

Artículo original

Epidemiología del ictus cardioembólico y su asociación con la penetración de los ACOD en España: primer estudio poblacional 2005–2018



Jaime Díaz-Guzmán^{a,*}, Román Freixa-Pamias^b, Javier García-Alegría^c, Alejandro-Isidoro Pérez Cabeza^{d,e}, Inmaculada Roldán-Rabadán^{e,f}, Beatriz Antolin-Fontes^g, Pablo Rebollo^h, Aleix Lloracⁱ, Mar Genís-Gironés^j y Carlos Escobar-Cervantes^{e,f}

^a Servicio de Neurología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España

^b Servicio de Cardiología, Complex Hospitalari Moisès Broggi, Sant Joan Despí, Barcelona, España

^c Servicio de Medicina Interna, Hospital Costa del Sol, Marbella, Málaga, España

^d Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga, España

^e Centro de Investigación en Red de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), España

^f Servicio de Cardiología, Instituto de Investigación del Hospital Universitario La Paz (IdiPaz), Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

^g Ingress-Health HWM GmbH, Berlín, Alemania

^h Ingress-Health España S.L., Oviedo, Asturias, España

ⁱ Departamento de Market Access, Bayer Hispania S.L., Sant Joan Despí, Barcelona, España

^j Departamento Médico, Bayer Hispania S.L., Sant Joan Despí, Barcelona, España

Historia del artículo:

Recibido el 13 de marzo de 2021

Aceptado el 20 de julio de 2021

Palabras clave:

Fibrilación auricular

Anticoagulantes orales de acción directa

ACOD

Ictus cardioembólico

España

Incidencia

RESUMEN

Introducción y objetivos: La prevalencia y la incidencia de la fibrilación auricular (FA), un importante factor de riesgo de ictus cardioembólico, han aumentado sustancialmente en los últimos años. Sin embargo, varios estudios europeos han observado una disminución en la tasa de ictus cardioembólico asociada con un aumento de la penetración de los anticoagulantes orales de acción directa (ACOD). Este estudio ecológico evalúa la asociación entre la penetración de los ACOD y la tasa de incidencia de ictus cardioembólicos en España.

Métodos: Los datos se obtuvieron del Registro de Actividad Sanitaria Especializada del Ministerio de Sanidad de España (RAE-CMBD). Los ictus cardioembólicos se identificaron mediante códigos ICD. Las tasas de incidencia se estandarizaron por edad y se ajustaron a la población estándar europea de 2013. Se utilizaron modelos de regresión de Poisson para estimar la asociación entre la penetración de los ACOD y la tasa de ictus cardioembólico en pacientes de 65 o más años.

Resultados: La tasa de incidencia ajustada (TI) del ictus cardioembólico aumentó desde 2005 (2,20/100.000 personas/año) hasta 2012 (2,67). A partir de 2012, tras la introducción de los ACOD para la prevención del ictus cardioembólico en España, la TI se ha mantenido constante o ha disminuido ligeramente (en 2018, 2,66). Los resultados del modelo de regresión de Poisson indican que la penetración de los ACOD tiene una influencia estadísticamente significativa en la tasa de ictus cardioembólicos de los mayores de 65 años (RDI = 0,995; IC95%, 0,995–0,996).

Conclusiones: Los resultados de este estudio muestran una asociación entre la penetración de los ACOD y una menor incidencia de ictus cardioembólicos. A pesar de que esta asociación no implica causalidad, indica que una mayor penetración de los ACOD podría llevar a un mayor beneficio clínico para los pacientes con FA en España.

© 2021 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Epidemiology of atrial fibrillation-related ischemic stroke and its association with DOAC uptake in Spain: first national population-based study 2005 to 2018

ABSTRACT

Introduction and objectives: The incidence and prevalence of atrial fibrillation (AF), a major risk factor for stroke, has increased substantially in the past few years. However, several studies have reported a decline in AF-related stroke rates associated with higher uptake of direct oral anticoagulants (DOACs). This ecological study evaluated the association between DOAC uptake in Spain and the incidence rate (IR) of AF-related ischemic stroke.

Methods: Data were obtained from the Registry of Activity of Specialized Healthcare of the Spanish Ministry of Health (RAE-MDS). AF-related ischemic strokes were identified using International Classification of Diseases codes. IR were age-standardized and adjusted to the 2013 European standard

Keywords:

Atrial fibrillation

Direct oral anticoagulants

DOAC

Ischemic stroke

Spain

Incidence

* Autor para correspondencia: Servicio de Neurología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Avda. de Córdoba s/n, 28041 Madrid, España. Correo electrónico: jdiaz.hdoc@gmail.com (J. Díaz-Guzmán).

population. Poisson regression models were used to identify the association between DOAC uptake and AF-related ischemic stroke in patients aged ≥ 65 years.

Results: Before the use of DOACs, the adjusted IR of AF-related ischemic stroke increased steadily from 2005 (IR = 2.20 per 100 000 person/y) to 2012 (IR = 2.67). Upon DOAC uptake in Spain from 2012 onwards for AF-related ischemic stroke prevention, the IR remained constant or decreased slightly (IR in 2018 = 2.66). Poisson regression showed that DOAC uptake was a significant predictor for the rate of AF-related ischemic stroke in patients older than 65 years (IRR = 0.995; 95%CI, 0.995-0.996).

Conclusions: This study shows an association between DOAC use and a reduced incidence of AF-related ischemic stroke. While this association is based on aggregate data and cannot demonstrate causality, these findings suggest that higher DOAC uptake could improve health outcomes in AF patients in Spain.

© 2021 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Abreviaturas

ACOD: anticoagulantes orales de acción directa
 AVK: antagonistas de la vitamina K
 FA: fibrilación auricular
 RTI: razón de tasas de incidencia
 TI: tasa de incidencia

INTRODUCCIÓN

La fibrilación auricular (FA) es una de las arritmias cardíacas más frecuentes¹ y se asocia de manera independiente con un aumento de la morbilidad y la mortalidad y un deterioro de la calidad de vida². Tanto la incidencia como la prevalencia de la FA han aumentado sustancialmente en los últimos años, sobre todo por el envejecimiento de la población, el aumento del número de factores de riesgo cardiovascular y la mayor supervivencia de personas con enfermedades cardiovasculares. En España, la prevalencia de la FA es $> 4\%$ en la población de más de 40 años y aumenta al 8,5% de los mayores de 60 y al 16,5% de los mayores de 85³.

La FA es un significativo factor de riesgo de ictus, puesto que cuadruplica o quintuplica el riesgo en todos los grupos de edad⁴. La tasa de recurrencia del ictus isquémico relacionado con FA es de aproximadamente el 12% a los 3 meses, superior a las de otros tipos de ictus. La aparición de ictus graves que impliquen una hospitalización más prolongada y mayores tasas de mortalidad⁵ es más probable en los pacientes con FA que sin ella.

