



# Medicina de Familia SEMERGEN

[www.elsevier.es/semergen](http://www.elsevier.es/semergen)



## DOCUMENTO DE CONSENSO

# Situación actual de los anticoagulantes orales de acción directa en atención primaria de España. Posicionamiento de SEMERGEN en 2023



J. Polo-García<sup>a,1</sup>, V. Pallares-Carratalá<sup>b,\*</sup>, M. Turegano-Yedro<sup>a,1</sup>,  
J.C. Romero-Vigara<sup>c,1</sup>, M.A. Prieto-Díaz<sup>d,1</sup> y S. Cinza-Sanjurjo<sup>e,1</sup>

<sup>a</sup> Medicina Familiar y Comunitaria, Centro de Salud Casar de Cáceres, Casar de Cáceres, Cáceres, España

<sup>b</sup> Medicina Familiar y Comunitaria, Departamento de Medicina, Universidad Jaime I, Castellón, España

<sup>c</sup> Medicina Familiar y Comunitaria, Centro de Salud Alfajarín, Alfajarín, Zaragoza, España

<sup>d</sup> Medicina Familiar y Comunitaria, Centro de Salud Vallobín-La Florida, Oviedo, España

<sup>e</sup> Medicina Familiar y Comunitaria, Centro de Salud Milladoiro, Área de Salud de Santiago de Compostela. Instituto de Investigación en Salud de Santiago de Compostela (IDIS). Centro de Investigación Biomédica en Red-Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), Santiago de Compostela, La Coruña, España

### PALABRAS CLAVE

Antagonistas de la vitamina K;  
Anticoagulantes orales de acción directa;  
Fibrilación auricular

**Resumen** La anticoagulación oral es clave para disminuir el riesgo de ictus en la fibrilación auricular. Aunque clásicamente los antagonistas de la vitamina K (AVK) se han empleado para este fin, han sido ampliamente superados por los anticoagulantes orales de acción directa (ACOD), como lo demuestran las evidencias provenientes de los ensayos clínicos, estudios de vida real y poblacionales. De hecho, todas las guías de práctica clínica recomiendan su uso de manera preferencial sobre los AVK. Sin embargo, en España la prescripción de los ACOD está subordinada a un visado de inspección que recoge las condiciones clínicas definidas en el Informe de Posicionamiento Terapéutico de la Agencia Española del Medicamento, y que todavía impone importantes restricciones a su uso, limitando los beneficios del empleo de los ACOD en los pacientes con fibrilación auricular (FA), y generando además inequidades entre las diferentes comunidades autónomas. De hecho, el empleo de los ACOD en España es muy inferior a los países de nuestro entorno. Esto ha provocado que en otros países ha disminuido la incidencia de ictus isquémico a nivel poblacional, junto con una reducción del coste por paciente con FA, pero en España este descenso ha sido discreto. Por todo ello, y en aras de la sostenibilidad del sistema sanitario, pedimos la eliminación del visado para que los ACOD se puedan prescribir de acuerdo a las recomendaciones realizadas por las guías. Además, también apostamos por el refuerzo de la formación y de las decisiones consensuadas con el paciente, siendo el médico de familia un actor clave en la protección del paciente con FA.

© 2023 Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN). Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [pallares.vic@gmail.com](mailto:pallares.vic@gmail.com) (V. Pallares-Carratalá).

<sup>1</sup> Todos los autores han contribuido de igual forma en este documento, tanto en la concepción y el diseño del posicionamiento, como en la redacción del borrador y la revisión crítica del contenido, así como la aprobación definitiva de la versión que se presenta a publicación.

**KEYWORDS**

Vitamin K  
antagonists;  
Direct oral  
anticoagulants;  
Atrial fibrillation

**Current situation of direct oral anticoagulants in primary care in Spain: Positioning of SEMERGEN in 2023**

**Abstract** Oral anticoagulation is the key to reduce the risk of stroke in atrial fibrillation. Although vitamin K antagonists (VKA) have classically been used for this purpose, they have been largely overcome by direct oral anticoagulants (DOAC), as demonstrated by evidence from clinical trials, real-life and population studies. In fact, all clinical practice guidelines recommend their use preferentially over VKA. However, in Spain the prescription of DOAC is subordinated to an inspection visa that includes the clinical conditions defined in the Therapeutic Positioning Report of the Spanish Medicines Agency, and that still imposes important restrictions on their use, limiting the benefits of using DOACs in patients with atrial fibrillation (AF), and also generating inequalities between the different autonomous communities. In fact, the use of DOAC in Spain is much lower than that observed in neighboring countries. This has made that while in other countries the incidence of ischemic stroke has decreased at the population level, along with a reduction in the cost per patient with AF, in Spain this decrease has been modest. For all these reasons, and for assuring the sustainability of the health care system, we ask for the elimination of the visa so that DOAC can be prescribed according to the recommendations made by the guidelines. In addition, we are also committed to reinforce medical education and decisions made by consensus with the patient, with the primary care physician acquiring a key role in the protection of the patient with AF.

© 2023 Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN). Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

**Justificación**

Desde la aparición de los anticoagulantes de acción directa (ACOD) se han publicado dos documentos SEMERGEN enfocados a ayudar en el correcto empleo de estos fármacos a la luz de las evidencias científicas provenientes de los ensayos clínicos y de los estudios de vida real, así como en el posicionamiento de SEMERGEN acerca de las restricciones sobre su uso en la práctica clínica (visado, diferencias entre comunidades autónomas, barreras a la prescripción por atención primaria)<sup>1,2</sup>. Desde entonces se han publicado nuevas evidencias (estudios de vida real, metaanálisis, estudios poblacionales), así como guías de práctica clínica, que obligan a actualizar dichos documentos, así como el posicionamiento de SEMERGEN, enfatizando aún más la necesidad de suprimir dichas barreras administrativas para que los médicos de familia podamos prescribir los ACOD de acuerdo con los consensos y las recomendaciones internacionales, y nuestros pacientes se puedan beneficiar de una adecuada anticoagulación en condiciones de equidad<sup>3-5</sup>. Sin embargo, es importante destacar que en el momento de redactar este documento los ACOD siguen precisando visado de inspección, aunque se están realizando contactos con el Ministerio para flexibilizar el Informe de Posicionamiento Terapéutico (IPT) de estos fármacos.

Asimismo, es clave en la prescripción de un ACOD la detección del paciente con INR (índice internacional normalizado, por sus siglas en inglés) inestable y un tiempo en rango terapéutico (TRT) fuera de rango, aspecto fundamental para conocer los pacientes que puedan ser candidatos al cambio de antagonistas de la vitamina K (AVK) a ACOD. El IPT del Sistema Nacional de Salud (SNS) de 2016

considera control inadecuado en pacientes en tratamiento con AVK con TRT <65%, calculado por el método de Rosendaal<sup>6</sup>, y/o TRT <60%, calculado mediante el método directo. Las últimas recomendaciones de la guía para el manejo de la FA de la *European Society of Cardiology* (ESC) 2020<sup>3</sup> consideran mal control un TRT <70%, y debe realizarse el cambio a un ACOD, asegurando una correcta adherencia terapéutica (nivel de evidencia IB).

**Importancia de la fibrilación auricular**

La fibrilación auricular (FA) es la arritmia sostenida más frecuente en la práctica clínica. Se estima que la prevalencia global en la población adulta alcanza el 2-4%<sup>3</sup>, si bien esta cifra es mayor conforme aumenta la edad de los pacientes, y también en el ámbito asistencial, frente a la población general. Así, en el estudio VAL-FAAP, que incluyó a pacientes atendidos en atención primaria, el 6% presentaban FA, cifra que aumentó a más del 14% en los mayores de 70 años<sup>7</sup>. En el estudio OFRECE, realizado en población general > 40 años, la prevalencia de FA fue del 4,4%, de los que aproximadamente el 85% presentaban FA no valvular, lo que en cifras actuales representa más de un millón de pacientes<sup>8</sup>. Por otra parte, el paciente con FA tiene numerosas comorbilidades, como hipertensión arterial, diabetes, obesidad, cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca, enfermedad renal crónica o apnea obstructiva del sueño, entre otras, que hacen que sea más frecuente la FA y más complejo su manejo<sup>9</sup>. Además, como consecuencia del envejecimiento de la población, se espera que la prevalencia de FA siga aumentando de manera progresiva en los próximos años, constituyendo una auténtica pandemia<sup>10</sup>.

La FA se asocia con una elevada morbilidad, incluyendo un mayor riesgo de hospitalizaciones, insuficiencia cardíaca, deterioro cognitivo, muerte y empeoramiento de la calidad de vida, pero, sobre todo, con un mayor riesgo de ictus<sup>3,11-14</sup>. De hecho, en los pacientes con FA el riesgo de ictus aumenta hasta en 5 veces<sup>15</sup>. Además, en comparación con los ictus asociados a otras causas, los ictus relacionados con la FA son más graves, tienen un mayor riesgo de muerte, un mayor grado de discapacidad en los supervivientes y un mayor riesgo de recurrencias<sup>16</sup>. Todo esto hace que los costes sanitarios asociados a la FA sean muy elevados<sup>17,18</sup>.

En consecuencia, el manejo del paciente con FA exige una aproximación global, como muy bien señalan las guías de práctica clínica<sup>3</sup>. De hecho, se recomienda la estrategia ABC (A: *Anticoagulation/Avoid stroke* [anticoagulación/evitar ictus]; B: *Better symptom management* [mejorar el manejo de los síntomas]; C: *Cardiovascular and Comorbidity optimization* [optimización cardiovascular y de las comorbilidades]), que permite una aproximación práctica y sencilla de los pacientes con FA<sup>3,19</sup>. Estudios recientes muestran que el seguimiento de esta estrategia permite reducciones significativas en el riesgo de muerte cardiovascular y por cualquier causa, ictus isquémico y hemorragia mayor, si bien el seguimiento de estas recomendaciones es claramente insuficiente<sup>20</sup>. Además, se ha descrito una asociación entre el uso de ACOD y una incidencia reducida de accidente cerebrovascular isquémico relacionado con FA<sup>21</sup>. Es importante destacar que esta atención integral de la FA requiere la cooperación de médicos de atención primaria con todos los profesionales sanitarios implicados en la asistencia de estos pacientes, en donde el médico de atención primaria juega un papel central, incluyendo el cribado y el diagnóstico precoz de la FA, la identificación de inestabilidad hemodinámica, la indicación para el inicio de anticoagulación, la autonomía para el cambio de tratamiento anticoagulante, así como el manejo de las comorbilidades asociadas<sup>3,22</sup>.

## Anticoagulación en el paciente con fibrilación auricular

### Estratificación de riesgo de ictus y de hemorragia

En todo paciente con FA es necesario estratificar el riesgo de desarrollar complicaciones tromboembólicas. Existen numerosos factores que se han asociado con un aumento en el riesgo de ictus, entre los que destacan antecedentes de ictus previo, ataque isquémico transitorio o embolia sistémica, la edad, la hipertensión arterial, la diabetes, la insuficiencia cardíaca y la enfermedad vascular<sup>3</sup>. El género femenino aumenta el riesgo de ictus, sobre todo en los sujetos que ya tienen algún otro factor de riesgo. Aunque estos son los factores más reconocidos, existen otros que también se han asociado con un aumento en el riesgo de ictus y que es importante considerar, incluyendo variables clínicas (enfermedad renal crónica, apnea obstructiva del sueño, miocardiopatía hipertrófica, amiloidosis, cáncer), parámetros de imagen cardíaca (dilatación de la aurícula izquierda, contraste espontáneo o trombo en la aurícula izquierda, velocidad disminuida en la orejuela de la aurícula izquierda), así como la elevación de ciertos marcadores

biológicos (troponinas, péptidos natriuréticos, etc.)<sup>3,23-26</sup>. Aunque previamente se empleaba la escala CHADS<sub>2</sub> (*Congestive heart failure, Hypertension, Age ≥ 75 years, Diabetes, prior Stroke, transient ischemic attack or thromboembolism [doubled]*) [insuficiencia cardíaca, hipertensión, edad ≥ 75 años, antecedentes de ictus, ataque isquémico transitorio o tromboembolismo (doble)] para la estratificación de riesgo de ictus, esta presentaba importantes limitaciones. Por ello, en la actualidad se emplea la escala CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc (*Congestive heart failure, Hypertension, Age ≥ 75 years [doubled], Diabetes mellitus, prior Stroke or TIA or thromboembolism [doubled], Vascular disease [e.g. peripheral artery disease, myocardial infarction, aortic plaque] Age 65-74 years, Sex category [i.e. female sex]*) [insuficiencia cardíaca, hipertensión, edad ≥ 75 años (doble), Diabetes mellitus, antecedentes de ictus, ataque isquémico transitorio o tromboembolismo (doble), enfermedad vascular (p.ej., enfermedad arterial periférica, infarto de miocardio, placa aórtica), edad 65-74 años, sexo femenino]), que es capaz de detectar mejor el riesgo de desarrollar complicaciones tromboembólicas<sup>27</sup>. Sin embargo, es importante considerar los otros factores de riesgo previamente comentados, sobre todo en aquellos sujetos que presentan un riesgo bajo o moderado en la escala CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc<sup>3</sup>. Numerosos factores (incluidos factores genéticos, fármacos, etc.) influyen en la intensidad de la acción anticoagulante. La escala SAME-TT<sub>2</sub>R<sub>2</sub> puede ayudar a identificar a aquellos pacientes con menos posibilidades de lograr un adecuado TRT con el tratamiento con un AVK (puntuación > 2 puntos), beneficiándose antes del tratamiento con ACOD<sup>3</sup>.

