentes y/o de asesoría de Bayer, Bristol Myers Squibb, Daiichi Sankyo y Boehringer Ingelheim. J. Masjuán ha recibido honorarios por labores docentes y de asesoría de Bayer, Pfizer, Bristol Myers Squibb, Daiichi Sankyo y Boehringer Ingelheim.

BIBLIOGRAFÍA

- Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. Guía ESC 2016 sobre el diagnóstico y tratamiento de la fibrilación auricular, desarrollada en colaboración con la EACTS. *Rev Esp Cardiol*. 2017;70:50.
- Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2018;39:1330-1393.
- Yiin GS, Howard DP, Paul NL, et al. Age-specific incidence, outcome, cost, and projected future burden of atrial fibrillation-related embolic vascular events: a population-based study. *Circulation*. 2014;130:1236-1244.
- Monteiro P. The SAFIRA study: A reflection on the prevalence and treatment patterns of atrial fibrillation and cardiovascular risk factors in 7500 elderly subjects. *Rev Port Cardiol*. 2018;37:307-313.
- Rash A, Downes T, Portner R, Yeo WW, Morgan N, Channer KS. A randomised controlled trial of warfarin versus aspirin for stroke prevention in octogenarians with atrial fibrillation (WASPO). *Age Ageing*. 2007;36:151-156.
- Mant J, Hobbs FD, Fletcher K, 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.
- Hsu JC, Maddox TM, Kennedy KF, et al. Oral anticoagulant therapy prescription in patients with atrial fibrillation across the spectrum of stroke risk: insights from the NCDR PINNACLE Registry. *JAMA Cardiol*. 2016;1:55-62.
- Barrios V, Escobar C, Calderón A, Rodríguez Roca GC, Llisterrí JL, Polo García J. Uso del tratamiento antitrombótico según la escala CHA₂DS₂-VASc en los pacientes con fibrilación auricular en atención primaria. *Rev Esp Cardiol*. 2014;67:150-151.
- Hsu JC, Maddox TM, Kennedy K, et al. Aspirin instead of oral anticoagulant prescription in atrial fibrillation patients at risk for stroke. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67:2913-2923.
- Almeida ED, Ley ALG, de Lima GG, Saffi MAL, Leiria TLL. Prognostic impact of atrial fibrillation and flutter temporal pattern on anticoagulation and return visits to the emergency department: A historic cohort of 1112 patients. *J Electrocardiol*. 2019;56:109-114.
- Hohnloser SH, Basic E, Nabauer M. Changes in oral anticoagulation therapy over one year in 51,000 atrial fibrillation patients at risk for stroke: a practice-derived study. *Thromb Haemost*. 2019;119:882-893.
- Yiin GSC, Li L, Bejot Y, Rothwell PM. Time trends in atrial fibrillation-associated stroke and premorbid anticoagulation. *Stroke*. 2018 Nov 29 [Epub ahead of print].
- Li YG, Miyazawa K, Wolff A, et al. One-year risks of stroke and mortality in patients with atrial fibrillation from different clinical settings: The Gulf SAFE registry and Darlington AF registry. *Int J Cardiol*. 2019;274:158-162.
- Han TS, Fry CH, Fluck D, et al. Anticoagulation therapy in patients with stroke and atrial fibrillation: a registry-based study of acute stroke care in Surrey, UK. *BMJ Open*. 2018;8:e022558.
- Bellinge JW, Paul JJ, Walsh LS, Garg L, Watts GF, Schultz C. The impact of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs) on anticoagulation therapy in rural Australia. *Med J Aust*. 2018;208:18-23.
- Shantha GP, Mentias A, Alqasrawi M, et al. Trends in the rates of hospitalizations for acute stroke among patients over 90 years of age with atrial fibrillation in the United States: from 2005 to 2014. *J Geriatr Cardiol*. 2017;14:547-552.
- Shantha GPS, Mentias A, Bhise V, et al. Gender differences in the trends of hospitalizations for acute stroke among patients with atrial fibrillation in the United States: 2005 to 2014. *Am J Cardiol*. 2017;120:1541-1548.
- Arauz A, Ruiz-Navarro F, Barboza MA, et al. Outcome, recurrence and mortality after non-valvular atrial fibrillation stroke: long-term follow-up study. *J Vasc Interv Neurol*. 2017;9:5-11.
- 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.
- Wändell P, Carlsson AC, Holzmann MJ, et al. Warfarin treatment and risk of stroke among primary care patients with atrial fibrillation. *Scand Cardiovasc J*. 2016;50:311-316.