La anticoagulación oral es el patrón de referencia para la profilaxis del ictus relacionado con FA. Desde comienzos de la década de los cincuenta y hasta hace pocos años, los antagonistas de la vitamina K (AVK) orales han sido la base del tratamiento anticoagulante a largo plazo. Sin embargo, su uso en la práctica clínica resulta difícil debido a problemas como un margen terapéutico estrecho, interacciones con otros fármacos y con alimentos, inicio y final de acción lentos, amplia variabilidad en las dosis individuales y necesidad de monitorización frecuente de la razón internacional normalizada (INR). Las guías de práctica clínica recomiendan actualmente los nuevos anticoagulantes orales de acción directa (ACOD), como rivaroxabán, dabigatrán, edoxabán y apixabán, con preferencia sobre los AVK para la prevención del ictus en pacientes con FA⁶. La evidencia que demuestra los beneficios de los ACOD en comparación con los AVK en la prevención del ictus relacionado con FA procede de varios ensayos clínicos aleatorizados, metanálisis de esos ensayos y estudios de la práctica clínica real⁷. Además, varios estudios retrospectivos de diferentes países europeos han observado una reducción de las tasas de ictus relacionados con FA asociada con la mayor penetración de los ACOD^{8–12}. Sin embargo, se desconoce todavía

la relación entre la prescripción de ACOD y el ictus relacionado con la FA en España. Los ACOD están autorizados en España desde 2012 para la prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con FA no valvular, pero se emplea menos que en otros países europeos, ya que se prescriben como medicamentos de segunda línea después de los AVK y requieren un formulario y una aprobación previos^{13,14}.

Teniendo en cuenta la evidencia existente, el presente estudio tiene como objetivo analizar la epidemiología del ictus isquémico relacionado con la FA y su asociación con la penetración de los ACOD en España. Concretamente: *a*) las tasas de incidencia (TI) del ictus isquémico relacionado con una FA no valvular antes y después de la introducción de los ACOD como opción de tratamiento para la prevención del ictus agudo en pacientes con FA, y *b*) la asociación entre la penetración de los ACOD y la frecuencia de los ictus isquémicos relacionados con FA.

MÉTODOS

Origen de los datos

Los datos se obtuvieron del Conjunto Mínimo Básico de Datos del Registro de Actividad Sanitaria Especializada (RAE-CMBD) del Ministerio de Salud, Consumo y Bienestar Social de España¹⁵. El RAE-CMBD es una base clínica y administrativa cuya cumplimentación es obligatoria para los hospitales del Sistema Nacional de Salud de España, y recoge más de 4 millones de ingresos hospitalarios al año. Los datos de los años 2005 a 2015 se codificaron según la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-9) y los de 2016-2018, según la CIE-10. Se recibió información acerca de las siguientes variables: año, sexo, tipo de alta hospitalaria, edad, comunidad autónoma, duración de la hospitalización, diagnóstico principal, diagnósticos secundarios, fecha de nacimiento, fecha de ingreso, fecha de alta, servicio o reingreso. Se obtuvo de cada paciente el diagnóstico principal y 14 diagnósticos secundarios. Dado que este es un estudio epidemiológico de base poblacional en el que se emplean datos anonimizados procedentes del RAE-CMBD, no fue necesaria la aprobación de un comité bioético de investigación.

En 2016, el paso de los códigos de la CIE-9 a los de la CIE-10 motivó un registro incorrecto de algunos diagnósticos y una subestimación del número total de diagnósticos. Por consiguiente, los datos de los años 2016 y 2017 deben interpretarse con precaución (en especial los de 2016). Los datos se obtuvieron en archivos de base de datos de Microsoft Access, se convirtieron a hojas de cálculo de Microsoft Excel y se importaron al programa de estadística SPSS de IBM. Entre 2015 y 2018, en la base de datos del RAE-CMBD se incluyeron cada año aproximadamente 100.000 ingresos hospitalarios con diagnóstico principal de «enfermedad cerebrovascular». Se registraron 3 diagnósticos secundarios en más del 85% de los pacientes y un mínimo de 6 diagnósticos

secundarios en más del 50% de los pacientes, lo cual constituye un indicador de la calidad general de la base de datos.

Las tasas de penetración de los ACOD en España se calcularon a partir de los datos de prescripciones y ventas de unidades proporcionados por IQVIA. Esta compañía recoge datos mensuales de todas las prescripciones públicas y privadas dispensadas en toda España. Se analizaron las ventas mensuales en España entre enero de 2002 y diciembre de 2018 de unidades de los siguientes medicamentos: apixabán, edoxabán, dabigatrán etexilato, rivaroxabán y acenocumarol. Respecto a los ACOD, cada venta unitaria se asoció con 1 mes de tratamiento. Se consideró también que todas las ventas de ACOD estaban correlacionadas con el tratamiento de la FA, puesto que en España la prescripción de los ACOD para otras indicaciones aprobadas es muy escasa. Por lo que respecta a las ventas de unidades mensuales de acenocumarol, que es el AVK más utilizado en España, se consideró una dosis diaria de 2 mg y el porcentaje de prescripción solo para la indicación por FA, con base en el Estudio de las Prescripciones Médicas. El Estudio de las Prescripciones Médicas es un estudio trimestral llevado a cabo por IQVIA en el que participan 965 médicos. Aporta información sobre los patrones de prescripción médica y relaciona los diagnósticos con el tratamiento prescrito y con los pacientes tratados. Se calculó el consumo anual de cada fármaco mediante la suma del consumo mensual. Por último, se calculó el porcentaje de penetración de los ACOD sumando los consumos de apixabán, edoxabán, dabigatrán etexilato y rivaroxabán y dividiendo por el consumo total de anticoagulantes orales (suma de los 4 ACOD más acenocumarol).

Ictus isquémico relacionado con fibrilación auricular y tasa de incidencia

Los ictus isquémicos relacionados con FA se definieron como los casos en que el «ictus isquémico» era el diagnóstico principal y la «FA», un diagnóstico secundario, dado que ni la FA no valvular ni el ictus relacionado con FA tienen un código específico de la CIE (tabla 1 y tabla 2 del material adicional). Se extrajo la información relativa a las siguientes comorbilidades de los diagnósticos secundarios: hipertensión, diabetes mellitus, trastorno del metabolismo de las lipoproteínas, insuficiencia cardíaca y cardiopatía isquémica (tabla 2 del material adicional).

Se calcularon las TI brutas por edad dividiendo el número de ictus isquémicos relacionados con FA en 1 año natural por el número total de personas de España correspondientes a ese grupo de edad durante el mismo año. La información demográfica se obtuvo del Instituto Nacional de Estadística¹⁶. Para hacer posibles las comparaciones internacionales, la TI se ajustó respecto a la población estándar europea de 2013 por grupos de edad de 5 años¹⁷. Se calculó la TI ajustada por grupos de edad de 10 años mediante la media de la TI ajustada de los 2 grupos de edad de 5 años incluidos en cada grupo de edad de 10 años. Se calculó la razón de tasas de incidencia (RTI) dividiendo las tasas de incidencia de los 2 años de interés.