Por otra parte, en todo paciente con FA hay que evaluar el riesgo de sangrado, ya que el tratamiento anticoagulante puede incrementar este riesgo. Dentro de estas variables, existen factores de riesgo no modificables (edad > 65 años, hemorragia previa, enfermedad renal crónica, enfermedad hepática grave, cáncer, factores genéticos como polimorfismos del CYP2C9, ictus previo, enfermedad de pequeño vaso), factores potencialmente modificables (fragilidad, riesgo de caídas, anemia, trombocitopenia), factores modificables (hipertensión arterial no controlada, tratamiento concomitante con antiagregantes plaquetarios y antiinflamatorios no esteroideos, ingesta excesiva de alcohol, falta de adherencia a los anticoagulantes orales, mal control de INR) y algunos biomarcadores (GDF-15, cistatina C, troponinas, factor de Von Willebrand)<sup>3</sup>. En cuanto a las escalas de riesgo de hemorragia mayor, se han publicado varias de ellas (HAS-BLED, HEMORR<sub>2</sub>HAGES, ATRIA, ORBIT, ABC), que difieren entre sí en las variables que incluyen para su cálculo<sup>28-32</sup>. Sin embargo, la más empleada es la escala HAS-BLED (*Uncontrolled hypertension, Abnormal renal and/or hepatic function, Stroke, Bleeding history or predisposition, Labile INR, Elderly, Drugs or excessive alcohol drinking*) [hipertensión no controlada, función renal y/o hepática alterada, ictus previo, antecedentes de hemorragia o predisposición, INR lábil, edad avanzada, fármacos o consumo excesivo de alcohol]<sup>3</sup>, ya que es la única que demostró rendimiento predictivo significativo para hemorragia intracraneal y predijo mejor cualquier hemorragia clínicamente relevante<sup>33</sup>.

Las guías de práctica clínica recomiendan la anticoagulación oral crónica para la prevención del ictus en pacientes

**Tabla 1** Limitaciones del tratamiento con antagonistas de la vitamina K y ventajas de los anticoagulantes orales de acción directa

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Respuesta anticoagulante impredecible</li> <li>• Estrecha ventana terapéutica (rango INR 2-3)</li> <li>• Controles periódicos de la coagulación</li> <li>• Ajustes frecuentes de la dosis</li> <li>• Aparición / desaparición lenta de la acción (requerimiento de terapia puente con HBPM)</li> <li>• Numerosas interacciones con alimentos</li> <li>• Numerosas interacciones farmacológicas</li> <li>• Resistencia a la warfarina</li> <li>• Nefropatía por warfarina</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Respuesta anticoagulante predecible</li> <li>• Amplia ventana terapéutica</li> <li>• No necesidad de controles de la coagulación</li> <li>• Ajuste de dosis en función de características clínicas específicas</li> <li>• Aparición / desaparición rápida de la acción (sin necesidad de terapia puente con HBPM)</li> <li>• Sin interacciones con alimentos</li> <li>• Escasas interacciones farmacológicas</li> <li>• No resistencia a la actividad anticoagulante</li> <li>• No deterioro de la función renal</li> </ul> |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

HBPM: heparinas de bajo peso molecular; INR: índice internacional normalizado (por sus siglas en inglés).

Tabla realizada con datos de referencias <sup>37-40,55-58</sup>.

con FA y una puntuación CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VAsC  $\geq 2$  en los varones o  $\geq 3$  en las mujeres (recomendación IA) y que debería considerarse en caso de CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VAsC de 1 punto en los varones o 2 puntos en las mujeres, individualizando la decisión en función del beneficio clínico neto (considerar otros factores de riesgo de ictus), y los valores y las preferencias de los pacientes (recomendación IIaB)<sup>3</sup>. Aunque hay que balancear el riesgo de ictus con el riesgo de hemorragia mayor, lo cierto es que las diferentes escalas de sangrado no contraindican por sí mismas el inicio y el mantenimiento de la anticoagulación, sino que sirven para identificar los factores que aumentan el riesgo de hemorragia, con el fin de tomar todas las medidas que permitan disminuir este riesgo y hacer un seguimiento más estrecho de dichos pacientes<sup>3</sup>. Y es que no se puede poner al mismo nivel el riesgo de ictus con el riesgo de hemorragia mayor, ya que la mortalidad y las secuelas tras un ictus son mucho mayores que tras una hemorragia mayor<sup>34</sup>. De hecho, las únicas contraindicaciones absolutas para la anticoagulación son la hemorragia activa grave (se debe identificar y tratar la causa), la trombocitopenia grave ( $< 50.000$  plaquetas/ml), la anemia grave en estudio, o un evento reciente con riesgo hemorrágico alto (hemorragia intracraneal). Evidentemente, una vez corregida la causa, ya no habrá contraindicación para la anticoagulación<sup>3</sup>.

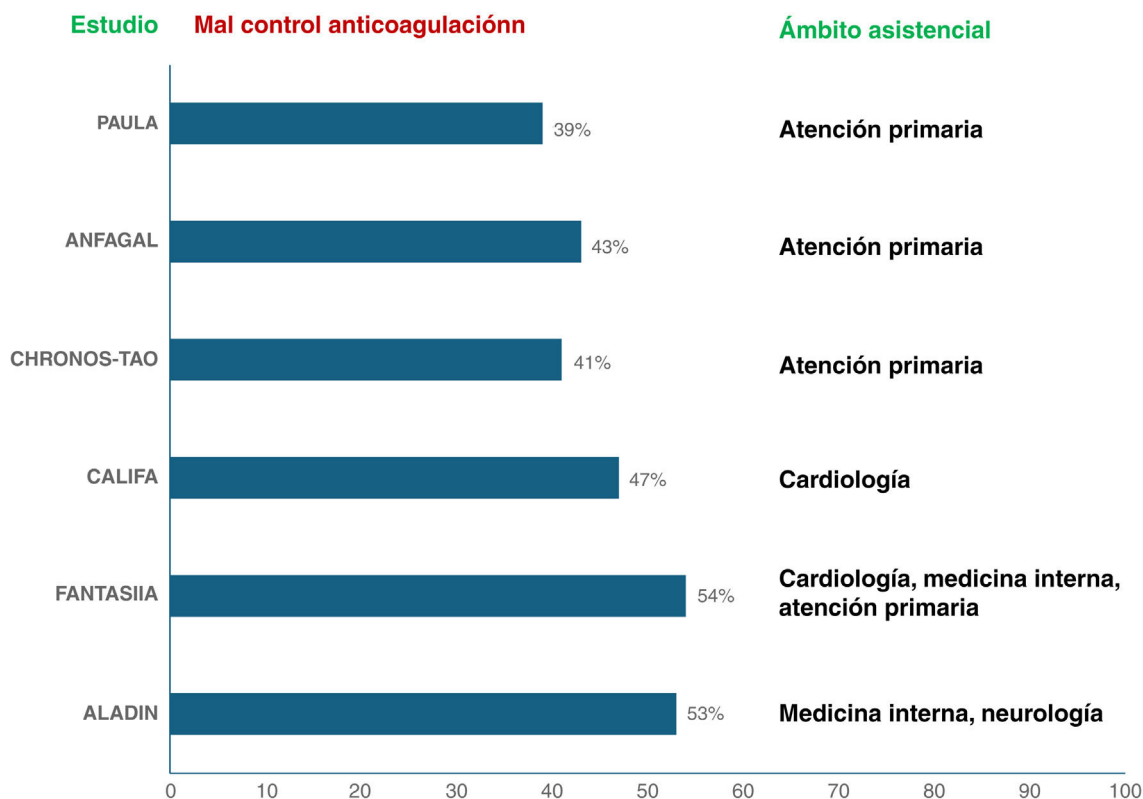
## Antiagregación

La antiagregación no debe emplearse para la prevención del ictus en los pacientes con FA, debido a su limitada eficacia<sup>3</sup>. En el clásico metaanálisis de Hart et al., en comparación con la antiagregación, las dosis ajustadas de warfarina se asociaron con una reducción en el riesgo de ictus del 39%<sup>35</sup>. El estudio AVERROES, que comparó la aspirina frente a apixabán en pacientes con FA de alto riesgo que no eran candidatos a la anticoagulación, se interrumpió precozmente el estudio debido al claro beneficio obtenido con apixabán, con una reducción en el riesgo de ictus o embolia sistémica del 55% (HR: 0,45; IC 95%: 0,32-0,62), junto con una tendencia a una menor mortalidad (HR: 0,79; IC 95%: 0,62-1,02;  $p = 0,07$ ), sin aumentar el riesgo de hemorragia mayor ni sangrados intracraneales<sup>36</sup>.

## Antagonistas de la vitamina K

Clásicamente se han empleado los antagonistas de la vitamina K (AVK) como tratamiento anticoagulante en la prevención de los ictus en los pacientes con FA. De hecho, han demostrado reducir el riesgo de ictus y de muerte en un 64% y un 26%, respectivamente, en comparación con el grupo control, con un riesgo absoluto de sangrados mayores extracraneales  $\leq 0,3\%$  por año<sup>35</sup>. Sin embargo, los AVK tienen numerosas limitaciones (tabla 1), que dificultan obtener un control adecuado de la anticoagulación<sup>37-40</sup>. En España, aproximadamente la mitad de los pacientes con FA tratados con AVK no logran el tiempo en rango terapéutico recomendado, independientemente del ámbito asistencial donde sea atendido el paciente (fig. 1)<sup>41-46</sup>, provocando consecuencias muy graves, como son, además del aumento de controles, el mal control de la anticoagulación, que se asocia con un mayor riesgo de ictus/embolia sistémica, hemorragia mayor y muerte<sup>47</sup>. Por ello, siguiendo las guías de práctica clínica, es preferible el mayor empleo de ACOD frente a AVK dado el mejor balance eficacia-prevención de ictus y seguridad-riesgo de hemorragia, excepto en casos seleccionados, como estenosis mitral reumática moderada-severa, prótesis valvular mecánica y anticoagulante lúpico<sup>3</sup>.

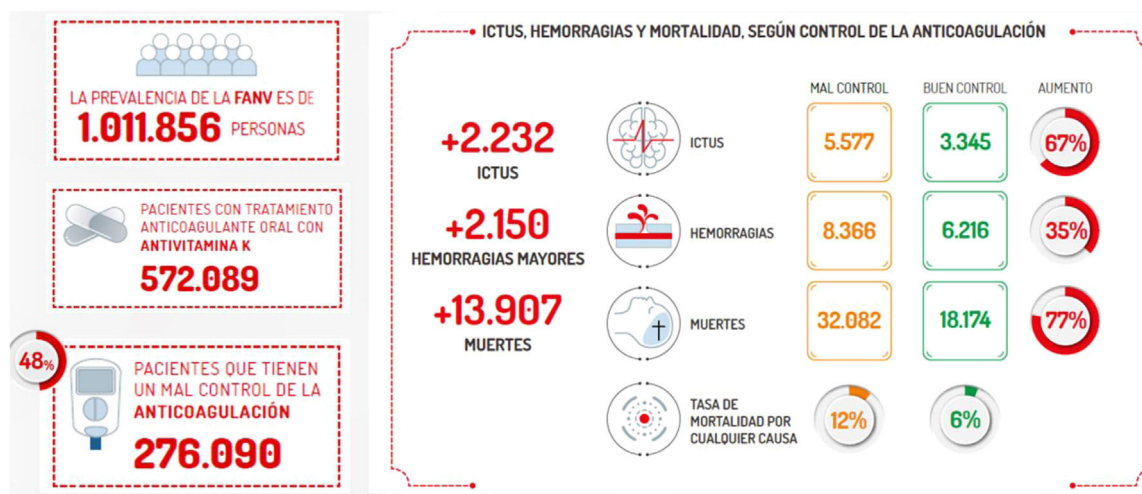
A pesar de que el médico de atención primaria está perfectamente capacitado para realizar el control del INR en la gran mayoría de los pacientes, identificando aquellos con un pobre control y, en consecuencia, tomar las medidas apropiadas (ajuste de dosis, implementación de estrategias de mejora de adherencia terapéutica, cambio a ACOD), lo cierto es que las cifras de mal control siguen siendo inaceptablemente elevadas<sup>41-46</sup>. Más allá de las consecuencias clínicas (fig. 2) y de la mayor necesidad de determinaciones, el mal control de la anticoagulación se asocia a unos costes sanitarios elevadísimos<sup>48,49</sup>. Solo en costes directos sanitarios en España, que incluyen los costes de visitas, medicación y eventos (ictus y hemorragias), el coste anual por cada paciente mal controlado fue de 1.420,11€, frente a 999,27€ del bien controlado, lo que se tradujo en un incremento del coste anual de 96.297.190,85€. A esto habría que añadir los costes sociales atribuibles al mal control de la anticoagulación, que incluirían los años de vida ajustados por calidad perdidos, la pérdida de calidad de vida, las



**Figura 1** Mal control\* de la anticoagulación con antagonistas de la vitamina K en España según la especialidad en la que el paciente es atendido.