- Ruiz Ortiz M, Romo Peñas E, Franco Zapata M, et al. Anticoagulación oral en la fibrilación auricular no valvular: ¿son efectivas y seguras las recomendaciones científicas en la práctica clínica diaria? *Rev Esp Cardiol*. 2006;59:688-695.
- Barrios V, Escobar C. Rivaroxaban: a once-daily anticoagulant for the prevention of thromboembolic complications. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2013;11:129-141.
- Barrios V, Escobar C. De los ensayos clínicos a la práctica clínica. Evidencias con rivaroxaban en el tratamiento anticoagulante del paciente con fibrilación auricular no valvular. *Semergen*. 2017;43:222-229.
- Barrios V, Górriz JL. Atrial fibrillation and chronic kidney disease: focus on rivaroxaban. *J Comp Eff Res*. 2015;4:651-664.
- Hylek EM, Go AS, Chang Y, et al. Effect of intensity of oral anticoagulation on stroke severity and mortality in atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2003;349:1019-1026.
- Haas S, Ten Cate H, Accetta G, et al. Quality of vitamin K antagonist control and 1-year outcomes in patients with atrial fibrillation: a global perspective from the GARFIELD-AF Registry. *PLoS One*. 2016;11:e0164076.
- Gallagher AM, Setakis E, Plumb JM, Clemens A, van Staa TP. Risks of stroke and mortality associated with suboptimal anticoagulation in atrial fibrillation patients. *Thromb Haemost*. 2011;106:968-977.
- Proietti M, Lip GH. Impact of quality of anticoagulation control on outcomes in patients with atrial fibrillation taking aspirin: An analysis from the SPORTIF trials. *Int J Cardiol*. 2018;252:96-100.
- Le Heuzey JY, Bassand JP, Berneau JB, et al. Stroke prevention, 1-year clinical outcomes and healthcare resource utilization in patients with atrial fibrillation in France: Data from the GARFIELD-AF registry. *Arch Cardiovasc Dis*. 2018;111:749-757.
- Burgos-Pol R, Barrios V, Cinza-Sanjurjo S, et al. Cost and burden of poor control of the level of anticoagulation in patients with nonvalvular atrial fibrillation treated with vitamin K antagonist in the Spanish National Health Service. Presentado en el congreso de la Sociedad Europea de Cardiología, celebrado en París, del 31 de agosto al 4 de septiembre de 2019: Abstract: P3815.
- Contreras Muruaga MM, Reig G, Vivanco J, et al. Factores asociados al mal control de la anticoagulación con antivitamina K en pacientes con fibrilación auricular no valvular atendidos en consultas de Medicina Interna y Neurología. Estudio ALADIN. *Rev Clin Esp*. 2018;218:327-335.
- Cinza-Sanjurjo S, Rey-Aldana D, Gestal-Pereira E, et al. Evaluación del grado de anticoagulación de pacientes con fibrilación auricular en el ámbito de atención primaria de Galicia. Estudio ANFAGAL. *Rev Esp Cardiol*. 2015;68:753-760.
- 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;68:761-768.
- Esteve-Pastor MA, Rivera-Caravaca JM, Roldán-Rabadán I, et al. Quality of oral anticoagulation with vitamin K antagonists in 'real-world' patients with atrial fibrillation: a report from the prospective multicentre FANTASIA registry. *Europace*. 2018;20:1435-1441.
- Benezet-Mazuecos J, Marín F, Cinza-Sanjurjo S, et al. Validación del cuestionario ICUSI: calidad de la anticoagulación en pacientes con fibrilación auricular tratados con antagonistas de la vitamina K. *REC CardioClinics*. 2019;54:165-172.
- Barrios V, Escobar C, Prieto L, 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;68:769-776.
- Escobar C, Barrios V, Prieto L. Therapeutic behavior of primary care physicians in patients with atrial fibrillation taking vitamin K antagonists not adequately controlled. *Eur J Intern Med*. 2016;30:e17-e18.
- García-Sempere A, Hurtado I, Bejarano-Quisoboni D, et al. Quality of INR control and switching to non-Vitamin K oral anticoagulants between women and men with atrial fibrillation treated with Vitamin K Antagonists in Spain. A population-based, real-world study. *PLoS One*. 2019;14:e0211681.

39. Vinding NE, Bonde AN, Rørth R, et al. The importance of time in therapeutic range in switching from vitamin K antagonist to non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in atrial fibrillation. *Europace*. 2019;21:572-580.
40. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361:1139-1151.
41. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:883-891.
42. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:981-992.
43. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2013;369:2093-2104.
44. 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.
45. Shen NN, Zhang XM, Le KJ, Wei AH, Wu Y, Gu ZC. Net clinical benefit analysis of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease: Protocol for a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98:e16194.
46. Renda G, di Nicola M, De Caterina R. Net clinical benefit of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants versus warfarin in phase III atrial fibrillation trials. *Am J Med*. 2015;128:1007-1014.
47. Chatterjee S, Sharma A, Uchino K, Biondi-Zoccai G, Lichstein E, Mukherjee D. Rivaroxaban and risk of myocardial infarction: insights from a meta-analysis and trial sequential analysis of randomized clinical trials. *Coron Artery Dis*. 2013;24:628-635.
48. Kupó P, Szakács Z, Solymár M, et al. Direct anticoagulants and risk of myocardial infarction, a multiple treatment network meta-analysis. *Angiology*. 2019;3319719874255.
49. Patti G, Di Gioia G, Cavallari I, Nenna A. Safety and efficacy of nonvitamin K antagonist oral anticoagulants versus warfarin in diabetic patients with atrial fibrillation: A study-level meta-analysis of phase III randomized trials. *Diabetes Metab Res Rev*. 2017;33(3).
50. Fordyce CB, Hellkamp AS, Lokhnygina Y, et al. On-treatment outcomes in patients with worsening renal function with rivaroxaban compared with warfarin: insights from ROCKET AF. *Circulation*. 2016;134:37-47.
51. Yao X, Tangri N, Gersh BJ, et al. Renal outcomes in anticoagulated patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70:2621-2632.
52. January CT, Wann LS, Calkins H, et al. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the management of patients with atrial fibrillation: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society in Collaboration With the Society of Thoracic Surgeons. *Circulation*. 2019;140:e125-e151.
53. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J*. 2019; doi:10.1093/eurheartj/ehz486.
54. Anguita Sánchez M, Bertomeu Martínez V, Ruiz Ortiz M, et al. Anticoagulantes orales directos frente a antagonistas de la vitamina K en pacientes del «mundo real» con fibrilación auricular no valvular. Estudio FANTASIA. *Rev Esp Cardiol*. 2019 May 31. [Epub ahead of print].
55. Camm AJ, Amareno 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;37:1145-1153.
56. Huisman MV, Rothman KJ, Paquette M, et al. Two-year follow-up of patients treated with dabigatran for stroke prevention in atrial fibrillation: Global Registry on Long-Term Antithrombotic Treatment in Patients with Atrial Fibrillation (GLORIA-AF) registry. *Am Heart J*. 2018;198:55-63.
57. De Caterina R, Kelly P, Monteiro P, et al. Characteristics of patients initiated on edoxaban in Europe: baseline data from edoxaban treatment in routine clinical practice for patients with atrial fibrillation (AF) in Europe (ETNA-AF-Europe). *BMC Cardiovasc Disord*. 2019;19:165.
58. Proietti M, Romanazzi I, Romiti GF, Farcomeni A, Lip GYH. Real-world use of apixaban for stroke prevention in atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Stroke*. 2018;49:98-106.
59. Peris Vidal J, Ferreiro Argüelles M, Hidalgo Urbano RJ, et al. 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). *CardiCore*. 2018;53:159-165.
60. 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;44:323-334.
61. Reig-Rosello G, Contreras MM, Suarez-Fernandez C et al. Perfil clínico y satisfacción con el tratamiento anticoagulante en pacientes con fibrilación auricular no valvular atendidos en consultas de medicina interna y neurología de España. *Rev Neurol*. 2017;65:361-367.
62. Mostaza JM, Suárez Fernández C, Castilla Guerra L et al. Type and doses of oral anticoagulants and adherence to anticoagulant treatment in elderly patients with atrial fibrillation: the ESPARTA study. *J Comp Eff Res*. 2018;7:223-232.
63. Gavín Sebastián O, Izuzquiza Fernández M, Martínez Fernández R, Palomera Bernal L. Anticoagulation with rivaroxaban in a hematology unit: clinical profile, events and discontinuation rates in real-life patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Future Cardiol*. 2018;14(3 Suppl):25-30.
64. Muñiz Lobato S, Tarrazo Tarrazo C, González Fernández E, Morán Alcalá M. Clinical profile, adequacy of dosage and thromboembolic and bleeding outcomes in patients with nonvalvular atrial fibrillation treated with rivaroxaban in a regional hospital of Asturias, Spain. *Future Cardiol*. 2018;14(3 Suppl):17-24.