Análisis estadísticos

La significación estadística se calculó mediante pruebas de ANOVA utilizando contrastes polinómicos y con pruebas de Student-Newman-Keuls para las características basales a lo largo del tiempo. Se calcularon también las tasas de las variables cualitativas y se utilizó la prueba de la χ^2 para analizar su significación estadística. Se evaluaron mediante regresión lineal las tendencias temporales lineales de las siguientes variables independientes: número de ictus isquémicos y de ictus isquémicos relacionados con FA, tasa de penetración de los ACOD y características de los pacientes.

Tabla 1
Número total de ictus isquémicos e ictus isquémicos relacionados con FA, por años

	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	Total	p para la tendencia
Ictus isquémico	51.423	57.018	60.569	63.742	64.345	65.726	65.599	67.235	68.806	68.060	69.293	67.396	69.613	71.816	910.641	< 0,001
Ictus isquémico relacionado con FA	12.046 (23)	13.237 (23)	14.050 (23)	15.410 (24)	15.842 (25)	16.743 (25)	16.814 (26)	17.810 (26)	18.147 (26)	18.027 (26)	18.448 (27)	18.016 (27)	19.311 (28)	20.034 (28)	233.935 (26)	< 0,001

FA: fibrilación auricular.
Los valores expresan n o n (%).

Para investigar la asociación entre la frecuencia del ictus relacionado con FA en los mayores de 65 años y la penetración de los ACOD, se usó un modelo de regresión de Poisson y se presentó la RTI. La variable dependiente en la regresión de Poisson fue el número anual de ictus isquémicos relacionados con FA en mayores de 65 años, mientras que las variables independientes fueron la penetración de los ACOD (%), el momento (como variable discreta, año) y la comunidad autónoma (como variable discreta), para tener en cuenta la variabilidad observada en la prescripción de ACOD en diferentes comunidades autónomas de España. Se utilizó la población española de más de 65 años obtenida de la página web del Instituto Nacional de Estadística¹⁶ como variable de exposición o grupo de referencia. Se utilizó también una regresión de Poisson para investigar la asociación entre el número de muertes de pacientes con ictus isquémico relacionado con FA y la penetración de los ACOD. En la regresión de Poisson, la variable dependiente fue la frecuencia de muertes por año, mientras que las variables independientes fueron la penetración de los ACOD y el momento (año). Se utilizó el número de ictus isquémicos relacionados con una FA como variable de exposición o grupo de referencia.

La significación estadística se estableció en un valor de p (bilateral) < 0,05. El análisis estadístico se realizó con el programa estadístico SPSS de IBM, versión 27.0 (SPSS, Estados Unidos).

RESULTADOS

Población de pacientes

Se incluyó a un total de 910.641 pacientes con diagnóstico principal de ictus isquémico entre el 1 de enero de 2005 y el 31 de diciembre de 2018 en España; el 26% de ellos (n = 233.935) eran pacientes con un diagnóstico secundario de FA y, por consiguiente, se los consideró con ictus isquémico relacionado con FA (tabla 1).

La tasa de FA en los ictus isquémicos aumentó a lo largo de los años, del 23% en 2005 al 28% en 2018. Hubo una significativa asociación positiva entre el tiempo (años) y el número de casos de FA en los ictus isquémicos (p < 0,001).

En la tabla 2 se indican las características basales de los pacientes con un ictus isquémico relacionado con FA. La edad de los pacientes con ictus isquémicos relacionados con FA aumentó significativamente entre 2005 y 2018 (ANOVA unidireccional, p < 0,001), con una media de edad de 80,5 años en 2018. En todos los años, los ictus isquémicos relacionados con FA fueron más frecuentes en las mujeres que en los varones (el 55,4% de las mujeres frente al 44,6% de los varones en 2018).

En todos los años, más del 50% de los pacientes con un ictus isquémico relacionado con FA también tenían hipertensión. El porcentaje de pacientes con comorbilidades de trastornos del metabolismo de las lipoproteínas, diabetes mellitus e insuficiencia cardiaca aumentó entre 2005 y 2018, mientras que la presencia de hipertensión y de cardiopatía isquémica/miocardopatía se mantuvo estable (tabla 2).

Penetración de los ACOD

El porcentaje de ACOD, que en España están indicados para la prevención del ictus y la embolia sistémica desde 2012¹³, aumentó de manera pronunciada y constante desde el 4,6% en 2012 hasta el 42,22% en 2018 (tabla 3).

Tasa de incidencia de ictus isquémico relacionado con fibrilación auricular

La tendencia observada en la TI de ictus isquémicos, hemorrágicos, isquémicos relacionados con FA y hemorrágicos relacio-

Tabla 2 Características de los pacientes con ictus isquémico relacionado con FA

	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	Pendencia
Edad (años)	78,38 ± 9,18	79,06 ± 9,14	79,12 ± 9,15	79,25 ± 9,32	79,70 ± 9,08	79,69 ± 9,15	79,82 ± 9,25	79,87 ± 9,17	80,12 ± 9,16	80,22 ± 9,35	80,38 ± 9,39	80,31 ± 9,50	80,49 ± 9,53	80,49 ± 9,69	< 0,001
Mujeres	58,14	59,08	58,97	58,01	59,03	58,39	57,98	57,78	57,09	57,25	56,07	55,95	55,58	55,42	< 0,001
Hipertensión	55,04	56,50	56,78	57,37	57,77	58,96	58,59	57,89	57,92	58,00	56,36	56,17	57,09	53,87	0,586
Trastornos del metabolismo lipoproteico	19,97	20,75	21,94	24,30	26,61	27,75	29,36	31,76	33,66	34,65	34,97	35,04	37,15	39,19	< 0,001
Diabetes mellitus	27,54	26,72	27,73	27,87	28,75	28,37	28,88	28,41	29,22	29,00	28,96	28,59	29,40	30,04	< 0,001
Insuficiencia cardiaca	7,54	8,23	8,10	8,53	8,80	9,42	8,77	9,42	9,11	9,51	9,19	10,50	10,92	11,44	< 0,001
Cardiopatía isquémica o miocardopatía	15,13	15,10	14,42	15,11	14,44	14,79	14,32	14,48	14,34	13,49	13,19	15,10	15,42	15,39	0,765

FA: fibrilación auricular.
Los valores expresan media ± desviación estándar o porcentaje.

Tabla 3
Penetración de los ACOD en España

	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	Ptendencia
Penetración de los ACOD, %	0	0	0	0	0,13	0,39	1,07	4,60	10,85	16,45	21,65	28,21	35,39	42,23	< 0,001

ACOD: anticoagulantes orales de acción directa.

