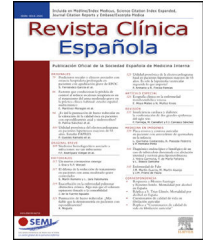




Revista Clínica Española

www.elsevier.es/rce



ORIGINAL

Patrones y resultados del cambio de anticoagulantes orales directos en la fibrilación auricular no valvular: experiencia en la práctica clínica en España



E. Rodilla^{a,b,*}, M.I. Orts-Martínez^c, M.Á. Sanz-Caballer^c,
M.T. Gimeno-Brosel^c, M.J. Arilla-Morel^c, I. Navarro-Gonzalo^c,
I. Castillo-Valero^c, I. Salvador-Mercader^d y A. Carral-Tatay^c

^a Servicio de Medicina Interna, Unidad de Hipertensión y Riesgo Vascular, Hospital Universitario de Sagunto, Servicio de Medicina, Sagunto, Valencia, España

^b Universidad Cardenal Herrera-CEU, Universidades CEU, Valencia, España

^c Servicio de Medicina Interna, Hematología, Hospital Universitario de Sagunto, Sagunto, Valencia, España

^d Servicio de Medicina Interna, Cardiología, Hospital Universitario de Sagunto, Sagunto, Valencia, España

Recibido el 13 de diciembre de 2022; aceptado el 4 de marzo de 2023

PALABRAS CLAVE

Anticoagulantes orales directos (ACOD);
Fibrilación auricular no valvular (FANV);
Experiencia en la práctica clínica;
Resultados;
Revisión del uso de medicamentos;
Adherencia a la medicación

Resumen

Objetivos: El objetivo consistía en evaluar un programa de gestión de anticoagulantes orales directos (ACOD) en pacientes con fibrilación auricular no valvular (FANV) según sus perfiles, idoneidad de la dosis, patrones de cambio de tratamiento, efectividad y seguridad.

Se trató de un estudio observacional, prospectivo y longitudinal en una cohorte de pacientes atendidos en la práctica clínica cotidiana en un hospital regional español 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.

Métodos: Se analizaron 490 episodios de tratamiento (apixabán 2,5 mg, 9,4%; apixabán 5 mg, 21,4%; dabigatrán 75 mg, 0,6%; dabigatrán 110 mg, 12,4%; dabigatrán 150 mg, 19,8%; rivaroxabán 15 mg, 17,8%; rivaroxabán 20 mg, 18,6%) en 445 pacientes. En el 13,6% de los pacientes tratados con dabigatrán, el 9,7% de los tratados con rivaroxabán y el 3,9% de los tratados con apixabán se cambió a otros ACOD o se modificó la dosis.

Resultados: El ACOD al que se cambió con mayor frecuencia fue el apixabán. Los motivos más frecuentes para cambiar de tratamiento fueron toxicidad (23,8%), hemorragia (21,4%) y deterioro renal (16,7%). En el 23,8% de los episodios se constató una inadecuación de la dosis. Las tasas de ictus y accidentes isquémicos transitorios (AIT) fueron de 1,64 y 0,54 eventos/100 años/paciente, respectivamente, mientras que las de hemorragias importantes, no importantes, pero clínicamente relevantes (NICR) e intracraneales fueron de 2,4, 5 y 0,5 eventos/100

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: rodilla_enr@gva.es (E. Rodilla).

años/paciente, respectivamente. Las hemorragias digestivas y genitourinarias fueron el tipo más frecuente de eventos hemorrágicos. En el análisis multifactorial, el ictus previo y la edad fueron factores predictivos independientes de ictus/AIT. El uso concomitante de antiagregantes plaquetarios, el sexo masculino y la edad fueron factores predictivos independientes de eventos hemorrágicos.

Conclusiones: Este estudio complementa los escasos datos disponibles sobre el uso de ACOD en pacientes con FANV en España y confirma su buen perfil de seguridad y efectividad.

© 2023 Los Autores. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

KEYWORDS

Direct oral anticoagulants (DOACs); Non-valvular atrial fibrillation (NVAf); Real-world experience; Outcomes; Drug use review; Medication adherence

Patterns and outcomes of switching direct oral anticoagulants in non-valvular atrial fibrillation: A real-world experience from Spain

Abstract

Aims: The aim is to evaluate a management program for direct oral anticoagulants (DOACs) in non-valvular atrial fibrillation (NVAf) patients according to their profiles, appropriateness of dosing, patterns of crossover, effectiveness and safety.

This is an observational and longitudinal prospective study in a cohort of patients attended in daily clinical practice in a regional hospital in Spain with 3-year a follow-up plan for patients initiating dabigatran, rivaroxaban or apixaban between Jan/2012 and Dec/2016.