Figura realizada con datos de las referencias <sup>41-46</sup>.

\* Tiempo en rango terapéutico < 65% determinado por Rosendaal.



**Figura 2** Consecuencias clínicas del mal control de la anticoagulación en España.

Reproducido con permiso de <https://secardiologia.es/images/secciones/clinica/atlas-mal-control-anticoagulacion-INFOGRAFIA.pdf> [consultado 9 Oct 2023].

pérdidas de productividad laboral, los años vividos con discapacidad y los años de vida perdidos por muerte prematura, lo que supondría un coste adicional de 279,25 € por paciente y de 72.639.354,74 € en España. En definitiva, la carga económica total evitable en España con un buen control de la anticoagulación podría ascender a 168.936.545,60 € al año<sup>48</sup>.

Además, tanto por las dificultades en obtener un INR adecuado y los controles periódicos de la anticoagulación, como por el miedo al sangrado con los anticoagulantes orales, un porcentaje significativo de pacientes no está recibiendo tratamiento anticoagulante y es tratado con antiagregantes o sin tratamiento antitrombótico, lo que sin duda

**Tabla 2** Empleo del tratamiento antitrombótico en pacientes con fibrilación auricular en diferentes registros de práctica clínica

| Estudio (año publicación)        | CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc $\geq 2$ | Tratamiento antitrombótico                                                                                                     |
|----------------------------------|-------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Barrios (2014) <sup>50</sup>     | 85,7%                                           | Sin tratamiento antitrombótico: 13,3%<br>Antiagregación solo: 20,2%<br>Anticoagulación oral: 56,2%<br>Ambos: 10,3%             |
| PINNACLE (2016) <sup>51</sup>    | 88,5%                                           | Sin tratamiento antitrombótico: 23,8%<br>Aspirina solo: 25,9%<br>Aspirina + tienopiridina: 5,5%<br>Anticoagulación oral: 44,9% |
| GARFIELD-AF (2018) <sup>52</sup> | 85,5%                                           | Sin tratamiento antitrombótico: 12,2%<br>Antiagregantes solo: 24,5%<br>Anticoagulación oral: 63,3%                             |
| GLORIA-AF (2018) <sup>53</sup>   | 86,1%                                           | Sin tratamiento antitrombótico: 7,8%<br>Antiagregantes: 11,3%<br>Anticoagulación oral: 79,9%                                   |

CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc (Congestive heart failure, Hypertension, Age  $\geq 75$  years [doubled], Diabetes mellitus, prior Stroke or TIA or thromboembolism [doubled], Vascular disease [e.g. peripheral artery disease, myocardial infarction, aortic plaque] Age 65-74 years, Sex category [i.e. female sex] [insuficiencia cardíaca, hipertensión, edad  $\geq 75$  años (doble), Diabetes mellitus, antecedentes de ictus, ataque isquémico transitorio o tromboembolismo (doble), enfermedad vascular (p.ej., enfermedad arterial periférica, infarto de miocardio, placa aórtica), edad 65-74 años, sexo femenino]); GARFIELD-AF: Global Anticoagulant Registry in the Field-Atrial Fibrillation; GLORIA-AF: Global Registry on Long-Term Oral Antithrombotic Treatment in Patients With atrial Fibrillation; PINNACLE: Practice Innovation and Clinical Excellence (American College of Cardiology National Cardiovascular Data Registry's).

Tabla realizada con datos de referencias <sup>50-53</sup>.

supone aumentar el riesgo de presentar complicaciones tromboembólicas (tabla 2)<sup>50-53</sup>. En el registro GARFIELD-AF, ser diagnosticado en atención primaria y la presencia de enfermedad vascular se asociaron con un mayor riesgo de rechazo de la anticoagulación por parte del paciente, lo que sin duda indica que sigue siendo necesaria una mayor formación específica<sup>54</sup>.

### Anticoagulantes orales de acción directa

Los ACOD tienen una cinética y un efecto anticoagulante predecible, así como una amplia ventana terapéutica, no siendo necesario monitorizar la actividad anticoagulante y pudiendo prescribirse a dosis fijas (ajustando la dosis en función de determinadas características clínicas: edad, función renal, peso, etc., según los casos). Además, por su comienzo y final de acción rápidos, no necesitan de terapia puente con heparinas ante determinados procedimientos (tablas 1 y 3)<sup>3,5,55-58</sup>. En la actualidad existen cuatro ACOD comercializados (dabigatrán, rivaroxabán, apixabán y edoxabán) cuya aprobación fue obtenida tras la publicación de los ensayos clínicos fase III RE-LY, ROCKET-AF, ARISTOTLE y ENGAGE AF-TIMI 48, respectivamente<sup>59-62</sup>. Aunque los cuatro estudios incluyeron a pacientes con FA con alto riesgo de eventos tromboembólicos y el grupo comparador fue la warfarina, existen diferencias relevantes en los criterios de inclusión/exclusión entre los distintos estudios, lo que hace que no se puedan realizar comparaciones directas entre los estudios. En cualquier caso, en cada uno de los estudios el balance riesgo-beneficio (eficacia/seguridad) fue favorable a los ACOD (tabla 3)<sup>59-62</sup>. Un metaanálisis que incluyó a los cuatro ensayos clínicos, con un total de 71.683 pacientes analizados, mostró que en comparación con la warfarina, los ACOD reducen el riesgo de ictus y de embolia sistémica

en un 19%, el riesgo de hemorragia mayor en un 14%, el de hemorragia intracraneal en un 52% y el de muerte por cualquier causa en un 10%, si bien aumentaron las hemorragias gastrointestinales (tabla 3)<sup>63</sup>. En definitiva, lo que nos dicen los ensayos clínicos de una manera rotunda es que el cociente riesgo-beneficio claramente favorece a los ACOD en comparación con la warfarina<sup>63</sup>.

Ahora bien, aunque la información proveniente de los ensayos clínicos es muy importante, dado que tienen unos criterios de inclusión y exclusión estrictos y un seguimiento más estrecho del habitual, es importante conocer si estos resultados se pueden extender al resto de la población con FA. En este sentido, los estudios de práctica clínica diaria son muy relevantes para confirmar el comportamiento de los ACOD en los pacientes de vida real con FA<sup>64</sup>.

Se han publicado diferentes registros internacionales que han analizado el empleo de los diferentes ACOD en la práctica clínica. En un análisis del estudio GLORIA-AF en el que se analizaron los eventos a 2 años (seguimiento medio  $18 \pm 9$  meses) de 4.873 pacientes tratados con dabigatrán, la incidencia de ictus, de hemorragia mayor y de infarto de miocardio fue de 0,65, de 0,97 y de 0,50 por 100 pacientes año, respectivamente<sup>65</sup>. En un reciente metaanálisis de 34 estudios de vida real, con 1.600.722 participantes (1.154.283 tratados con AVK y 446.439 con dabigatrán), en comparación con los AVK, dabigatrán 150 mg redujo el riesgo de ictus isquémico en un 14% (HR: 0,86; IC 95%: 0,74-0,98). Globalmente, dabigatrán redujo el riesgo de muerte por cualquier causa en comparación con los AVK en un 24% (HR: 0,76; IC 95%: 0,69-0,84), y el riesgo de hemorragias mayores en un 23% (HR: 0,77; IC 95%: 0,70-0,83), así como el de hemorragia intracraneal y hemorragia mortal, con un ligero aumento en el riesgo de hemorragia gastrointestinal<sup>66</sup>. XANTUS fue el primer registro prospectivo internacional que

**Tabla 3** Resultados principales de los ensayos clínicos RE-LY, ROCKET-AF, ARISTOTLE, ENGAGE AF TIMI 48 y metaanálisis conjunto

|                               | RE-LY                                                                            | ROCKET-AF                                     | ARISTOTLE                                      | ENGAGE AF-TIMI 48                                                 |
|-------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|
| <i>Diseño</i>                 | Aleatorización, sin enmascaramiento (enmascaramiento dosis dabigatrán)           | Aleatorización, doble enmascaramiento         | Aleatorización, doble enmascaramiento          | Aleatorización, doble enmascaramiento                             |
| <i>Comparación</i>            | D150 mg bid vs D110 mg bid vs warfarina                                          | Rivaroxabán 20 mg (ajuste 15 mg) vs warfarina | Apixabán 5 mg bid (ajuste 2,5 mg) vs warfarina | E60 mg od (ajuste 30 mg) vs E30 mg od (ajuste 15 mg) vs warfarina |
| <i>Seguimiento (años)</i>     | 2                                                                                | 1,9                                           | 1,8                                            | 2,8                                                               |
| <i>Pacientes (n)</i>          | 18.113                                                                           | 14.264                                        | 18.201                                         | 21.105                                                            |
| <i>Edad ≥ 75 años</i>         | 40%                                                                              | 44%                                           | 31%                                            | 40%                                                               |
| <i>Ictus/AIT previos</i>      | 20%                                                                              | 54,9%                                         | 19%                                            | 28%                                                               |
| <i>CHADS2</i>                 | 2,1                                                                              | 3,5                                           | 2,1                                            | 2,8                                                               |
| <i>Resultados principales</i> |                                                                                  |                                               |                                                |                                                                   |
| Ictus o embolia sistémica     | D150 vs W: RR: 0,66; IC 95%: 0,53-0,82<br>D110 vs W: RR: 0,91; IC 95%: 0,74-1,11 | HR: 0,88; IC 95%: 0,75-1,03                   | HR: 0,79; IC 95%: 0,66-0,95                    | E60 vs W: HR: 0,87; IC 95%: 0,73-1,04                             |
| Hemorragia mayor              | D150 vs W: RR: 0,93; IC 95%: 0,81-1,07<br>D110 vs W: RR: 0,80; IC 95%: 0,69-0,93 | HR: 1,04; IC 95%: 0,90-1,20                   | HR: 0,69; IC 95%: 0,60-0,80                    | E60 vs W: HR: 0,80; IC 95%: 0,71-0,91                             |
| Hemorragia intracraneal       | D150 vs W: RR: 0,40; IC 95%: 0,27-0,60<br>D110 vs W: RR: 0,31; IC 95%: 0,20-0,47 | HR: 0,67; IC 95%: 0,47-0,93                   | HR: 0,42; IC 95%: 0,30-0,58                    | E60 vs W: HR: 0,47; IC 95%: 0,34-0,63                             |
| Muerte por cualquier causa    | D150 vs W: RR: 0,88; IC 95%: 0,77-1,00<br>D110 vs W: RR: 0,91; IC 95%: 0,80-1,03 | HR: 0,85; IC 95%: 0,70-1,02                   | HR: 0,89; IC 95%: 0,80-0,99                    | E60 vs W: HR: 0,92; IC 95%: 0,83-1,01                             |