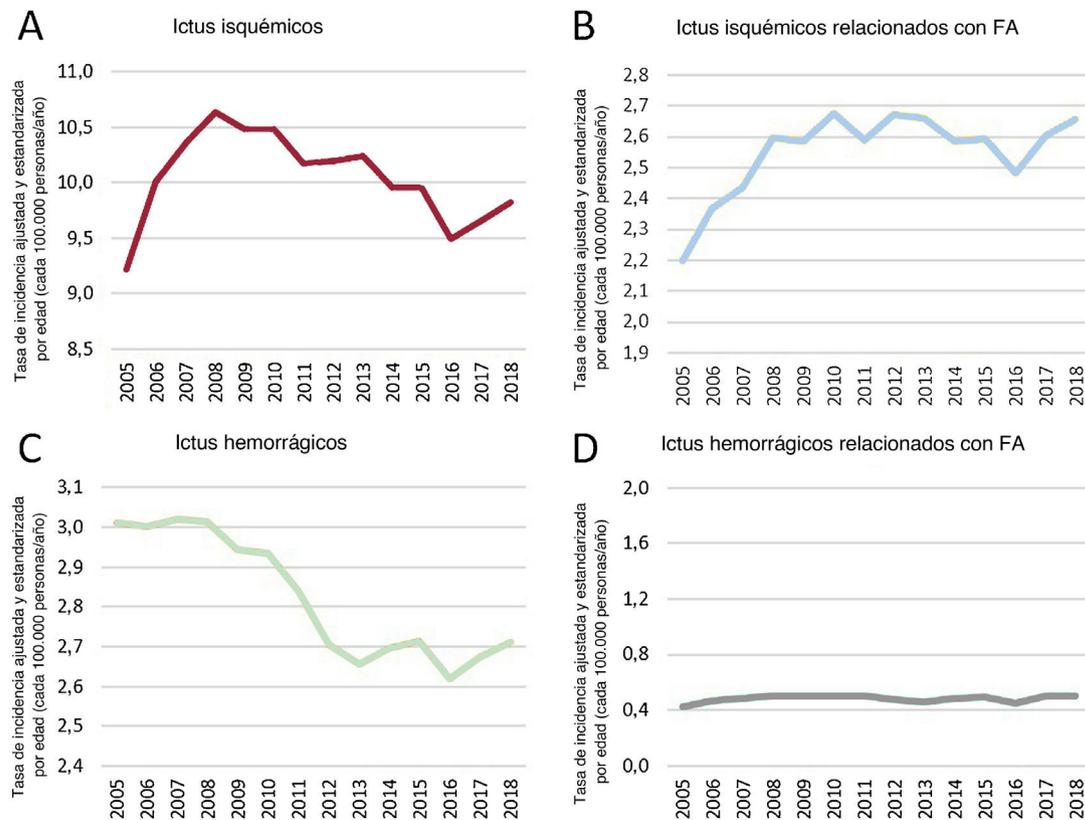


Figura 1. Tasa de incidencia (ajustada respecto a la población estándar europea de 2013) del ictus isquémico y hemorrágico. FA: fibrilación auricular.

nados con FA en 2005 y 2018 se muestra en la [figura 1](#). La TI se estandarizó respecto a la edad y se ajustó respecto a la población estándar europea de 2013. La TI de ictus isquémico aumentó de 9,22/100.000 personas/año en 2005 a 10,6 en 2008. A partir de 2008, la TI fue disminuyendo hasta los 9,8 de 2018 ([figura 1A](#)). Se observó una tendencia similar en la TI de ictus hemorrágico, que se redujo entre 2008 y 2013 ([figura 1C](#)). Sin embargo, la TI de ictus relacionados con FA no siguió la tendencia del total de ictus (compárese la [figura 1A](#) con la [figura 1B](#) y la [figura 1C](#) con la [figura 1D](#)). A pesar de las reducciones observadas en el total de ictus isquémicos y el total de ictus hemorrágicos a partir de 2008, la TI de los ictus relacionados con FA, tanto isquémicos como hemorrágicos, aumentó de 2005 a 2011.

Al analizar específicamente los ictus isquémicos relacionados con FA, se observó que la TI aumentó de 2,20 en 2005 a 2,67 en 2012 ([figura 1B](#) y [tabla 4](#)). El incremento máximo durante el periodo de 2005-2012 fue el observado en los mayores de 85 años (en los que pasó de 3,32 en 2005 a 4,40 en 2012) tanto varones como mujeres. La TI fue mayor en los varones que en las mujeres de todos los grupos de edad y todos los años ([tabla 4](#)). Tras la introducción de los ACOD para la prevención del ictus y la embolia sistémica¹³ en 2012, la TI en la población general se mantuvo constante o mostró una ligera disminución (de 2,67 en 2012 a 2,66 en 2018), y el descenso más notable fue el observado en los pacientes de 75-84 años (de 8,00 en 2012 a 7,68 en 2018). En cambio, la TI aumentó ligeramente en los mayores de 85 años (de

4,40 en 2012 a 4,50 en 2018). En las mujeres de 65-84 años, la TI presentó una marcada disminución (TI en las mujeres de 65-74 años en 2012, 3,47; en 2018, 3,08; TI en las mujeres de 75-84 años en 2012, 7,75; en 2018, 7,18), mientras que en los varones la TI aumentó entre 2012 y 2018 (de 2,81 a 2,99).

Para comparar los periodos anterior y posterior a la introducción de los ACOD, se calcularon los valores de las RTI dividiendo la TI de los 2 años de interés para los periodos anterior y posterior a la aprobación de los ACOD: 2005 a 2012 y 2012 a 2018 ([tabla 5](#)). La TI del ictus isquémico relacionado con FA aumentó de 2005 a 2012 (RTI, 1,22; intervalo de confianza del 95% [IC95%], 1,19-1,24), con un incremento superior en los mayores de 85 años tanto varones como mujeres. En el periodo posterior a la introducción de los ACOD, la TI se mantuvo constante o mostró una ligera disminución (RTI < 1) en la población general y en las mujeres de menos de 85 años. En los varones, la RTI > 1 en el periodo posterior a la introducción de los ACOD indicó un aumento de la TI, pero considerablemente inferior al observado en el periodo previo a los ACOD (RTI de 2012-2005, 1,23; IC95%, 1,19-1,28; RTI de 2018-2012, 1,06; IC95%, 1,03-1,10).