Methods: We analyzed 490 episodes of treatment (apixaban 2.5, 9.4%; apixaban 5, 21.4%; dabigatran 75, 0.6%; dabigatran 110, 12.4%; dabigatran 150, 19.8%; rivaroxaban 15, 17.8% and rivaroxaban 20, 18.6%) in 445 patients. 13.6% of patients on dabigatran, 9.7% on rivaroxaban, and 3.9% on apixaban switched to other DOACs or changed dosing.

Results: Apixaban was the most frequent DOAC switched to. The most frequent reasons for switching were toxicity (23.8%), bleeding (21.4%) and renal deterioration (16.7%). Inappropriateness of dose was found in 23.8% of episodes. Rates of stroke/transient ischemic attack (TIA) were 1.64/0.54 events/100 patients-years, while rates of major, clinically relevant non-major (CRNM) bleeding and intracranial bleeding were 2.4, 5, and 0.5 events/100 patients-years. Gastrointestinal and genitourinary bleeding were the most common type of bleeding events (BE). On multivariable analysis, prior stroke and age were independent predictors of stroke/TIA. Concurrent platelet inhibitors, male gender and age were independent predictors of BE.

Conclusion: This study complements the scant data available on the use of DOACs in NVAf patients in Spain, confirming a good safety and effectiveness profile.

© 2023 The Authors. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

Los pacientes con fibrilación auricular no valvular (FANV) corren un riesgo hasta 5 veces mayor de sufrir ictus¹. Durante muchos años, los antagonistas de la vitamina K (AVK) han constituido el único tratamiento anticoagulante disponible. Recientemente han entrado en escena los anticoagulantes orales directos (ACOD), que han mostrado un mejor balance de riesgos y beneficios que los AVK en ensayos aleatorizados y controlados (EAC)^{2–4}. En estudios observacionales en la práctica clínica poscomercialización sobre la efectividad y la seguridad del dabigatrán^{5,6}, rivaroxabán⁷ y apixabán⁸, en comparación con warfarina, se ha constatado una coherencia general con los EAC respectivos. Una ventaja importante de los ACOD con respecto a los AVK es su farmacocinética predecible y la no necesidad de controles analíticos periódicos. En consecuencia, las directrices actuales de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) recomiendan optar por los ACOD antes que por los AVK en los pacientes con FANV que inician la anticoagulación^{9,10}.

A pesar de su facilidad de uso, los ACOD siguen siendo medicamentos de alto riesgo que han de manejarse con cuidado para evitar complicaciones hemorrágicas y trombóticas. A fin de optimizar su seguridad, eficacia, fármaco inicial adecuado, selección de la dosis y ajustes de la dosis a lo largo del tiempo hay que tener en cuenta las características del paciente, tales como edad, función renal, peso, comorbilidad y medicamentos concomitantes. Además, hay que realizar una gestión cuidadosa de los procedimientos invasivos e intervenciones quirúrgicas, así como un tratamiento adecuado de los eventos hemorrágicos. Así pues, para una gestión correcta de estos fármacos, resulta fundamental la formación de los médicos que atienden a pacientes anticoagulados, así como la educación de los pacientes.

No obstante, las tasas de uso de ACOD en España han sido menores que las de países vecinos, debido principalmente a restricciones administrativas que limitan sus indicaciones a situaciones de control deficiente del INR, ineficacia de los AVK, contraindicaciones de los AVK, mayor riesgo de hemorragia intracraneal o incapacidad de acceder a centros

para controlar el INR. Además, los estudios para evaluar la efectividad y seguridad de los ACOD en la población española son muy escasos¹¹⁻¹³. La falta de información sobre el uso de ACOD en la práctica clínica española representa una carga que impide que muchos pacientes reciban un tratamiento adecuado de la FANV.

En consecuencia, en nuestra área de salud, en el servicio de hematología del hospital (en Valencia, España), se diseñó un programa de gestión para los pacientes con FANV que inician el tratamiento con ACOD. Se incluyeron recomendaciones relativas a indicación, dosis, factores de riesgo e influencia de la función renal y contraindicaciones, así como sobre el cambio de tratamiento, actuación a seguir y tratamiento de todas las situaciones clínicas que tienen que ver con los ACOD, como hemorragias, cirugía, controles y bibliografía, con especial atención al papel de los especialistas en este campo. Nuestro objetivo consistía en evaluar la efectividad y seguridad de los ACOD en pacientes que iniciaron la anticoagulación por FANV entre 2012 y 2016, así como presentar los resultados del programa mencionado.