Tabla 3 (continuación)

|                                            | RE-LY                                                                                                                                                                                                                                                          | ROCKET-AF                                                                                                                                                                   | ARISTOTLE                                                                                                                                                                                                                                         | ENGAGE AF-TIMI 48                                                                                                                                                                                                                                     |
|--------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Ajuste de dosis según ficha técnica        | Dosis recomendada: 150 mg bid.<br>Dosis 110 mg bid: $\geq 80$ años o tratamiento con verapamilo, y considerar si riesgo incrementado de hemorragia (p.ej., paciente 75-80 años, aclaramiento de creatinina 30-50 ml/min, gastritis/esofagitis, otros factores) | Dosis recomendada: 20 mg od.<br>Dosis ajustada (15 mg mg od): aclaramiento de creatinina 15-49 ml/min                                                                       | Dosis recomendada: 5 mg bid<br>Dosis ajustada (2,5 mg bid): al menos dos de las siguientes características: edad $\geq 80$ años, peso corporal $\leq 60$ kg, o creatinina sérica $\geq 1,5$ mg/dl, o bien aclaramiento de creatinina 15-29 ml/min | Dosis recomendada: 60 mg od.<br>Dosis ajustada (30 mg od): aclaramiento de creatinina 15-50 ml/min, peso corporal $\leq 60$ kg, o tratamiento concomitante con inhibidores potentes de la P-gp (ciclosporina, dronedarona, eritromicina, ketoconazol) |
| Metaanálisis<br>Diseño                     | Metaanálisis de ensayos clínicos aleatorizados fase 3 de pacientes con FA en el que se compararon ACOD vs warfarina, en concreto RE-LY, ROCKET AF, ARISTOTLE y ENGAGE AF-TIMI, con un total de 71 683 pacientes                                                |                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Resultados principales (ACOD vs warfarina) | Ictus o embolia sistémica: RR: 0,81; IC 95%: 0,73-0,91; $p < 0,0001$ --> $\downarrow 19\%$                                                                                                                                                                     | Hemorragia mayor: RR: 0,86; IC 95%: 0,73-1.00; $p = 0,06$ --> $\downarrow 14\%$<br>Hemorragia gastrointestinal: RR: 1,25; IC 95%: 1,01-1.55; $p = 0,04$ --> $\uparrow 25\%$ | Hemorragia intracraneal: RR: 0,48; IC 95%: 0,39-0,59; $p < 0,0001$ --> $\downarrow 52\%$                                                                                                                                                          | Muerte por cualquier causa: RR: 0,90; IC 95%: 0,85-0,95; $p = 0,0003$ --> $\downarrow 10\%$                                                                                                                                                           |

ACOD: anticoagulantes orales de acción directa; AIT: ataque isquémico transitorio; ARISTOTLE Trial: *Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation*; bid: dos veces al día; CHADS2: *Congestive heart failure, Hypertension, Age  $\geq 75$  years, Diabetes, prior Stroke, transient ischemic attack or thromboembolism [doubled]* [insuficiencia cardíaca, hipertensión, edad  $\geq 75$  años, antecedentes de ictus, ataque isquémico transitorio o tromboembolismo (doble)]; D110: dabigatrán 110 mg; D150: dabigatrán 150 mg; E30: edoxabán 30 mg; E60: edoxabán 60 mg; ENGAGE AF-TIMI 48 Trial: *The Effective Anticoagulation with Factor Xa Next Generation in Atrial Fibrillation-Thrombolysis in Myocardial Infarction 48*; FA: fibrilación auricular; HR: *hazard ratio*; IC: intervalo de confianza; od: una vez al día; P-gp: glucoproteína P; RE-LY Trial: *Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy*; ROCKET-AF Trial: *Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation*; RR: riesgo relativo; W: warfarina.

Tabla realizada con datos de las referencias <sup>55-63</sup>.

**Tabla 4** Estudios de vida real con los ACOD en pacientes con FA en España

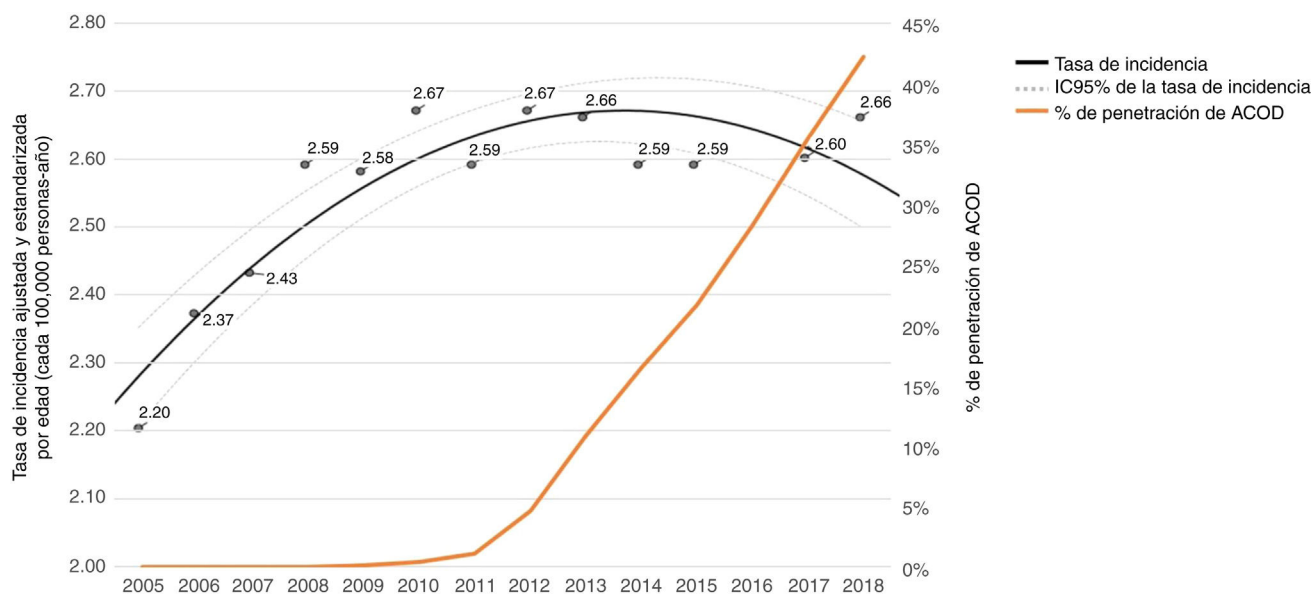
| Estudio (año publicación)                  | Comentario                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|--------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Rodilla (2023) <sup>70</sup>               | Estudio observacional, prospectivo y longitudinal en una cohorte de pacientes atendidos en un hospital regional español (Hospital Universitario de Sagunto, Valencia) con un plan de seguimiento de 3 años para pacientes que iniciaron el tratamiento con dabigatrán, rivaroxabán o apixabán entre enero de 2012 y diciembre de 2016. Se confirma el buen perfil de seguridad y de efectividad de los ACOD. El ACOD al que se cambió con más frecuencia fue apixabán. Los motivos más frecuentes de cambio fueron toxicidad, hemorragia y deterioro renal                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Moret (2023) <sup>71</sup>                 | Estudio observacional, prospectivo, actualmente en marcha, de un solo centro (unidad de trombosis y hemostasia del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona), de pacientes en tratamiento con ACOD. Se han incluido 1.259 pacientes. Tras una mediana de seguimiento de 13,7 meses, la tasa de eventos mayores trombóticos, hemorragias mayores y muerte fue 1,28%, 3,65% y 6,11% pacientes-año, respectivamente                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Giner-Soriano (2023) <sup>72</sup>         | Estudio de cohortes que incluyó a pacientes con FA no valvular que iniciaron anticoagulación oral en 2011-2020. Los datos proceden del SIDIAP (Sistema de Información para la Investigación en Atención Primaria) en Cataluña. En total 123.250 personas iniciaron anticoagulación oral, 46,9% mujeres y 53,1% hombres. Las mujeres tenían mayor riesgo de sufrir un accidente cerebrovascular que los hombres al inicio del estudio, recibían dosis insuficientes de ACOD con mayor frecuencia y suspendían el ACOD con menos frecuencia que los hombres. La adherencia fue en general alta, solo con niveles más altos en las mujeres para rivaroxabán. La persistencia durante el primer año de tratamiento también fue elevada en general, siendo significativamente más persistente en mujeres que en hombres en el caso de dabigatrán y edoxabán |
| Sanmartín (2022) <sup>73</sup>             | Estudio observacional y postautorización de 1.433 pacientes con FA tratados con rivaroxabán durante al menos 6 meses. Las tasas anuales de eventos (seguimiento de 2,5 años) fueron del 1,07% para MACE, del 0,66% para eventos tromboembólicos y del 1,04% para hemorragias mayores, indicando que en la práctica clínica los pacientes con FA anticoagulados con rivaroxabán presentan un riesgo bajo de eventos                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Navarro-Almenzar (2021) <sup>74</sup>      | Estudio retrospectivo multicéntrico (Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, Hospital Vega Baja y Hospital Comarcal Noroeste) que incluyó a pacientes diagnosticados de FA en tratamiento con ACOD desde enero de 2013 a diciembre de 2016. El seguimiento medio fue de 1,7 años. De los 2.492 pacientes incluidos en el estudio, 135 tenían obesidad mórbida. No hubo diferencias en cuanto a mortalidad (5,2 vs 6/100 pacientes-año, $p=0,662$ ), ictus isquémico (0,8 vs 1,9/100 pacientes-año, $p=0,261$ ) y tasas de hemorragia mayor (3 vs 3,1/100 pacientes-año, $p=0,983$ ) entre la población con obesidad mórbida y población general                                                                                                                                                                                                  |
| Dalmau Llorca (2021) <sup>75</sup>         | Estudio transversal con datos del mundo real de pacientes atendidos en atención primaria en Cataluña, con datos provenientes de la base de datos SIDIAP, abarcando 287 centros de atención primaria en 2018. Se identificaron 60.978 pacientes tratados con anticoagulantes por FA no valvular: el 68% tomaban AVK y el 32% ACOD. Las mujeres tuvieron mayores probabilidades de tratamiento con ACOD, mientras que las tasas más bajas de prescripción de ACOD ocurrieron en centros de atención primaria ubicados en centros urbanos deprimidos y zonas rurales                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Charlton (2021) <sup>76</sup>              | Estudio observacional retrospectivo que incluyó a 12.257 pacientes con FA no valvular provenientes de la base de datos de atención primaria en Cataluña SIDIAP, a quienes se les había recetado recientemente un ACOD entre enero de 2009 y diciembre de 2015. Del total de pacientes, 1.276 (10,4%) eran no adherentes primarios. La falta de adherencia primaria fue del 12,8% para apixabán, del 8,6% para dabigatrán y del 10,8% para rivaroxabán                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| De la Torre Hernandez (2021) <sup>77</sup> | Registro retrospectivo en 20 centros que incluyó pacientes mayores de 75 años con FA tratados mediante revascularización con stents farmacoactivos. Se incluyeron un total de 1.249 pacientes (81,7% con triple terapia antitrombótica, 18,3% con doble terapia antitrombótica). La triple terapia se basó en ACOD en el 48,4% y se mantuvo solo durante 1 mes en el 52,2%, mientras que la doble terapia incluyó ACOD en el 70,6%. La triple terapia se asoció significativamente con más sangrado (10,2% vs. 6,1%, $p=0,04$ ) pero menos MACCE (8,7% vs. 13,6%, $p=0,02$ ) que la doble terapia antitrombótica, y el uso de ACOD se asoció significativamente con menos sangrado (8% vs. 11,1%, $p=0,03$ ) y MACCE similares (9,8% vs. 9,4%, $p=0,8$ )                                                                                               |