En resumen, mientras que las TI del ictus isquémico relacionado con FA aumentaron de 2005 a 2012 (de 2,20 a 2,67, es decir, un incremento del 21,6%), esta tendencia se invirtió o se estabilizó tras la introducción de los ACOD en España en 2012 (de 2,67 a 2,66, es decir, una disminución del 0,63%) ([figura 1 del material adicional](#)). La RTI del periodo posterior a la introducción de los ACOD (2012-

Tabla 4

Tasa de incidencia (cada 100.000 personas/año) de ictus isquémicos relacionados con FA estandarizada por edad y ajustada por la población estándar europea de 2013

	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
<i>Población general</i>														
Todos	2,20	2,37	2,43	2,59	2,58	2,67	2,59	2,67	2,66	2,59	2,59	2,48	2,60	2,66
65-74	3,45	3,41	3,66	3,90	3,73	4,11	3,78	4,06	3,92	3,92	3,83	3,71	3,86	4,02
75-84	6,84	7,14	7,25	7,62	7,77	7,83	7,66	8,00	8,07	7,65	7,74	7,46	7,73	7,68
≥ 85	3,32	4,00	4,08	4,38	4,44	4,53	4,39	4,40	4,42	4,34	4,36	4,08	4,35	4,50
<i>Mujeres</i>														
Todas	2,08	2,25	2,32	2,42	2,45	2,52	2,41	2,49	2,45	2,38	2,34	2,25	2,36	2,40
65-74	2,97	2,95	3,18	3,31	3,25	3,56	3,07	3,47	3,30	3,18	2,97	2,95	3,03	3,08
75-84	6,63	7,01	7,18	7,33	7,55	7,63	7,40	7,75	7,65	7,31	7,31	6,93	7,24	7,18
≥ 85	3,36	4,04	4,06	4,41	4,50	4,53	4,45	4,38	4,36	4,33	4,29	4,15	4,35	4,52
<i>Varones</i>														
Todos	2,28	2,43	2,50	2,70	2,64	2,77	2,71	2,81	2,85	2,76	2,83	2,75	2,93	2,99
65-74	4,03	3,96	4,22	4,58	4,28	4,75	4,60	4,73	4,63	4,77	4,81	4,62	4,85	5,13
75-84	7,14	7,33	7,37	8,02	8,05	8,10	8,02	8,31	8,62	8,09	8,33	8,28	8,55	8,49
≥ 85	2,97	3,59	3,75	3,88	3,89	4,14	3,92	4,12	4,21	4,05	4,17	3,92	4,40	4,52

FA: fibrilación auricular.

Tabla 5

RTI en los periodos anterior (2012-2005) y posterior (2018-2012) a la introducción de los ACOD

	RTI* (IC95%), 2012-2005	RTI (IC95%), 2018-2012
<i>Población general</i>		
Todos	1,22 (1,19-1,24)	0,99 (0,97 - 1,01)
65-74	1,18 (1,11-1,24)	0,99 (0,94-1,04)
75-84	1,17 (1,13-1,21)	0,96 (0,93-0,99)
≥ 85	1,32 (1,27-1,39)	1,02 (0,99-1,06)
<i>Mujeres</i>		
Todas	1,20 (1,16-1,24)	0,96 (0,94-0,99)
65-74	1,17 (1,08-1,27)	0,89 (0,82-0,96)
75-84	1,17 (1,12-1,23)	0,93 (0,89-0,97)
≥ 85	1,31 (1,24-1,38)	1,03 (0,99-1,08)
<i>Varones</i>		
Todos	1,23 (1,19-1,28)	1,06 (1,03-1,10)
65-74	1,17 (1,09-1,26)	1,09 (1,02-1,16)
75-84	1,16 (1,10-1,23)	1,02 (0,97-1,07)
≥ 85	1,38 (1,27-1,51)	1,10 (1,03-1,17)

ACOD: anticoagulantes orales de acción directa; IC95%: intervalo de confianza del 95%; RTI: razón de tasas de incidencia.

* La RTI se calculó dividiendo las tasas de incidencia ajustadas respecto a la población europea estándar de 2013 de los 2 años de interés.

2018) fue inferior a la del periodo previo (2005-2012) en todos los grupos de edad y en ambos sexos. La tendencia temporal de los ictus isquémicos relacionados con FA, que corresponde a una curva en U invertida, se presenta en la [figura 2](#) junto con las tasas de penetración de los ACOD.

Las TI brutas de ictus isquémico relacionado con FA por grupos de edad y la RTI calculada con la TI bruta se presentan en la [tabla 3](#) y la [tabla 4 del material adicional](#).

Regresión de Poisson entre la penetración de los ACOD y el ictus isquémico relacionado con fibrilación auricular

La regresión de Poisson mostró que la penetración de los ACOD es un predictor significativo de la tasa de ictus relacionado con FA en los pacientes mayores de 65 años (RTI, 0,995; IC95%, 0,995-0,996) e indica que, por cada unidad de aumento en la penetración

de los ACOD, la TI del ictus relacionado con la FA disminuye en esta población en un factor del 0,5%. Se utilizó como grupo de exposición de referencia a la población mayor de 65 años.

Duración de la hospitalización y tasa de mortalidad hospitalaria

La duración de la hospitalización y la tasa de mortalidad hospitalaria de los ictus isquémicos relacionados con FA entre 2005 y 2018 se muestran en la [tabla 6](#). El número de días de estancia en el hospital se redujo sustancialmente a lo largo de todo el periodo de estudio (ANOVA unidireccional, $p < 0,001$). La duración de la hospitalización fue ligeramente más corta en el periodo posterior a la introducción de los ACOD (media, $9,57 \pm 0,16$ días) en comparación con el periodo previo a los ACOD (media, $11,35 \pm 0,65$) tras disminuir entre 2008 y 2012 y estabilizarse a partir de 2012 ([tabla 6](#)).

La tasa de mortalidad hospitalaria de los pacientes con ictus isquémico relacionado con FA se redujo también con el paso del tiempo, en especial entre 2010 y 2018 ([tabla 6](#)). La regresión de Poisson puso de manifiesto que la penetración de los ACOD es un predictor significativo del número de muertes hospitalarias de pacientes con ictus isquémico relacionado con FA (RTI, 0,993; IC95%, 0,990-0,997) al emplear el número de ictus isquémicos relacionados con la FA como variable de exposición de referencia.

DISCUSIÓN

Este estudio es el primero que analiza las tendencias en la TI del ictus isquémico relacionado con FA habidas en España durante un periodo de 14 años y evalúa su asociación con la penetración de los ACOD. Se observa que la tasa de FA en el ictus isquémico aumentó a lo largo de los años, del 23% en 2005 al 28% en 2018, probablemente por el envejecimiento de la población y el aumento en detección y diagnóstico. La TI del ictus isquémico relacionado con FA aumentó también entre 2005 y 2012. Sin embargo, a partir de 2012, cuando se introdujeron los ACOD como opción terapéutica para la prevención del ictus isquémico relacionado con FA, la TI muestra una disminución general o estabilidad. En consonancia con nuestros resultados, Freixa-Pamias et al.¹⁸ observaron una disminución significativa de la incidencia anual de ictus isquémicos relacionados con FA entre 2013 y 2019 en un