Sujetos y métodos

Nuestro centro, el Hospital Universitario de Sagunto (Valencia, España) es un hospital regional que presta asistencia a más de 150.000 personas y trata a más de 3.500 pacientes anticoagulados con AVK. En 2012 se diseñó un plan de gestión para la prescripción de ACOD a pacientes con FANV. Este estudio tuvo un diseño observacional, prospectivo y longitudinal, y se incluyó en él a todos los pacientes con FANV que firmaron el consentimiento informado, fueron atendidos en el servicio de hematología y recibieron tratamiento con apixabán, rivaroxabán o dabigatrán entre el 1 de abril de 2012 y el 31 de diciembre de 2016.

Según el protocolo de gestión, los pacientes se sometieron a una evaluación clínica y analítica antes del comienzo del estudio y al cabo 3 meses y de uno, 2 y 3 años de empezar a utilizar los ACOD. Se obtuvieron datos clínicos habituales de cada paciente antes del comienzo del estudio, incluido el tratamiento con antiagregantes plaquetarios, así como las puntuaciones CHA₂DS₂VASc y HAS-BLED.

Posteriormente, se recopilaron datos analíticos, reacciones adversas, eventos tromboembólicos y eventos hemorrágicos. La efectividad clínica se evaluó conforme a la presencia o ausencia de eventos de ictus isquémico, AIT y tromboembolia (TE) sistémica y la seguridad, según las hemorragias importantes y no importantes, pero clínicamente relevantes (NICR) (criterios ISTH)¹⁴. La administración de una dosis adecuada se definió de acuerdo con las normas internacionales incluidas en el programa de gestión.

Se respetó la confidencialidad de los registros. El estudio fue clasificado por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (EPA-OD) y aprobado por el Comité de Ética de la Investigación con medicamentos del hospital. El estudio se llevó a cabo en condiciones de práctica clínica habitual y no se realizaron procedimientos ni intervenciones adicionales. Todos los pacientes otorgaron su consentimiento informado antes del comienzo del estudio.

En el análisis se incluyó a todos los pacientes que completaron, como mínimo, la visita al cabo de 3 meses. Los análisis

estadísticos se realizaron con el programa estadístico R, 3.5.2¹⁵. Para el análisis descriptivo, las variables cualitativas se describieron mediante frecuencias absolutas y porcentajes y las cuantitativas, mediante medianas e intervalos intercuartílicos. A fin de reducir la posibilidad de inferencias falsamente positivas debido a comparaciones múltiples entre los grupos, los valores de *p* se ajustaron con el método de Benjamini y Hochberg¹⁶. Además de calcular las tasas de incidencia de eventos tromboembólicos y hemorrágicos, se construyeron curvas de Kaplan-Meier. La comparación de estas curvas se hizo mediante la prueba del orden logarítmico. El límite de significación se estableció en 0,05.

Resultados

Características demográficas de la población del estudio

En total, se analizaron 490 episodios de tratamiento en 445 pacientes. En la [tabla 1](#) se presentan las características iniciales de los pacientes. La mediana de edad fue de 76 años (C1-C3: 70-80), el 53% de los pacientes eran varones, la mediana de la puntuación CHA₂DS₂VASc fue de 4 (C1-C3: 3-5) y la mediana de la puntuación HAS-BLED, de 1 (C1-C3: 1-2). En conjunto, la mediana de seguimiento fue de 24 meses (C1-C3: 12-36) y similar en todos los grupos de tratamiento. En la [tabla 1](#) también se presenta la distribución de los ACOD. En la cohorte completa, se prescribió la dosis convencional en el 60% de los episodios y la presentación más baja en el 40%.

Los pacientes tratados con apixabán 2,5 mg tenían una edad más avanzada y tuvieron una puntuación CHA₂DS₂VASc más alta y un menor aclaramiento de creatinina. Los pacientes tratados con dabigatrán 150 mg y rivaroxabán 20 mg eran más jóvenes y tuvieron una puntuación CHA₂DS₂VASc más baja y un mayor aclaramiento de creatinina. En los pacientes tratados con apixabán 2,5 hubo un porcentaje significativamente mayor de eventos tromboembólicos previos que en los tratados con apixabán 5 mg o rivaroxabán 20 mg.

De los 445 pacientes que empezaron a recibir ACOD, 387 (86,9%) ya habían recibido AVK y 58 (13,1%) comenzaron con la anticoagulación *de novo*. Los motivos más frecuentes para sustituir AVK por ACOD fueron un control deficiente del INR en 308 pacientes (79,5%) y eventos tromboembólicos en 42 (10,8%) ([tabla 2](#)).