**Tabla 4** (continuación)

| Estudio (año publicación)               | Comentario                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|-----------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Gabilondo (2021) <sup>78</sup>          | Estudio transversal que incluyó 333 pacientes, de los que 126 tomaban ACOD y 207 AVK. El tratamiento con ACOD se asoció con menos ansiedad y depresión                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Domínguez-Erquicia (2021) <sup>79</sup> | Registro multicéntrico (3 áreas sanitarias de España) de pacientes nonagenarios con FA no valvular anticoagulados con AVK o ACOD entre 2013 y 2017. La incidencia de sangrados mayores fue de 5 por 100 personas-año, sin diferencias según el tipo de anticoagulante                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Giner-Soriano (2020) <sup>80</sup>      | Estudio de cohortes de base poblacional (SIDIAP), de pacientes que iniciaban tratamiento anticoagulante entre agosto del 2013 y diciembre del 2014. Un total de 51.690 pacientes con FA no valvular iniciaron tratamiento anticoagulante (91,3% eran <i>naïve</i> y 62,7% iniciaron acenocumarol). La persistencia a ACOD fue mayor en no <i>naïve</i> que en <i>naïve</i> , mientras que la adherencia fue similar. Entre los <i>naïve</i> , los pacientes que iniciaban rivaroxabán (80,1%) mostraron mayor adherencia, mientras que los que iniciaban dabigatrán fueron menos adherentes (47,8%)                                 |
| Rodríguez-Pardo (2020) <sup>81</sup>    | Estudio observacional retrospectivo de 462 pacientes con ictus cardioembólico, 151 (59%) de ellos estaban bajo tratamiento anticoagulante al ingreso (127 AVK, 24 ACOD). De los que tomaban AVK, el 69% tenían una anticoagulación inadecuada. Los pacientes que recibieron ACOD tuvieron una menor mortalidad a los 3 meses (8% frente a 33%, $p=0,033$ ) y mayores tasas de recanalización exitosa después de la trombectomía (100% frente a 25%, $p=0,033$ ) en comparación con una anticoagulación adecuada con AVK                                                                                                             |
| Raposeiras-Roubín (2020) <sup>82</sup>  | Estudio multicéntrico retrospectivo de 1.750 pacientes nonagenarios con FA entre enero de 2013 y diciembre 2018 provenientes de tres áreas sanitarias de España. El tratamiento con ACOD se asoció con una reducción de la mortalidad y de los eventos embólicos frente a los pacientes no anticoagulados, reducción que no se observó con los AVK. Aunque los ACOD y los AVK aumentaron el riesgo de hemorragia, solo los AVK aumentaron las tasas de hemorragia intracraneal                                                                                                                                                      |
| Anguita-Sánchez (2020) <sup>83</sup>    | El estudio FANTASIA incluyó consecutivamente a 2.178 pacientes ambulatorios con FA no valvular anticoagulados con ACOD (24,5%) o AVK (75,5%) desde junio de 2013 hasta octubre de 2014. Se compararon las tasas de eventos según el anticoagulante administrado. Tras una mediana de seguimiento de 32,4 meses, los pacientes con ACOD tuvieron tasas más bajas de ictus, hemorragias mayores, muerte cardiovascular y muerte por cualquier causa                                                                                                                                                                                   |
| Navarro-Almenzar (2019) <sup>84</sup>   | Estudio retrospectivo de 2.494 pacientes con FA que comenzaron tratamiento con ACOD entre enero de 2013 y diciembre de 2016 en tres hospitales de España. El seguimiento medio fue de 1,6 años. El ACOD más prescrito fue rivaroxabán (41,1%). Las tasas de accidente cerebrovascular/sangrado mayor/sangrado intracraneal fueron de 1,8/3,0/0,3 eventos por 100 pacientes-año, respectivamente, sin diferencias entre los ACOD                                                                                                                                                                                                     |
| Zapata-Wainberg (2019) <sup>85</sup>    | Estudio observacional, multicéntrico, de 1.240 pacientes con enfermedad cerebrovascular anticoagulados que mostró que en comparación con los que tomaban AVK, los que recibían ACOD presentaban menor transformación hemorrágica y una menor estancia hospitalaria                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Cerdá (2019) <sup>86</sup>              | Estudio observacional y prospectivo en el que se incluyeron 1.443 pacientes con FA que iniciaban tratamiento con ACOD en el servicio de Hematología del Hospital Vall d'Hebron, Barcelona. El 46,0% tomaban rivaroxabán, el 24,4% dabigatrán, el 22,5% apixabán y el 7,1% edoxabán. Las tasas de ictus, hemorragia mayor y hemorragia intracraneal fueron 0,7, 1,3 y 0,2 eventos por 100 pacientes-año, respectivamente                                                                                                                                                                                                             |
| De la Figuera (2018) <sup>87</sup>      | Estudio observacional, transversal y multicéntrico realizado en las comunidades autónomas en las que el médico de atención primaria podía prescribir ACOD directamente ( $n=9$ ). Se incluyeron 790 pacientes con riesgo de ictus o embolia sistémica que estuviesen en tratamiento crónico con anticoagulantes, que hubiesen modificado su pauta terapéutica y que actualmente estuviesen en tratamiento con un ACOD $\geq 3$ meses. El ACOD más frecuentemente prescrito fue rivaroxabán (57,8%), seguido de dabigatrán (23,7%) y apixabán (18,5%). La satisfacción con el tratamiento con ACOD y el cumplimiento fueron elevados |

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

Tabla realizada a partir de las referencias <sup>70-87</sup>.



**Figura 3** Tendencia en la tasa de incidencia de ictus isquémicos relacionados con FA en la población general entre 2005 y 2018 y porcentaje de penetración de los ACOD a partir de 2010 en España.

ACOD: anticoagulantes orales de acción directa; FA: fibrilación auricular; IC 95%: intervalo de confianza del 95%.

Figura reproducida con permiso de Díaz-Guzmán et al.<sup>21</sup>.

analizó el empleo de rivaroxabán en pacientes con FA no valvular en la práctica clínica. Se incluyeron 6.784 pacientes de 311 centros en Europa, Israel y Canadá. Tras una media de seguimiento de 329 días, la incidencia de hemorragia mayor, de muerte y de ictus fue de 2,1, de 1,9, y de 0,7 eventos por 100 pacientes-año, respectivamente<sup>67</sup>. En un análisis retrospectivo de bases de datos de Estados Unidos (MarketScan, PharMetrics, Optum, and Humana) de pacientes que iniciaron tratamiento con apixabán (38.470 pacientes) o warfarina (38.470 pacientes) entre 2013 y 2015, el tratamiento con apixabán se asoció con un menor riesgo de ictus o de embolia sistémica (HR: 0,67; IC95%: 0,59-0,76) y de hemorragias mayores (HR: 0,60; IC 95%: 0,54-0,65)<sup>68</sup>. ETNA-AF-Europe es un registro internacional de pacientes en tratamiento con edoxabán en la práctica clínica, y 13.092 pacientes completaron el primer año de seguimiento. Las tasas anuales de ictus o de embolia sistémica en estos pacientes fueron 0,82%/año, de hemorragia mayor 1,05%/año, de hemorragia intracraneal 0,24%/año, de muerte cardiovascular 1,64%/año y de muerte por cualquier causa 3,50%/año<sup>69</sup>. En resumen, los registros internacionales confirman la efectividad y la seguridad de los ACOD en la práctica clínica, indicando que el beneficio de los ACOD frente a los AVK mostrado en los ensayos clínicos pivotaes se puede extender a los pacientes de vida real. En España también se han realizado estudios específicos con los diferentes ACOD, confirmando la efectividad y la seguridad de los ACOD en nuestro país, y se ha observado una asociación entre la penetración de los ACOD y una menor incidencia de ictus cardioembólicos, llevando esta mayor penetración de los ACOD a un mayor beneficio clínico para los pacientes con FA en España<sup>21</sup>. En la [tabla 4](#) se muestran algunos ejemplos<sup>70-87</sup>. Finalmente, también se han publicado registros y meta-análisis que han comparado la eficacia y la seguridad de los ACOD, que si bien han mostrado resultados dispares entre los distintos

ACOD cuando se comparaban entre sí, probablemente en relación con diferencias en la metodología, en las poblaciones incluidas, etc., todos ellos han mostrado superioridad de los ACOD frente a los AVK en el balance riesgo-beneficio<sup>88-94</sup>. Finalmente, los estudios poblacionales también aportan una información muy relevante acerca de cómo ha impactado el patrón de prescripción del tratamiento anticoagulante en la incidencia de ictus isquémico. En Alemania, en 601.261 pacientes con FA entre los años 2011 y 2016, la prescripción de la anticoagulación oral se incrementó del 42 al 61% (sobre todo por los ACOD) y la incidencia de ictus disminuyó en un 24%, principalmente debido a menos ictus isquémicos, sin un incremento en la incidencia de hemorragias mayores<sup>95</sup>. En Inglaterra, en la década 2006-2016 la prevalencia de FA diagnosticada pasó del 1,29 al 1,71%, la prescripción de la anticoagulación en pacientes con CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC  $\geq 2$  se incrementó del 48,0 al 78,6%, sobre todo en la segunda parte de la década, mientras que entre 2011 y 2016 hubo un descenso de las hospitalizaciones por ictus asociados con la FA<sup>96</sup>. En Estocolmo, Suecia, entre 2012 y 2017 hubo un incremento de los pacientes con FA diagnosticada, de los tratamientos con anticoagulantes orales (del 51,6 al 73,8%), sobre todo de los ACOD (del 0,4 al 34,4%), junto con un descenso en la incidencia de ictus (del 2,01 al 1,17%), sin que aumentaran las hemorragias mayores<sup>97</sup>. En Italia, entre 2012 y 2015 el número de casos de FA aumentó (de 4,0 a 4,4/1.000 habitantes), así como el empleo de anticoagulantes orales (del 56,7% al 64,4%), fundamentalmente por un incremento de los ACOD (de <1% al 27,7%), junto con un descenso en la prescripción de AVK (del 55,9% al 36,7%) y antiagregantes plaquetarios (del 42,6% al 28,1%). Además, disminuyeron las hospitalizaciones por ictus isquémico (de 21,3 a 14,7/1.000 pacientes con FA), junto con los ingresos por ictus hemorrágicos (del 6,5 al 4,1‰). Es importante destacar que lejos de aumentar el coste por el mayor uso de ACOD, lo cierto es

que durante este periodo hubo un descenso del coste por paciente con FA por año de 5.927 a 5.239 euros<sup>98</sup>. Y es que numerosos estudios han demostrado que en comparación con los AVK, el empleo de ACOD es coste-efectivo teniendo en cuenta los sistemas sanitarios de diferentes países, incluyendo el nuestro<sup>99-103</sup>. En España, la tasa de incidencia ajustada del ictus cardioembólico aumentó desde 2005 hasta 2012 (de 2,20 a 2,67/100.000 personas/año), manteniéndose constante o incluso disminuyendo ligeramente en 2018 (2,66/100.000 personas/año). La introducción de los ACOD en España comenzó en 2012, aumentando progresivamente, hasta una tasa de penetración ligeramente superior al 40% en 2018. El modelo de regresión de Poisson mostró una asociación significativa entre la penetración de los ACOD y la tasa de ictus cardioembólicos, sobre todo en los > 65 años (fig. 3)<sup>21</sup>. En definitiva, los estudios poblacionales ponen de manifiesto que la mayor anticoagulación de los pacientes con FA observada en los últimos años, sobre todo a expensas de los ACOD, se ha asociado con una reducción de los ictus isquémicos, y un descenso del coste por paciente con FA.

### Situación actual del tratamiento antitrombótico en España

A pesar de los beneficios bien conocidos de la anticoagulación, la situación sigue siendo francamente mejorable. Así, tanto por el miedo al sangrado, como por las limitaciones de los AVK, aproximadamente el 20-30% de los pacientes con FA de alto riesgo reciben tratamiento antiagregante o directamente no reciben ningún tratamiento antitrombótico (tabla 2)<sup>50-53</sup>. De hecho, el estudio ESCONDIDAFA mostró que dos de los motivos más importantes para no emplear la anticoagulación en pacientes con FA eran el rechazo del paciente a la monitorización de la anticoagulación con AVK y el elevado riesgo hemorrágico, ambas circunstancias ampliamente superadas por el empleo de los ACOD<sup>104</sup>.

En cuanto al tratamiento anticoagulante, si se analiza la cuota de mercado de los ACOD frente a los AVK, en noviembre de 2018 era del 40% (frente al 66-83% de los países de nuestro entorno), cifra que ha ascendido al 60,2% en noviembre de 2022 (frente al 78-92% de los países de nuestro entorno) (tabla 5, fuente IQVIA). En consecuencia, considerando el mejor perfil de eficacia y de seguridad de los ACOD frente a warfarina<sup>63</sup>, y que aproximadamente la mitad de los pacientes tratados con AVK tienen un mal control de INR, con las nefastas consecuencias para el paciente que ello conlleva (fig. 1)<sup>41-47</sup>, parece claro que los ACOD están siendo infrautilizados en España. De hecho, en términos absolutos, si se compara con otros países europeos, en España actualmente se emplean los ACOD un 20-30% menos. Esto es muy relevante, ya que se ha estimado que si las tasas de empleo de ACOD en España fuesen similares a las del resto de países europeos, se podrían prevenir alrededor de uno de cada 4 ictus y una de cada 8 hemorragias asociadas con la FA, lo que supondría, además del evidente beneficio clínico, un ahorro total de 79,2 millones de euros en costes sanitarios<sup>105</sup>. Además, existen diferencias relevantes entre las distintas comunidades autónomas en cuanto al grado de penetración de los ACOD, lo que aumenta la inequidad del sistema (fig. 4, datos IQVIA).

Esto ocurre en gran medida por las restricciones que imponen, primero el IPT del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad (tabla 6)<sup>106</sup>, y segundo el visado de las diferentes comunidades autónomas, que además generan diferencias y desigualdades entre las distintas regiones, lo que afecta directamente a uno de los principios básicos del Sistema Nacional de Salud, como es la equidad. Por otra parte, durante bastante tiempo los médicos de atención primaria no podían prescribir directamente los ACOD, a pesar de que estuviesen perfectamente capacitados para el inicio y el seguimiento del paciente anticoagulado, más aún cuando el tratamiento con AVK y heparinas de bajo peso molecular se realiza preferencialmente en este ámbito asistencial, lo que suponía una limitación añadida al empleo de ACOD en España<sup>107,108</sup>.