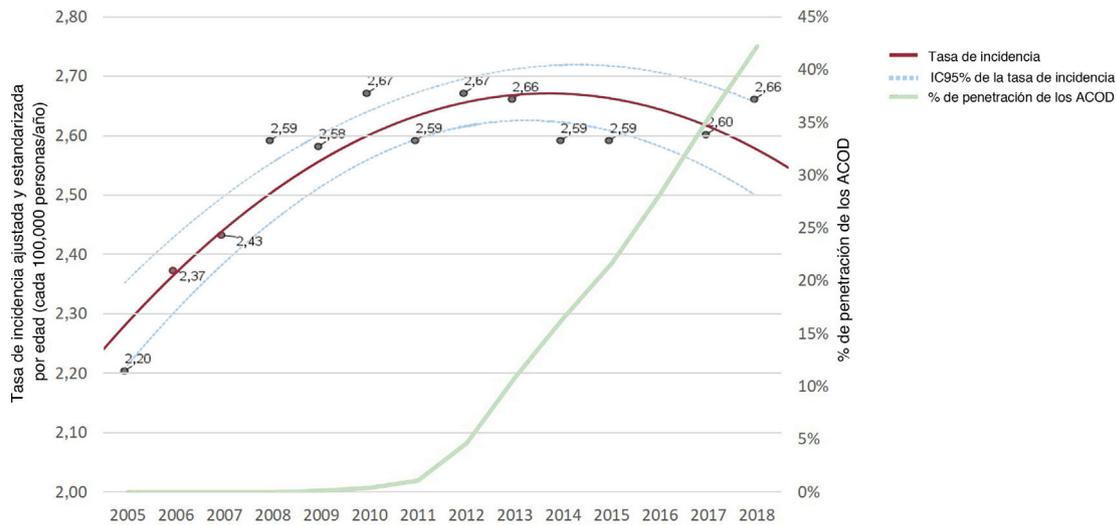


Figura 2. Tendencia en la tasa de incidencia de ictus isquémicos relacionados con FA en la población general y porcentaje de penetración de los ACOD. En 2016 se modificaron los códigos de la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE) para pasar de la CIE-9 a la CIE-10. Este cambio motivó un registro incorrecto de algunos diagnósticos y la subestimación del número total de diagnósticos; en consecuencia, la tasa de incidencia de 2016 no se utilizó para el ajuste de la curva. El ajuste de la curva de la tasa de incidencia se realizó con un modelo cuadrático (R^2 cuadrática = 0,825). La tasa de incidencia se ajustó respecto a la población estándar europea de 2013. ACOD: anticoagulantes orales de acción directa; FA: fibrilación auricular; IC95%: intervalo de confianza del 95%.

área de salud de un hospital regional de Barcelona. En paralelo, el consumo de ACOD aumentó del 5,5% en 2013 al 46,8% en 2019 en esa área de salud¹⁸.

A lo largo de todo el periodo de estudio (2005-2018), la proporción de pacientes con comorbilidades como los trastornos del metabolismo de lipoproteínas, la diabetes mellitus y la insuficiencia cardiaca aumentó entre los pacientes con ictus isquémico relacionado con FA. Otras comorbilidades como la hipertensión, la cardiopatía isquémica y la miocardiopatía se mantuvieron estables. Esta observación indica que la reducción de la TI a partir de 2012 no se dio por una disminución de las comorbilidades. En cambio, en el análisis de regresión de Poisson se observa una asociación estadísticamente significativa entre la penetración de los ACOD y la reducción de los ictus isquémicos relacionados con FA en los pacientes mayores de 65 años. En la población general, la disminución máxima de la TI se observa en el grupo de 75 a 84 años. En los mayores de 85 años, la TI continuó aumentando ligeramente entre 2012 y 2018 muy probablemente por el envejecimiento de la población. No obstante, este incremento fue inferior al observado durante el periodo previo a los ACOD. En resumen, la RTI disminuyó en todos los grupos de edad y en ambos sexos en el periodo posterior a la introducción de los ACOD (2012-2018) en comparación con el previo (2005-2012). Esta disminución de la RTI en el periodo posterior a la introducción de los ACOD se observa también al calcular la RTI utilizando la TI bruta estandarizada respecto a la edad.

Nuestro análisis pone de manifiesto una reducción de la tasa de mortalidad hospitalaria por ictus isquémico relacionado con FA a lo largo de todo el periodo de estudio, y la regresión de Poisson mostró que se asocia de manera significativa con la penetración de los ACOD. Sin embargo, la reducción de la tasa de mortalidad hospitalaria se observa a partir de 2010, 2 años antes de la introducción de los ACOD en España. Así pues, este descenso no puede atribuirse únicamente a una mayor prescripción de ACOD. Los avances en el tratamiento del ictus isquémico en la última década, como el tratamiento fibrinolítico, la trombectomía y la puesta en marcha del «Código ictus», son esenciales en la reducción de la mortalidad y las estancias hospitalarias por ictus. Además, el RAE-CMBD tan solo registra las muertes hospitalarias. No recoge la mortalidad fuera del hospital, es decir, que se producen después del alta. En consecuencia, las tasas de mortalidad indicadas en este estudio subestiman las reales y podrían

llevar a confusión. Por otra parte, no se sabe si los pacientes estaban en tratamiento con ACOD antes de la muerte, y ello plantea dudas acerca de la relación entre la tasa de mortalidad y el consumo de ACOD. En resumen, la asociación significativa observada entre la penetración de los ACOD y la reducción de la tasa de mortalidad debe interpretarse con precaución.

Otra tendencia importante observada en este estudio es la reducción de la estancia hospitalaria desde el inicio hasta el final del estudio. Fue ligeramente inferior en el periodo posterior a la introducción de los ACOD que en el previo. Sin embargo, y de manera similar a lo observado en la tasa de mortalidad hospitalaria, la reducción de las estancias hospitalarias no debería atribuirse únicamente al aumento de la prescripción de ACOD. Hay otros factores que también pueden influir, como el mal uso de un tratamiento puente, la menor gravedad de los ictus y la reducción del seguimiento clínico. Además, la reducción de las estancias se corresponde también con la tendencia general observada en España por cualquier enfermedad, dada la mejora de los procesos de asistencia, los tratamientos y las intervenciones quirúrgicas.

Puntos fuertes y limitaciones

Las limitaciones de este estudio se deben principalmente al origen de los datos y a su diseño ecológico. Los datos obtenidos del RAE-CMBD son tan solo del alta hospitalaria, y no se dispuso de información respecto al seguimiento de los pacientes o la medicación utilizada por estos. Por consiguiente, no se pudo introducir un ajuste respecto a comorbilidades como diabetes, hipertensión o insuficiencia cardiaca para evaluar su repercusión en la asociación existente entre la penetración de los ACOD y el número de ictus isquémicos relacionados con FA. Además, no se dispuso de información relativa al número de pacientes identificados que estaban en tratamiento con ACOD, el tipo de ACOD que se les había prescrito y la adherencia al tratamiento. Por otra parte, no se determinó el momento de inicio del tratamiento con ACOD, por lo que no se pudo evaluar si los pacientes con ictus relacionado con FA ya estaban tomando ACOD antes del evento o si este tratamiento se había instaurado después. Al no haber un control por posibles factores de confusión, la asociación entre la penetración de los ACOD y el ictus isquémico relacionado con