65. Brun Guinda D, Callen García Ó, Ondiviela Pérez J, et al. Clinical profile, management and outcomes in a cohort of elderly and highly comorbid patients with nonvalvular atrial fibrillation treated with rivaroxaban in routine practice. *Future Cardiol*. 2018;14(3 Suppl):39-45.
66. Martí E, Segado A, Pastor-Galán I, et al. Use of rivaroxaban for the prevention of stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation in Spain. *Future Cardiol*. 2018;14(3 Suppl):3-8.
67. Cerdá M, Cerezo-Manchado JJ, Johansson E, et al. Facing real-life with direct oral anticoagulants in patients with nonvalvular atrial fibrillation: outcomes from the first observational and prospective study in a Spanish population. *J Comp Eff Res*. 2019;8:165-178.
68. 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.
69. Santos J, António N, Rocha M, Fortuna A. Impact of direct oral anticoagulants off-label doses on clinical outcomes of atrial fibrillation patients: a systematic review. *Br J Clin Pharmacol*. 2019 Oct 20. [Epub ahead of print].
70. Arbel R, Sergienko R, Hammerman A, et al. Effectiveness and safety of off-label dose-reduced direct oral anticoagulants in atrial fibrillation. *Am J Med*. 2019;132:847-855.
71. Steinberg BA, Shrader P, Thomas L, et al. Off-label dosing of nonvitamin K antagonist oral anticoagulants and adverse outcomes: the ORBIT-AF II Registry. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68:2597-2604.
72. 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.
73. Ntaios G, Sagris D, Gioulekas F, et al. 20-year trends of characteristics and outcomes of stroke patients with atrial fibrillation. *Int J Stroke*. 2018;13:707-716.
74. Cowan JC, Wu J, Hall M, Orłowski A, West RM, Gale CP. A 10 year study of hospitalised atrial fibrillation-related stroke in England and its association with uptake of oral anticoagulation. *Eur Heart J*. 2018;39:2975-2983.
75. 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.
76. 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.
77. Maggioni AP, Dondi L, Andreotti F, et al. Four-year trends in oral anticoagulant use and rate of ischemic stroke among 194,030 atrial fibrillation patients taken from a population of 13 million people. Presentado en el congreso de la Sociedad Europea de Cardiología, celebrado en París, del 31 de agosto al 4 de septiembre de 2019: A58.
78. de Jong LA, Gout-Zwart JJ, van den Bosch M, Koops M, Postma MJ. Rivaroxaban for non-valvular atrial fibrillation and venous thromboembolism in the Netherlands: a real-world data based cost-effectiveness analysis. *J Med Econ*. 2019;22:306-318.
79. Salcedo J, Hay JW, Lam J. Cost-effectiveness of rivaroxaban versus warfarin for treatment of nonvalvular atrial fibrillation in patients with worsening renal function. *Int J Cardiol*. 2019;282:53-58.
80. Kim H, Kim H, Cho SK, Kim JB, Joung B, Kim C. Cost-effectiveness of rivaroxaban compared to warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation. *Korean Circ J*. 2019;49:252-263.
81. Escobar Cervantes C, Martí-Almor J, Pérez Cabeza A, Prades Martí M, Aceituno Mata S. Clinical and economic impact of Direct Oral Anticoagulants increased use in the treatment of nonvalvular atrial fibrillation in Spain based on real-life data. Presentado en International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR), celebrado en Copenhague, del 2 al 6 de Noviembre de 2019. PCV23.
82. Apenteng PN, Gao H, Hobbs FR, et al. Temporal trends in antithrombotic treatment of real-world UK patients with newly diagnosed atrial fibrillation: findings from the GARFIELD-AF registry. *BMJ Open*. 2018;8:e018905.
83. Schwill S, Krug K, Peters-Klimm F, et al. Novel oral anticoagulants in primary care in patients with atrial fibrillation: a cross-sectional comparison before and after their introduction. *BMC Fam Pract*. 2018;19:115.
84. Fosbøl EL, Vinding NE, Lamberts M, et al. Shifting to a non-vitamin K antagonist oral anticoagulation agent from vitamin K antagonist in atrial fibrillation. *Europace*. 2018;20:e78-e86.
85. Diariofarma. Fuente: QuintilesIMS. Cuota de mercado de los anticoagulantes orales de acción directa (ACOD) por CCAA y en Europa. Disponible en: <https://www.diariofarma.com/2016/11/24/ipt-anticoagulantes-orales-directos-una-opportunidadperdida>.