Tanto el IPT del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad como los visados van totalmente en contra de lo que recomiendan los estándares más razonables de calidad asistencial. De hecho, las guías de práctica clínica de la ESC recomiendan de manera preferencial el empleo de ACOD frente a AVK en los pacientes con FA no valvular, debido a su superioridad en términos clínicos<sup>3</sup>, hecho que se ha confirmado claramente en los múltiples estudios de práctica clínica, incluyendo los estudios realizados en España<sup>21,70-87</sup>. En este sentido, todas las sociedades científicas que tienen relación con el manejo del paciente con FA se han posicionado claramente y sin fisuras a favor de la mayor prescripción de los ACOD, en consonancia con las guías de práctica clínica, pidiendo la retirada de las restricciones sobre el empleo de los ACOD, o al menos sugiriendo cambios relevantes en las mismas, peticiones que en su mayor parte no han sido tenidas en cuenta, y eso que la última actualización del IPT data del año 2016, estando completamente desfasado<sup>2,106,109-111</sup>. Y es que no hay que olvidar que los ACOD disminuyen los ictus y las hemorragias en comparación con los AVK. Por tanto, mantener dichas restricciones se va a asociar con un mayor riesgo de complicaciones que no se hubieran producido si el tratamiento anticoagulante se prescribiese de acuerdo con las guías de práctica clínica y estándares de calidad reconocidos internacionalmente.

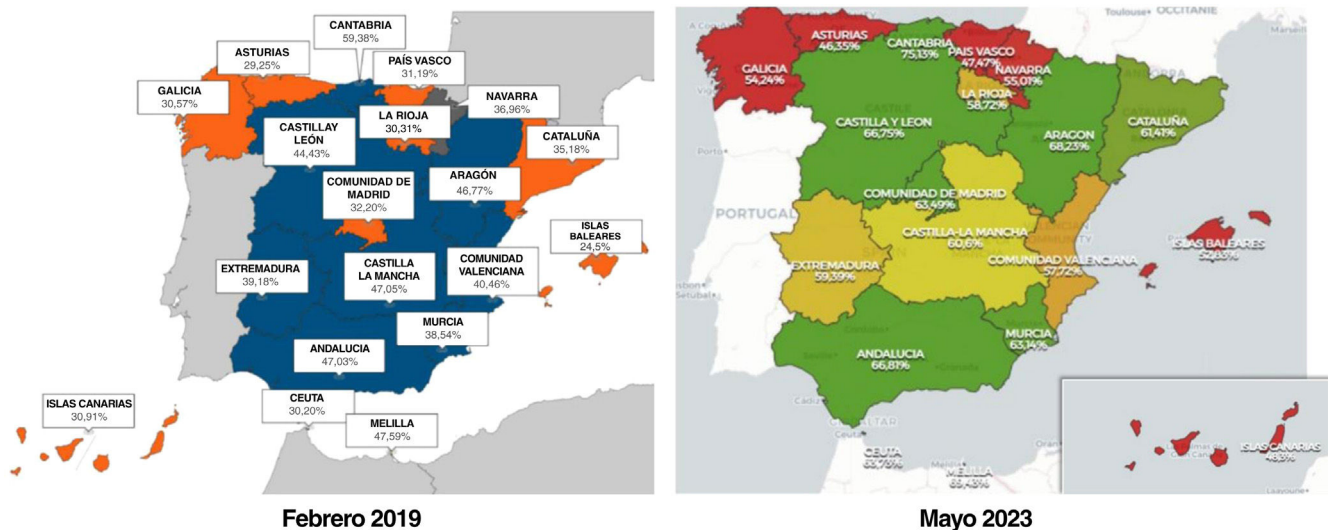
### Prescripción de anticoagulantes orales de acción directa en la práctica clínica por el médico de familia. Posicionamiento de SEMERGEN

- Las evidencias científicas actuales provenientes de los ensayos clínicos pivotaes, con cerca de 72.000 pacientes incluidos, estudios de vida real realizados en millones de personas en todo el mundo, incluyendo una amplia muestra en España, ponen de manifiesto que, salvo en aquellos casos en los que son preferibles los AVK (estenosis mitral reumática moderada-severa, prótesis valvular mecánica y anticoagulante lúpico), existe una superioridad clara de los ACOD frente a los AVK en el balance eficacia (prevención de ictus)/seguridad (riesgo de hemorragia).
- El mayor empleo de los ACOD (frente a los AVK) en el paciente con FA se asocia con una disminución global en la tasa de ictus isquémico y hemorragias asociadas con el

**Tabla 5** Cuota de mercado de los anticoagulantes orales de acción directa en distintos países europeos

| Países europeos | Noviembre 2018 | Noviembre 2022 |
|-----------------|----------------|----------------|
| Alemania        | 82,7%          | 91,5%          |
| Portugal        | 78,0%          | 86,3%          |
| Francia         | 66,5%          | 78,3%          |
| España          | 40,0%          | 60,2%          |

Fuente: IQVIA.



**Figura 4** Cuota de mercado de los anticoagulantes orales de acción directa por comunidad autónoma.  
Fuente: IQVIA.

**Tabla 6** Criterios del IPT que justifican el empleo de los ACOD en el contexto del Sistema Nacional de Salud

**Pacientes con:**

- Fibrilación auricular no valvular (sin estenosis mitral u otra valvulopatía significativa que requiera tratamiento específico programado o ya efectuado, como prótesis, valvuloplastia)
- $CHA_2DS_2-VASc \geq 2$

**Situaciones en las que los AVK continúan siendo la opción terapéutica recomendada en el marco del SNS**

- Pacientes ya en tratamiento con AVK y buen control de INR
- Nuevos pacientes con fibrilación auricular no valvular en los que esté indicada la anticoagulación
- Fibrilación auricular con afectación valvular

**Situaciones en pacientes con fibrilación auricular no valvular en las que los ACOD pueden considerarse una opción terapéutica en el marco del SNS**

- Pacientes con hipersensibilidad conocida o con contraindicación específica al uso de AVK
- Pacientes con antecedentes de hemorragia intracraneal, excepto en la fase aguda, si el beneficio supera el riesgo
- Pacientes con ictus isquémico que presenten criterios clínicos y de neuroimagen de alto riesgo de hemorragia intracraneal
- Pacientes en tratamiento con AVK que sufren episodios tromboembólicos arteriales graves a pesar de un control adecuado de INR
- Pacientes que han iniciado tratamiento con AVK en los que no es posible mantener un control de INR dentro del rango recomendado (2,0-3,0) a pesar de un buen cumplimiento terapéutico (tiempo en rango terapéutico < 65%, calculado por el método de Rosendaal, < 60% calculado por el método directo).
- Imposibilidad de acceso al control de INR convencional

ACOD: anticoagulantes orales de acción directa; AVK: antagonistas de la vitamina K;  $CHA_2DS_2-VASc$  (Congestive heart failure, Hypertension, Age  $\geq 75$  years [doubled], Diabetes mellitus, prior Stroke or TIA or thromboembolism [doubled], Vascular disease [e.g. peripheral artery disease, myocardial infarction, aortic plaque] Age 65-74 years, Sex category [i.e. female sex] [insuficiencia cardíaca, hipertensión, edad  $\geq 75$  años (doble), Diabetes mellitus, antecedentes de ictus, ataque isquémico transitorio o tromboembolismo (doble), enfermedad vascular (p.ej., enfermedad arterial periférica, infarto de miocardio, placa aórtica), edad 65-74 años, sexo femenino]); INR: índice internacional normalizado (por sus siglas en inglés); IPT: Informe de Posicionamiento Terapéutico; SNS: Sistema Nacional de Salud. Tomado de la referencia <sup>106</sup>.

tratamiento anticoagulante, así como con un ahorro claro de los costes sanitarios por paciente con FA.

- Por lo tanto, y en consonancia con las guías internacionales de práctica clínica, se deberían emplear de manera preferencial los ACOD frente a los AVK en los pacientes con FA no valvular.
- El tratamiento con AVK se podría mantener en aquellos pacientes con FA no valvular que ya lo estuviesen tomando y presentasen un óptimo control del INR (la evaluación del tiempo en rango terapéutico no debería superar los 3 meses o incluso menos tiempo en caso de INR extremos), siempre que no presentasen un elevado riesgo tromboembólico y/o hemorrágico, en cuyo caso sería aconsejable el cambio a ACOD.
- Por todo ello, y considerando la sostenibilidad del sistema sanitario, pedimos la retirada o la actualización de los visados restrictivos de las comunidades autónomas y la actualización del IPT para el empleo de los ACOD, para que estuviesen completamente alineados con las guías de práctica clínica, ya que consideramos que en la actualidad, y tal y como están redactados, no solo están desfasados, sino que suponen un perjuicio claro y un riesgo para la salud de nuestros pacientes. Consideramos que el IPT y los visados deberían enfocarse en asegurar que los ACOD se empleasen adecuadamente de acuerdo con las recomendaciones internacionales y las fichas técnicas de los mismos (buen ajuste de dosis, evitar la infradosificación y tratar de asegurar la adherencia con el médico de familia adquiriendo un rol protagonista), y no en restringir su uso.
- Asimismo, y dado que los médicos de familia somos un colectivo crucial para alcanzar la necesaria optimización del tratamiento anticoagulante en España, se deberían eliminar cualquier tipo de barreras administrativas que impidiesen la adecuada prescripción del tratamiento anticoagulante por el médico de cabecera, y así garantizar igualdad y equidad en el manejo de estos pacientes, evitando las diferencias entre comunidades autónomas.
- SEMERGEN considera muy relevante la participación de los pacientes en la toma de decisiones compartida con el médico prescriptor sobre la base de la evidencia científica disponible. SEMERGEN se alinea con ellos y, por tanto, estará siempre de su lado. Su opinión es clave en el devenir de la optimización de la prescripción y, sobre todo, para que el médico de familia pueda prescribir aquello que es seguro, eficaz y coste-eficiente, como es el caso de los ACOD.
- Si bien los médicos de atención primaria están perfectamente capacitados para el inicio y el seguimiento del tratamiento anticoagulante en los pacientes con FA, dados los continuos avances científicos, es necesaria una actualización constante. SEMERGEN apuesta por la vía de la formación continua y desde hace décadas realiza esfuerzos importantes para mejorar la formación de nuestros profesionales sanitarios.

## Ética de publicación

El presente manuscrito-posicionamiento SEMERGEN cumple las consideraciones éticas de una publicación científica de estas características.

## Financiación

El presente trabajo no ha recibido ningún tipo de financiación.

## Conflicto de intereses

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

V. Pallarés-Carratalá declara haber participado como asesor y ponente en reuniones patrocinadas por Bayer, Bristol, Pfizer, Novartis, Rovi, Adamed, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim-Lilly.

M. Turégano-Yedro declara haber participado como asesor y ponente en reuniones patrocinadas por Bayer, Bristol, Pfizer, Lilly, AstraZeneca y Boehringer Ingelheim.

JC Romero-Vigara declara haber participado como asesor y ponente en reuniones patrocinadas por Bayer, Bristol, Pfizer, Lilly, AstraZeneca y Boehringer Ingelheim.

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

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

## Bibliografía

1. Llisterri JL, Pallarés V, Polo J, Prieto MA. Posicionamiento de SEMERGEN sobre la utilización de los anticoagulantes orales de acción directa. Madrid. 2017. Disponible en: <https://semergen.es/resources/files/biblioteca/guiaClinicas/Posicionamiento%20ACODs%20SEMERGEN.pdf>
2. 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. *Semerger*. 2019;45:413–29.
3. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, et al., ESC Scientific Document Group. 2020 ESC guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2021;42:373–498.
4. January CT, Wann LS, Calkins H, Chen LY, Cigarroa JE, Cleveland JC Jr, 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:e125–51.
5. Steffel J, Collins R, Antz M, Cornu P, Desteghe L, Haeusler KG, et al. 2021 European Heart Rhythm Association practical guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Europace*. 2021;23:1612–76.
6. Rosendaal FR, Cannegieter SC, van der Meer FJ, Briët E. A method to determine the optimal intensity of oral anticoagulant therapy. *Thromb Haemost*. 1993;69:236–9.