Tabla 6
Estancia hospitalaria y tasa de mortalidad por ictus isquémico relacionado con FA

	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
Hospitalización (días)	11,88 ± 14,02	11,93 ± 13,96	11,58 ± 12,25	11,80 ± 15,03	11,23 ± 12,03	10,84 ± 14,01	10,18 ± 11,55	9,66 ± 10,53	9,85 ± 12,82	9,50 ± 10,30	9,32 ± 10,25	9,62 ± 13,02	9,52 ± 12,91	9,54 ± 18,31
Tasa de mortalidad	15,33 (14,69- 15,98)	16 (15,38- 16,63)	15,72 (15,13- 16,33)	15,47 (14,90- 16,04)	15,57 (15,01- 16,14)	16,16 (15,60- 16,72)	15,21 (14,67- 15,76)	14,97 (14,45- 15,50)	15,1 (14,59- 15,63)	14,8 (14,29- 15,32)	15,35 (14,83- 15,87)	14,88 (14,36- 15,40)	14,16 (13,67- 14,65)	14,6 (14,11- 15,09)

FA: fibrilación auricular; IC95%: intervalo de confianza del 95%.
Los valores expresan media ± desviación estándar o % (IC95%).

FA debe interpretarse con precaución. Este es el principal punto débil de cualquier estudio ecológico, y puede hacer que sea vulnerable a la «falacia ecológica». Reconocemos que la asociación entre la penetración de los ACOD y el número de ictus isquémicos relacionados con FA observada en nuestro estudio puede no corresponder a una asociación causal a nivel individual, y que hay varios factores de confusión que podrían repercutir en ella. En resumen, nuestro estudio describe una asociación entre prescripción de ACOD e incidencia del ictus isquémico relacionado con FA, pero no puede demostrar la causalidad.

Otra limitación importante de este estudio se debe al paso de los códigos de la CIE-9 a la CIE-10 en 2016, que motivó un registro incorrecto de algunos diagnósticos y que se sobrestimara el número total de diagnósticos. Por consiguiente, los datos de 2016 y la comparación entre las series de datos de 2005 a 2015 y de 2016 a 2018 deben interpretarse con precaución. Es probable que el posible sesgo introducido por el cambio en la codificación sea de tipo sistemático y no diferencial. En nuestra base de datos, se observa un menor número de ictus de cualquier tipo en 2016 en comparación con 2015 y 2017 (tabla 1 y figura 1), lo cual concuerda con la infra-codificación de diagnósticos debida al cambio de la CIE. Sin embargo, esta reducción no afectó a los cálculos de la RTI (calculada con la TI de 2012 y 2018) ni a los resultados de la regresión de Poisson. Por lo que respecta a los códigos diagnósticos, los ictus isquémicos relacionados con la FA se definieron como los casos de «ictus isquémico» como diagnóstico principal y «FA» como uno de los diagnósticos secundarios. Con el diseño del presente estudio no se puede identificar a la población del estudio con más precisión diferenciando entre pacientes con ictus isquémicos debidos a FA y pacientes con ictus debidos a otros focos embólicos. De igual modo, nuestro criterio de valoración principal, consistente en ictus isquémico relacionado con FA y hospitalización, no capta a los pacientes tratados fuera del hospital o fallecidos antes de la hospitalización.

Aun reconociendo las limitaciones de este estudio, la investigación tiene también algunos puntos fuertes. Hasta donde nosotros sabemos, este es el primer estudio de base poblacional de ámbito nacional realizado en España para evaluar la relación entre la penetración de los ACOD y la epidemiología del ictus isquémico relacionado con FA. Otro punto fuerte del estudio es el empleo de una base de datos grande y robusta. A diferencia de los ensayos clínicos y los estudios observacionales pequeños, este estudio incluye datos de la práctica clínica real de 910.641 pacientes con ictus isquémicos y 233.935 pacientes con ictus isquémicos relacionados con FA recopilados a lo largo de 14 años (2005-2018), lo cual permite reflejar satisfactoriamente las tendencias existentes en la salud de los pacientes.

Nuestras observaciones corroboran las de otros estudios previos que han descrito asociaciones significativas entre el aumento de la penetración de los ACOD y una menor tasa de ictus relacionados con FA en Inglaterra⁸, Suecia¹⁰, Alemania¹¹ e Italia¹². Sin embargo, la asociación es más débil en España que en esos otros países europeos, probablemente por infraprescripción de los ACOD. Aunque el consumo de ACOD ha aumentado en España en hasta un 42,22% en 2018, continúa estando muy por debajo del promedio de otros países europeos (media en Europa en 2018, 67,9%)¹⁹. La prescripción de ACOD está sujeta en España a un formulario y aprobación previos, que se basan teóricamente en la recomendación de uso definida en el Informe de Posicionamiento Terapéutico más reciente de la Agencia Española del Medicamento de 2016¹⁴, que lo limita principalmente al tratamiento de segunda línea cuando hay un mal control con los AVK. Además, muchos médicos continúan prescribiendo AVK a pacientes que serían aptos para un tratamiento con ACOD debido a los requerimientos de este informe, como consecuencia de: a) los obstáculos para obtener la aprobación; b) la falta de acceso directo para analizar la INR²⁰, y c) la percepción de los médicos respecto a la tasa de control adecuado

de los AVK²¹. Si el consumo de ACOD continúa aumentando en España hasta ponerse a la altura del de otros países europeos, es posible que se observen asociaciones más intensas entre la penetración de los ACOD y la incidencia de este tipo de ictus. Se hace necesaria una actualización urgente de la guía de práctica clínica vigente en España para atenderse a las recomendaciones de las guías europea y estadounidense. La inclusión de la evidencia actual favorable a los ACOD para la prevención del ictus y la eliminación o atenuación de las restricciones existentes para su prescripción probablemente mejorarían el pronóstico y la calidad de vida de los pacientes y reducirían los costes y la carga económica que los ictus relacionados con FA implican.

CONCLUSIONES

Este es el primer estudio poblacional de ámbito nacional llevado a cabo en España que cubre un periodo de 14 años para evaluar la asociación entre la penetración de los ACOD y la tendencia epidemiológica del ictus isquémico relacionado con FA. Aunque se analizan solo datos agregados y no se pudo incluir posibles factores de confusión, se observa asociación entre el aumento del consumo de ACOD y la reducción de los ictus isquémicos relacionados con FA. Estos resultados concuerdan con los de otros estudios europeos publicados antes e indican que una mayor penetración de los ACOD mejora los resultados en salud de los pacientes con FA en España.

¿QUÉ SE SABE DEL TEMA?

- La incidencia y la prevalencia de la FA, que es un importante factor de riesgo de ictus, han aumentado sustancialmente en los últimos años.
- Las guías de práctica clínica internacionales recientes recomiendan los ACOD para la prevención del ictus en los pacientes con FA.
- En estudios de varios países europeos como Suecia, Inglaterra, Alemania e Italia, se han observado asociaciones entre el descenso de las tasas de ictus relacionados con FA y el aumento del consumo de anticoagulantes orales.