86. Segú JL. Acceso a los anticoagulantes de acción directa en España. *Rev Esp Cardiol Supl*. 2016;16A:55-59.
87. Llisterri 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. *Semergen*. 2019;45:413-429.
88. 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;69:551-553.
89. Arrarte Esteban VI. Anticoagulantes de acción directa en la fibrilación auricular. Barreras en la prescripción a pesar de la evidencia. *REC CardioClinics*. 2019. <https://doi.org/10.1016/j.rccl.2019.08.002>.

90. 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;43:477-485.
91. Anguita M, Dávalos A, López de Sa E, et al. Anticoagulantes orales directos en la fibrilación auricular: cómo mejorar su uso en España. *Semergen*. 2019;45:109-116.
92. Anguita Sánchez M, Zamorano Gómez JL, Lekuona Goya I, et al. Diferencias entre la percepción de los cardiólogos y la realidad clínica sobre la calidad de la anticoagulación con antagonistas de la vitamina K en España. Resultados del estudio ANZEN. *Rev Esp Cardiol*. 2018;71 Supl 1:721.
93. Anguita Sánchez M, Arribas Ynsaurriaga F, Cequier Fillat A, et al. Acceso al INR y tiempo para la prescripción de anticoagulantes directos en pacientes tratados con antagonistas de la vitamina K en España. *REC CardioClinics*. 2019. <https://doi.org/10.1016/j.rccl.2019.05.009>.
94. Carnero Montoro L, Roldán Rabadán I, Marín Ortuño F, Bertomeu Martínez V, Muñoz García J, Anguita Sánchez M. Diferencias en las características y el tratamiento de los pacientes con fibrilación auricular seguidos por cardiólogos y por otros especialistas. *Rev Esp Cardiol*. 2017;70:883-886.
95. Rangnekar G, Gallagher C, Wong GR, et al. Oral anticoagulation therapy in atrial fibrillation patients managed in the emergency department compared to cardiology outpatient: opportunities for improved outcomes. *Heart Lung Circ*. 2019;28:e43-e46.
96. O'Neal WT, Sandesara PB, Claxton JS, et al. Provider specialty, anticoagulation prescription patterns, and stroke risk in atrial fibrillation. *J Am Heart Assoc*. 2018;7(6).
97. Katz DF, Maddox TM, Turakhia M, et al. Contemporary trends in oral anticoagulant prescription in atrial fibrillation patients at low to moderate risk of stroke after guideline-recommended change in use of the CHADS2 to the CHA2DS2-VASc score for thromboembolic risk assessment: analysis from the National Cardiovascular Data Registry's Outpatient Practice Innovation and Clinical Excellence Atrial Fibrillation Registry. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2017;10(5).
98. Escobar C, Barrios V, Lobos JM, Prieto L. Puntuación SAME-TT2R2: ¿es útil en todos los pacientes con fibrilación auricular no valvular? *Rev Esp Cardiol*. 2016;69:798.
99. Lip GYH, Haguenoer K, Saint-Etienne C, Fauchier L. Relationship of the SAME-TT₂R₂ score to poor-quality anticoagulation, stroke, clinically relevant bleeding, and mortality in patients with atrial fibrillation. *Chest*. 2014;146:719-726.
100. Freixa-Pamias R, Blanch Gràcia P, Rodríguez Latre ML, Basile L, Sánchez Chamero P, Lupón J. 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.
101. Rezazadeh S, Chew DS, Miller RJH, et al. Effects of a reminder to initiate oral anticoagulation in patients with atrial fibrillation/atrial flutter discharged from the emergency department: REMINDER study. *CJEM*. 2018;20:841-849.
102. Das M, Panter L, Wynn GJ, et al. Primary Care Atrial Fibrillation Service: outcomes from consultant-led anticoagulation assessment clinics in the primary care setting in the UK. *BMJ Open*. 2015;5:e009267.
103. Barbic D, DeWitt C, Harris D, et al. Implementation of an emergency department atrial fibrillation and flutter pathway improves rates of appropriate anticoagulation, reduces length of stay and thirty-day revisit rates for congestive heart failure. *CJEM*. 2018;20:392-400.
104. Cantú-Brito C, Silva GS, Ameriso SF. Use of guidelines for reducing stroke risk in patients with nonvalvular atrial fibrillation: a review from a Latin American perspective. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2018;24:22-32.