7. Barrios V, Calderón A, Escobar C, de la Figuera M. Pacientes con fibrilación auricular asistidos en consultas de atención primaria. EstudioVal-FAAP. Rev Esp Cardiol. 2012;65:47-53.
8. Gómez-Doblas JJ, Muñoz J, Martín JJA, Rodríguez-Roca G, Lobos JM, Awamleh P, et al. Prevalencia de fibrilación auricular en España. Resultados del estudio OFRECE. Rev Esp Cardiol. 2014;67:259-69.
9. Lippi G, Sanchis-Gomar F, Cervellin G. Global epidemiology of atrial fibrillation: An increasing epidemic and public health challenge. Int J Stroke. 2021;16:217-21.
10. Tsao CW, Aday AW, Almarazooq ZI, Anderson CAM, Arora P, Avery CL, et al. Heart Disease and Stroke Statistics — 2023 update: A report from the American Heart Association. Circulation. 2023;147:e93-621.
11. Theunissen LJHJ, van de Pol JAA, van Steenberghe, Cremers HP, van Veghel D, van der Voort PH, et al. The prognostic value of quality of life in atrial fibrillation on patient value. Health Qual Life Outcomes. 2023;21:33.
12. Steinberg BA, Kim S, Fonarow GC, Thomas L, Ansell J, Kowey PR, et al. Drivers of hospitalization for patients with atrial fibrillation: Results from the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF). Am Heart J. 2014;167:735-42.
13. Alonso A, Almuwaqqat Z, Chamberlain A. Mortality in atrial fibrillation. Is it changing? Trends Cardiovasc Med. 2021;31:469-73.
14. Pastori D, Pignatelli P, Angelico F, Farcomeni A, del Ben M, Vicario T, et al. Incidence of myocardial infarction and vascular death in elderly patients with atrial fibrillation taking anticoagulants: Relation to atherosclerotic risk factors. Chest. 2015;147:1644-50.
15. Masjuan-Vallejo J, Cequier-Fillat A, Expósito-García V, Suárez-Fernández C, Roldán-Rabadán I, Frexia-Pamias R, et al. Prevención del ictus en pacientes con fibrilación auricular. Mejorar la protección en la era de la COVID-19. Rev Esp Cardiol Supl. 2021;21A:9-17.
16. Masjuan J, Álvarez-Sabín J, Blanco M, de Felipe A, Gil-Núñez A, Gállego-Culleré J, et al. Manejo actual del tratamiento anti-trombótico en pacientes con fibrilación auricular no valvular y antecedentes de ictus o ataque isquémico transitorio. Rev Neurol. 2014;59:25-36.
17. Jiang S, Seslar SP, Sloan LA, Hansen RN. Health care resource utilization and costs associated with atrial fibrillation and rural-urban disparities. J Manag Care Spec Pharm. 2022;28:1321-30.
18. Zeitler EP, Ronk CJ, Cockerham A, Huse S, McKindley DS, Kim MH. Healthcare resource utilization in patients with newly diagnosed atrial fibrillation in the United States. Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res. 2022;22:763-71.
19. Lip GYH. The ABC pathway: An integrated approach to improve AF management. Nat Rev Cardiol. 2017;14:627-8.
20. Romiti GF, Pastori D, Rivera-Caravaca JM, Ding WY, Gue YX, Menichelli D, et al. Adherence to the 'atrial fibrillation better care' (ABC) pathway in patients with atrial fibrillation. Thromb Haemost. 2022;122:406-14.
21. Díaz-Guzmán J, Freixa-Pamias R, García-Alegria J, Pérez Cabeza AI, Roldán-Rabadán I, Antolin-Fontes B, et al. Epidemiología del ictus cardioembólico y su asociación con la penetración de los ACOD en España: primer estudio poblacional 2005-2018. Rev Esp Cardiol. 2022;75:496-505.
22. Murphy A, Banerjee A, Breithardt G, Camm AJ, Commerford P, Freedman B, et al. The World Heart Federation roadmap for nonvalvular atrial fibrillation. Glob Heart. 2017;12:273-84.
23. Pisters R, Lane DA, Marin F, Camm AJ, Lip GY. Stroke and thromboembolism in atrial fibrillation. Circ J. 2012;76:2289-304.
24. Szymanski FM, Lip GY, Filipiak KJ, Platek AE, Hryniewicz-Szymanska A, Opolski G. Stroke risk factors beyond the CHA(2)DS(2)-VASC score: can we improve our identification of 'high stroke risk' patients with atrial fibrillation? Am J Cardiol. 2015;116:1781-8.
25. Atrial Fibrillation Investigators. Echocardiographic predictors of stroke in patients with atrial fibrillation: A prospective study of 1066 patients from 3 clinical trials. Arch Intern Med. 1998;158:1316-20.
26. Esteve-Pastor MA, Roldán V, Rivera-Caravaca JM, Ramirez-Macias I, Lip GYH, Marin F. The use of biomarkers in clinical management guidelines: A critical appraisal. Thromb Haemost. 2019;119:1901-19.
27. Lip GY, Nieuwlaet R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: The Euro Heart Survey on atrial fibrillation. Chest. 2010;137:263-72.
28. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaet R, de Vos CB, Crijns HJ, Lip GY. A novel user friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: The Euro Heart Survey. Chest. 2010;138:1093-100.
29. Gage BF, Yan Y, Milligan PE, Waterman AD, Culverhouse R, Rich MW, et al. Clinical classification schemes for predicting hemorrhage: Results from the National Registry of Atrial Fibrillation (NRAF). Am Heart J. 2006;151:713-9.
30. Fang MC, Go AS, Chang Y, Borowsky LH, Pomernacki NK, Udaltsova N, et al. A new risk scheme to predict warfarin-associated hemorrhage: The ATRIA (Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation) study. J Am Coll Cardiol. 2011;58:395-401.
31. Friberg L, Rosenqvist M, Lip GY. Evaluation of risk stratification schemes for ischaemic stroke and bleeding in 182 678 patients with atrial fibrillation: The Swedish Atrial Fibrillation cohort study. Eur Heart J. 2012;33:1500-10.
32. Hijazi Z, Oldgren J, Lindback J, Alexander JH, Connolly SJ, Eikelboom JW, et al., ARISTOTLE and RE-LY Investigators. The novel biomarker-based ABC (age, biomarkers, clinical history)-bleeding risk score for patients with atrial fibrillation: A derivation and validation study. Lancet. 2016;387:2302-11.
33. Apostolakis S, Lane DA, Guo Y, Buller H, Lip GY. Performance of the HEMORR2HAGES, ATRIA and HAS-BLED bleeding risk prediction scores in anticoagulated patients with atrial fibrillation: The AMADEUS study. J Am Coll Cardiol. 2012;60:861-7.
34. Escobar C, Camm AJ. Changing paradigms: From prevention of thromboembolic events to improved survival in patients with atrial fibrillation. Europace. 2021;23:837-43.
35. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. Ann Intern Med. 2007;146:857-67.
36. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, Diener HC, Hart R, Golitsyn S, et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2011;364:806-17.
37. Ansell J, Hirsh J, Hylek E, Jacobson A, Crowther M, Palareti G. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th edition). Chest. 2008;133 6 Suppl:160S-98S.
38. Umer Usman MH, Raza S, Raza S, Ezekowitz M. Advancement in antithrombotics for stroke prevention in atrial fibrillation. J Interv Card Electrophysiol. 2008;22:129-37.
39. Nutescu EA, Shapiro NL, Chevalier A. New anticoagulant agents: Direct thrombin inhibitors. Cardiol Clin. 2008;26:169-87.
40. Barrios V, Górriz JL. Atrial fibrillation and chronic kidney disease: Focus on rivaroxaban. J Comp Eff Res. 2015;4:651-64.
41. Barrios V, Escobar C, Prieto L, Osorio G, Polo J, Lobos JM, et al. Control de la anticoagulación en pacientes con fibrilación auricular no valvular asistidos en atención primaria en España. Estudio PAULA. Rev Esp Cardiol. 2015;68:769-76.
42. Cinza-Sanjurjo S, Rey-Aldana D, Gestal-Pereira E, Carlos Calvo- Gómez C. Evaluación del grado de anticoagulación de

- pacientes con fibrilación auricular en el ámbito de atención primaria de Galicia. Estudio ANFAGAL. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2015;68:753–60.
43. Alonso Roca R, Figueroa Guerrero CA, Mainar de Paz V, Arribas García MP, Sánchez Perruca L, Rodríguez Barrientos R, et al. Grado de control del tratamiento anticoagulante oral en los centros de Atención Primaria de la Comunidad de Madrid: Estudio CHRONOS-TAO. *Med Clin*. 2015;145:192–7.
  44. Anguita M, Bertomeu-Martínez V, Cequier Fillat A. Calidad de la anticoagulación con antagonistas de la vitamina K en España: prevalencia del mal control y factores asociados. *Rev Esp Cardiol*. 2015;68:761–8.
  45. Bertomeu-González V, Anguita M, Moreno-Arribas J, Cequier A, Muñoz J, Castillo J, et al. Quality of anticoagulation with vitamin K antagonists. *Clin Cardiol*. 2015;38:357–64.
  46. Contreras Muruaga MM, Reig G, Vivancos J, González A, Cardona P, Ramírez-Moreno JM, 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 (Barc)*. 2018;218:327–35.
  47. Haas S, Ten Cate H, Accetta G, Angchaisuksiri P, Bassand JP, Camm AJ, 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.
  48. García EI, Santiñá M, Mira JJ, Carrillo Murcia I, Martín Delgado J. Atlas del mal control de la anticoagulación con antivitamina K en pacientes con fibrilación auricular no valvular en España. Sociedad Española de Calidad Asistencial. Septiembre 2021. Disponible en: <https://secardiologia.es/images/secciones/clinica/atlas-mal-control-anticoagulacion.pdf>
  49. Barrios V, Cinza-Sanjurjo S, Gavín O, Egocheaga I, Burgos-Pol R, Soto J, et al. Carga y coste del mal control de la anticoagulación con antagonistas de la vitamina K en pacientes con fibrilación auricular no valvular en España. *Rev Esp Cardiol*. 2021;74:773–80.
  50. Barrios V, Escobar C, Calderón A, Rodríguez Roca GC, Llisterri 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;67:150–1.
  51. Hsu JC, Maddox TM, Kennedy KF, Katz DF, Marzec LN, Lubitz SA, 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.
  52. Bassand JP, Accetta G, al Mahmeed W, Corbalán R, Eikelboom J, Fitzmaurice DA, et al. Risk factors for death, stroke, and bleeding in 28,628 patients from the GARFIELD-AF registry: Rationale for comprehensive management of atrial fibrillation. *PLoS One*. 2018;13:e0191592.
  53. Mazurek M, Huisman MV, Rothman KJ, Paquette M, Teutsch C, Diener HC, et al. Gender differences in antithrombotic treatment for newly diagnosed atrial fibrillation: The GLORIA-AF Registry Program. *Am J Med*. 2018;131:945–55.
  54. Apenteng P, Virdone S, Camm J, Fox KAA, Bassand JP, Turpie AGG, et al. Determinants and clinical outcomes of patients who refused anticoagulation: Findings from the global GARFIELD-AF registry. *Open Heart*. 2023;10:e002275.
  55. Ficha técnica dabigatrán [consultado 5 Sep 2023]. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/pradaxa-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/pradaxa-epar-product-information_es.pdf)
  56. Ficha técnica rivaroxabán [consultado 5 Sep 2023]. Disponible en: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2011/20111209112692/anx.112692\\_es.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2011/20111209112692/anx.112692_es.pdf)
  57. Ficha técnica apixabán [consultado 5 Sep 2023]. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/eliquis-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/eliquis-epar-product-information_es.pdf)
  58. Ficha técnica edoxabán [consultado 5 Sep 2023]. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lixiana-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lixiana-epar-product-information_es.pdf)
  59. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361:1139–51.
  60. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:883–91.
  61. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:981–92.
  62. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2013;369:2093–104.
  63. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: A meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2014;383:955–62.
  64. Barrios V, Escobar C. De los ensayos clínicos a la práctica clínica. Evidencias con rivaroxabán en el tratamiento anticoagulante del paciente con fibrilación auricular no valvular. *Semergen*. 2017;43:222–9.
  65. Mazurek M, Teutsch C, Diener HC, Dubner SJ, Halperin JL, Ma CS, et al. Safety and effectiveness of dabigatran at 2 years: Final outcomes from phase II of the GLORIA-AF registry program. *Am Heart J*. 2019;218:123–7.
  66. Escobar C, Barrios V, Lip GYH, Amin AN, Auladell-Rispau A, Santero M, et al. Effectiveness and safety of dabigatran compared to vitamin K antagonists in non-Asian patients with atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis. *Clin Drug Investig*. 2021;41:941–53.
  67. Camm AJ, Amarencu P, Haas S, Hess S, Kirchhof P, Kuhls S, et al. XANTUS: A real-world, prospective, observational study of patients treated with rivaroxaban for stroke prevention in atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2016;37:1145–53.
  68. Li XS, Deitelzweig S, Keshishian A, Hamilton M, Horblyuk R, Gupta K, et al. Effectiveness and safety of apixaban versus warfarin in non-valvular atrial fibrillation patients in 'real-world' clinical practice. A propensity-matched analysis of 76,940 patients. *Thromb Haemost*. 2017;117:1072–82.
  69. De Groot JR, Weiss TW, Kelly P, Monteiro P, Deharo JC, de Asmundis C, et al. Edoxaban for stroke prevention in atrial fibrillation in routine clinical care: 1-year follow-up of the prospective observational ETNA-AF-Europe study. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2021;7(F11):f30–9.
  70. Rodilla E, Orts-Martínez MI, Sanz-Caballer MA, Gimeno-Brosel MT, Arilla-Morel MJ, Navarro-Gonzalo I, et al. Patrones y resultados del cambio de anticoagulantes orales directos en la fibrilación auricular no valvular: experiencia en la práctica clínica en España. *Rev Clin Esp (Barc)*. 2023;223:340–9.
  71. Moret C, Acosta-Isaac R, Mojal S, Corrochano M, Jiménez B, Plaza M, et al. Clinical outcomes in patients with atrial fibrillation treated with DOACs in a specialized anticoagulation center: Critical appraisal of real-world data. *PLoS One*. 2023;18:e0279297.
  72. Giner-Soriano M, Prat-Vallverdú O, Ouchi D, Vilaplana-Carnerero C, Morros R. Sex and gender differences in the use of oral anticoagulants for non-valvular atrial fibrillation: A population-based cohort study in primary health care in Catalonia. *Front Pharmacol*. 2023;14:1110036.