¿QUÉ APORTA DE NUEVO?

- Este es el primer estudio poblacional de ámbito nacional realizado en España con datos de altas hospitalarias procedentes de una base de datos robusta (RAE-CMBD) y correspondientes a un periodo de 14 años (2005–2018).
- La TI del ictus isquémico relacionado con FA aumentó entre 2005 y 2012. Sin embargo, a partir de 2012 cuando se introdujeron los ACOD en España, la TI se ha reducido o se ha mantenido constante.
- El aumento de la penetración de los ACOD se asocia de manera significativa con una reducción de los ictus relacionados con FA en los pacientes de edad ≥ 65 años. Sin embargo, se trata solo de una asociación descriptiva que no permite demostrar causalidad.
- Estos resultados pueden ser útiles para ayudar a los profesionales de la salud a fomentar la prescripción de ACOD para la prevención de los ictus relacionados con FA.

FINANCIACIÓN

Bayer Hispania S.L. ha financiado de manera no condicionada la realización de este estudio en redacción médica, asistencia editorial y el análisis por Ingress-Health HWM GmbH.

CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES

Declaramos que todos los autores han contribuido de forma sustancial a producir el material y/o el contenido intelectual, así como a realizar el análisis y la interpretación de los datos. Todos los autores han participado en la elaboración inicial, la revisión y la corrección del manuscrito y han aprobado su presentación.

CONFLICTO DE INTERESES

A. Llorac y M. Genís-Gironés son empleados de Bayer Hispania S.L. B. Antolin-Fontes es empleado de Ingress-Health HWM GmbH. P. Rebollo ha sido empleado de Ingress-Health Spain S.L. J. Díaz-Guzmán, A.I. Pérez Cabeza, I. Roldán-Rabadán, J. García-Alegria, R. Freixa-Pamias y C. Escobar-Cervantes declaran pagos personales de Bayer, Boehringer Ingelheim, Daiichi-Sankyo y Bristol-Myers Squibb-Pfizer sin relación con el trabajo presentado.

ANEXO. MATERIAL ADICIONAL

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2021.07.012>

BIBLIOGRAFÍA

1. Narayan SM, Cain ME, Smith JM. Atrial fibrillation. *Lancet*. 1997;350:943–9509.
2. Thrall G, Lane D, Carroll D, Lip GH. Quality of Life in Patients with Atrial Fibrillation: A Systematic Review. *Am J Med*. 2006;119:448e1–4519e.
3. Cea-Calvo L, Redón 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;60:616–624.
4. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke*. 1991;22:983–988.
5. Ali AN, Abdelhafiz A. Clinical and economic implications of AF related stroke. *J Atr Fibrillation*. 2016;8:85–92.
6. Lip GH, Banerjee A, Boriani G, et al. Antithrombotic Therapy for Atrial Fibrillation: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2018;154:1121–1201.
7. Ntaios G, Papavasileiou V, Makaritsis K, Vemmos K, Michel P, Lip GH. Real-World Setting Comparison of Nonvitamin-K Antagonist Oral Anticoagulants Versus Vitamin-K Antagonists for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke*. 2017;48:2494–2503.
8. 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.
9. Orłowski A, Gale CP, Ashton R, et al. Clinical and budget impacts of changes in oral anticoagulation prescribing for atrial fibrillation. *Heart*. 2020. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2020-317006>
10. Forslund T, Komen JJ, Andersen M, et al. Improved stroke prevention in atrial fibrillation after the introduction of non-Vitamin K antagonist oral anticoagulants: The Stockholm experience. *Stroke*. 2018;49:2122–2128.
11. Hohnloser SH, Basic E, Nabauer M. Uptake in antithrombotic treatment and its association with stroke incidence in atrial fibrillation: insights from a large German claims database. *Clin Res Cardiol*. 2019;104:1042–1052.
12. Maggioni AP, Dondi L, Andreotti F, et al. Four-year trends in oral anticoagulant use and rate of ischaemic stroke among 194,030 atrial fibrillation patients taken from a population of 13 million people. *ESC Congress and World Congress of Cardiology*. 2019. Disponible en: <https://www.crtonline.org/Assets/30a615d2-bd47-476c-b983-5e8be301dbe0/637029292672930000/58-pdf>. Consultado 10 Jun 2020.
13. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, Agencia Española de medicamentos y productos sanitarios. INFORME DE UTILIDAD TERAPÉUTICA UT/V1/26062012. Criterios y recomendaciones generales para el uso de nuevos anticoagulantes orales en la prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular. 2012. Disponible en: <http://svadcf.es/documentos/noticias/general/pdf/6317.pdf>. Consultado 12 Jun 2020.
14. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, Agencia Española de medicamentos y productos sanitarios. INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

- UT_ACOD/V5/21112016. Criterios y recomendaciones generales para el uso de los anticoagulantes orales directos (ACOD) en la prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular. 2016. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/criterios-anticoagulantes-orales.pdf?x60265>. Consultado 12 Jun 2020.
15. Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad, Agencia Española de medicamentos y productos sanitarios. Consulta Interactiva del SNS. 2019. Disponible en: <https://pestadistico.inteligenciadegestion.mscbs.es/publicoSNS/comun/ArbolNodos.aspx?idNodo=6383>. Consultado 1 Apr 2020.
 16. Instituto Nacional de Estadística. 2020. Disponible en: <https://www.ine.es>. Consultado 15 Sep 2020.
 17. Eurostat (European Commission) Pace M, Lanzieri G, Glickman M, et al. Revision of the European Standard Population Report of Eurostat's task force. 2013. <https://doi.org/10.2785/11470>.
 18. Freixa-Pamias R, Blanch Gràcia P, Rodríguez Latre ML, et al. Impact of prescription patterns of antithrombotic treatment on atrial fibrillation-related ischemic stroke. *Curr Med Res Opin*. 2020. <https://doi.org/10.1080/03007995.2020.1865892>
 19. Llisterri Caro JL, Cinza-Sanjurjo S, Polo Garcia J, Prieto Díaz MA. Use of direct-acting oral anticoagulants in Primary Care in Spain Positioning statement by SEMERGEN on the current situation. *Semergen*. 2019;45:413–429.
 20. Anguita Sánchez M, Arribas Ynsaurriaga F, Cequier Fillat Á, et al. Access to INR and times for prescribing direct oral anticoagulants in patients treated with vitamin K antagonists in cardiology clinics in Spain. *REC CardioClinics*. 2019;54: 231–238.
 21. Anguita Sánchez M, Arribas Ynsaurriaga F, Cequier Fillat Á, de Teresa Galván E, Lekuona Goya I, Zamorano Gómez JL. Differences between cardiologists' perceptions and clinical reality of the quality of anticoagulation with vitamin K antagonists in Spain. *Rev Esp Cardiol*. 2020;73:332–334.