73. Sanmartín Fernández M, Anguita Sánchez M, Arribas F, Barón-Esquivias G, Barrios V, Cosin-Sales J, et al. Outcomes and predictive value of the 2MACE score in patients with atrial fibrillation treated with rivaroxaban in a prospective, multicenter observational study: The EMIR study. *Cardiol J*. 2022;29:601–9.
74. Navarro-Almenzar B, Cerezo-Manchado JJ, García-Candel F. Real life behaviour of direct oral anticoagulants in patients with nonvalvular atrial fibrillation and morbid obesity. *Int J Cardiol Heart Vasc*. 2021;37:100913.
75. Dalmau Llorca MR, Aguilar Martín C, Carrasco-Querol N, Hernández Rojas Z, Forcadell Drago E, Rodríguez Cumplido D, et al. Gender and socioeconomic inequality in the prescription of direct oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation in primary care in Catalonia (Fantas-TIC Study). *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18:10993.
76. Charlton A, Vidal X, Sabaté M, Bailarín E, Martínez LML, Ibáñez L. Factors associated with primary nonadherence to newly initiated direct oral anticoagulants in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *J Manag Care Spec Pharm*. 2021;27:1210–20.
77. De la Torre Hernandez JM, Ferreiro JL, Lopez-Palop R, Ojeda S, Martí D, Avanzas P, et al. Antithrombotic strategies in elderly patients with atrial fibrillation revascularized with drug-eluting stents: PACO-PCI (EPIC-15) registry. *Int J Cardiol*. 2021;338:63–71.
78. Gabilondo M, Loza J, Pereda A, Caballero O, Zamora N, Gorostiza A, et al. Quality of life in patients with nonvalvular atrial fibrillation treated with oral anticoagulants. *Hematology*. 2021;26:277–83.
79. Domínguez-Erquicia P, Raposeiras-Roubín S, Abbu-Assi E, Cespón-Fernández M, Alonso-Rodríguez D, Camacho-Freire SJ, et al. Incidence, predictors of bleeding and prognosis of bleeding in anticoagulated nonagenarian patients with atrial fibrillation. *Int J Cardiol*. 2021;327:217–22.
80. Giner-Soriano M, Cortes J, Gomez-Lumbreras A, Prat-Vallverdú O, Quijada-Manuít MA, Morros R. Uso y adherencia a los anticoagulantes orales en Atención Primaria en Cataluña, España: estudio de cohortes con datos procedentes de registros electrónicos de salud. *Aten Primaria*. 2020;52:529–38.
81. Rodríguez-Pardo J, Plaza Herráiz A, Lobato-Pérez L, Ramírez-Torres M, de Lorenzo I, Alonso de Leciñana M, et al. Influence of oral anticoagulation on stroke severity and outcomes: A propensity score matching case-control study. *J Neurol Sci*. 2020;410:116685.
82. Raposeiras-Roubín S, Alonso Rodríguez D, Camacho Freire SJ, Abu-Assi E, Cobas-Paz R, Rodríguez Pascual C, et al. Vitamin K antagonists and direct oral anticoagulants in nonagenarian patients with atrial fibrillation. *J Am Med Dir Assoc*. 2020;21:367–73.e1.
83. Anguita Sánchez M, Bertomeu Martínez V, Ruiz Ortiz M, Cequier Fillat A, Roldán Rabadán I, Muñoz García J, et al. Anticoagulantes orales directos frente a antagonistas de la vitamina K en pacientes del «mundo real» con fibrilación auricular no valvular. Estudio FANTASIIA. *Rev Esp Cardiol*. 2020;73:14–20.
84. Navarro-Almenzar B, Cerezo-Manchado JJ, Caro-Martínez C, García-Candel F, Flores Blanco PJ, Ruiz GE, et al. Real-life behaviour of direct oral anticoagulants in a Spanish cohort with non-valvular atrial fibrillation: Refase registry. *Curr Med Res Opin*. 2019;35:2035–41.
85. Zapata-Wainberg G, Masjuan J, Quintas S, Ximénez-Carrillo A, García Pastor A, Martínez Zabaleta M, et al. The neurologist's approach to cerebral infarct and transient ischaemic attack in patients receiving anticoagulant treatment for non-valvular atrial fibrillation: ANITA-FA study. *Eur J Neurol*. 2019;26:230–7.
86. Cerdá M, Cerezo-Manchado JJ, Johansson E, Martínez F, Fernández M, Varela A, 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;8:165–78.
87. De la Figuera M, Cinza S, Marín N, Egocheaga I, Prieto MA. Perfil clínico de pacientes con fibrilación auricular tratados con anticoagulantes orales de acción directa atendidos en atención primaria. Estudio SILVER-AP. *Aten Primaria*. 2018;50:359–67.
88. Lip GYH, Keshishian A, Li X, Hamilton M, Masseria C, Gupta K, et al. Effectiveness and safety of oral anticoagulants among nonvalvular atrial fibrillation patients. *Stroke*. 2018;49:2933–44.
89. Talmor-Barkan Y, Yacovzada NS, Rossman H, Witberg G, Kalka I, Kornowski R, et al. Head-to-head efficacy and safety of rivaroxaban, apixaban, and dabigatran in an observational nationwide targeted trial. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2022;9:26–37.
90. Buckley BJR, Lane DA, Calvert P, Zhang J, Gent D, Mullins CD, et al. Effectiveness and safety of apixaban in over 3.9 million people with atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Med*. 2022;11:3788.
91. Ma F, Xu W, Chen J, Zhang J. Non-major bleeding risk of direct oral anticoagulants versus vitamin K antagonists for stroke prevention with atrial fibrillation: A systematic review and network meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol*. 2023;79:1013–22.
92. Archontakis-Barakakis P, Li W, Kalaitzoglou D, Tzelvels L, Manolopoulos A, Giannopoulos S, et al. Effectiveness and safety of intracranial events associated with the use of direct oral anticoagulants for atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis of 92 studies. *Br J Clin Pharmacol*. 2022;88:4663–75.
93. Lee JJ, Ha ACT, Dorian P, Verma M, Goodman SG, Friedrich JO. Meta-analysis of safety and efficacy of direct oral anticoagulants versus warfarin according to time in therapeutic range in atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 2021;140:62–8.
94. 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;72:305–16.
95. 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;108:1042–52.
96. Cowan JC, Wu J, Hall M, Orlowski 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;39:2975–83.
97. Forslund T, Komen JJ, Andersen M, Wettermark B, von Euler M, Mantel-Teeuwisse AK, et al. Improved stroke prevention in atrial fibrillation after the introduction of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants. *Stroke*. 2018;49:2122–8.
98. Maggioni AP, Dondi L, Andreotti F, Pedrini A, Calabria S, Ronconi G, et al. Four-year trends in oral anticoagulant use and declining rates of ischemic stroke among 194,030 atrial fibrillation patients drawn from a sample of 12 million people. *Am Heart J*. 2020;220:12–9.
99. Escobar Cervantes C, Martí-Almor J, Cabeza AIP, Bowrin K, Llorac Moix A, Genís Gironés M, et al. Real-world cost-effectiveness analysis of NOACs versus VKA for stroke prevention in Spain. *PLoS One*. 2022;17:e0266658.
100. Barón Esquivias G, Escolar Albaladejo G, Zamorano JL, Betegón Nicolás L, Canal Fontcuberta C, de Salas-Cansado M, et al. Análisis coste-efectividad de apixabán frente a acenocumarol

- en la prevención del ictus en pacientes con fibrilación auricular no valvular en España. *Rev Esp Cardiol*. 2015;68:680–90.
101. Restovic G, Carcedo D, McLeod EJ, Guillermin ALG, Evers T. Cost-effectiveness of rivaroxaban versus acenocumarol in the stroke prevention in patients with non-valvular atrial fibrillation in the Spanish setting. *Value in Health*. 2012;15:A375.
  102. González-Juanatey JR, Álvarez-Sabin J, Lobos JM, Martínez-Rubio A, Reverter JC, Oyagüez I, et al. Análisis coste-efectividad de dabigatrán para la prevención de ictus y embolia sistémica en fibrilación auricular no valvular en España. *Rev Esp Cardiol*. 2012;65:901–10.
  103. Noviyani R, Youngkong S, Nathisuwan S, Bagepally BS, Chaik-ledkaew U, Chaikakunapruk N, et al. Economic evaluation of direct oral anticoagulants (DOACs) versus vitamin K antagonists (VKAs) for stroke prevention in patients with atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis. *BMJ Evid Based Med*. 2022;27:215–23.
  104. Polo García J, Vargas Ortega D, Formiga F, Unzueta I, Fernández de Cabo S, Chaves J. Perfil de los pacientes con fibrilación auricular no valvular y riesgo moderado-alto de accidente cerebrovascular que no reciben anticoagulación oral en España. *Semergen*. 2019;45:396–405.
  105. Sociedad Española de Neurología. El atlas del ictus. España 2019 [consultado 16 Feb 2021]. Disponible en: [https://www.sen.es/images/2020/atlas/Atlas.del.Ictus.de\\_Espana\\_version\\_web.pdf](https://www.sen.es/images/2020/atlas/Atlas.del.Ictus.de_Espana_version_web.pdf)
  106. 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. Informe de Posicionamiento Terapéutico. UT\_ACOD/V5/21112016. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, 21 de noviembre de 2016. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/criterios-anticoagulantes-orales.pdf>
  107. De la Figuera M, Prieto MA, Marín N, Egocheaga I, Cinza S. Diferencias en el manejo de los pacientes con fibrilación auricular según inicie el tratamiento con anticoagulantes orales de acción directa el médico de atención primaria o el especialista. *Estudios SILVER-AP y BRONCE-AP*. *Semergen*. 2018;44:323–34.
  108. Precioso J, Larré M, Navarro FM, Silvero YA, Garrido L, Llisterri JL. Grado de control y cumplimiento terapéutico de la anticoagulación con acenocumarol en atención primaria. *Semergen*. 2016;42:363–9.
  109. Lobos JM, Polo J, Vargas D. El médico de familia ante las barreras en la prescripción de los nuevos anticoagulantes orales: heterogeneidad, inequidad y confusión. Posicionamiento de las Sociedades Científicas de Atención Primaria en España. *Semergen*. 2014;46:1–3.
  110. Roldán I, Marín F, Cardiovascular Thrombosis Group of the Spanish Society of Cardiology and the proposal development Committee; Spanish Society of Cardiology (SEC); Spanish Thrombosis and Hemostasis Society (SETH); Spanish Society of Neurology (SEN); Spanish Society of Emergency Medicine (SEMES); Spanish Society of Internal Medicine (SEMI); Spanish Society of Primary Care Physicians (SEMERGEN). On the way to a better use of anticoagulants in nonvalvular atrial fibrillation. Proposed Amendment to the Therapeutic Positioning Report UT/V4/23122013. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2016;69:551–3.
  111. Anguita M, Dávalos A, López de Sá E, Mateo J, Monreal M, Oliva J, et al. Anticoagulantes orales directos en la fibrilación auricular no valvular: cómo mejorar su uso en España. *Semergen*. 2019;45:109–16.