Durante el período de seguimiento, 42 pacientes cambiaron a un segundo ACOD; de ellos, 2 cambiaron a un tercer ACOD y a uno se le prescribió un cuarto ACOD ([tabla 1 complementaria](#), [figura 1](#)). En la [tabla 2 complementaria](#) se muestran los ajustes de dosis y los datos sobre cambios de tratamiento desde el primer cambio entre ACOD. El ACOD al que se cambió con mayor frecuencia fue el apixabán. Los motivos más frecuentes para cambiar de tratamiento fueron toxicidad (23,8%), hemorragia (21,4%) y deterioro renal (16,7%) ([tabla 3](#)). Según las fichas técnicas respectivas, la dosis de los ACOD fue inadecuada en el 23,8% de los episodios ([tabla 3 complementaria](#)).

En la [tabla 4](#) se muestra la interrupción de los ACOD antes de la finalización del estudio. Con 7 pacientes (1,4%) se perdió el contacto durante el seguimiento y 42 (8,6%) fallecieron, 3 en el contexto de un ictus y uno en el de una

Tabla 1 Características iniciales de los pacientes según el grupo del estudio

Grupos del estudio	Apixabán 2,5 mg	Apixabán 5 mg	Dabigatrán 110 mg	Dabigatrán 150 mg	Rivaroxabán 15 mg	Rivaroxabán 20 mg	Dabigatrán 75 mg	Total	
Número de episodios	n = 46 (9,4%)	n = 105 (21,4%)	n = 61 (12,4%)	n = 97 (19,8%)	n = 87 (17,8%)	n = 91 (18,6%)	n = 3 (0,6%)	n = 490 (100%)	
<i>Seguimiento (meses)</i>									
mediana	21,6	24	24	24	24	24	7,7	24	NS
intervalo	(12-3,4)	(12-36)	(12-36)	(12-36)	(12-36)	(12-36)	(6,8-21,8)	(12-36)	
intercuartílico									
<i>Edad, años</i>									
mediana	83	74	80	71	79	71	79	76	< 0,001 ^a
intervalo	(80-86)	(69-78)	(78-82)	(64-76)	(77-82)	(66-75)	(78,5-81,5)	(70-80)	
intercuartílico									
<i>Sexo femenino, n.º (%)</i>									
	27 (58,7%)	47 (44,8%)	34 (55,7%)	37 (38,1%)	45 (51,7%)	36 (39,6%)	3 (100%)	229 (46,7%)	NS
<i>Peso, kg</i>									
mediana	70	79	74	80	75	82	—	78	< 0,001 ^f
intervalo	(60-82)	(71-90)	(65-85)	(73-92)	(66-82)	(70-95)	—	(68-88)	
intercuartílico									
<i>Aclaramiento de creatinina, ml/min</i>									
mediana	42	68	65	83,5	58	79	47	68	< 0,001 ^b
intervalo	(33,3-52)	(55-88)	(52-77)	(71- 102,3)	(45- 70)	(61-107,5)	(41-55,5)	(53,8-88)	
intercuartílico									
<i>Puntuación CHAD₂VASc</i>									
mediana	5,5	4	5	3	5	3	5	4	< 0,001 ^c
intervalo	(4-6)	(3-5)	(4-6)	(2-5)	(4-6)	(2-4)	(4,5-6)	(3-5)	
intercuartílico									
<i>Ictus, AIT o embolia sistémica previos, n.º (%)</i>									
	21 (45,7%)	18 (17,1%)	21 (34,4%)	29 (29,9%)	28 (32,2%)	17 (18,7%)	1 (33,3%)	135 (27,6%)	< 0,001 ^d
<i>Puntuación HAS-BLED</i>									
mediana	2	1	1	1	1	1	1	1	< 0,001 ^e
intervalo	(1-2)	(1-2)	(1-2)	(1-2)	(1-2)	(1-1)	(1-2)	(1-2)	
intercuartílico									
<i>Antiagregantes plaquetarios, n.º (%)</i>									
	0 (0%)	1 (0,95%)	1 (1,6%)	0 (0%)	4 (4,6%)	0 (0%)	0 (0%)	6 (1,2%)	NS

AIT: accidentes isquémicos transitorios; CrCl: aclaramiento de creatinina; NS: no significativo.

^a Edad: hubo diferencias significativas en todas las comparaciones, excepto entre D150 y R20 y entre D110 y R15. Los pacientes que recibieron A2,5 tenían una edad significativamente mayor que los de todos los demás grupos y los que recibieron D150 y R20 eran significativamente más jóvenes que los de todos los demás grupos (Ax2,5 > D110 y R15 > Ax5 > D150 y R20).

^b Aclaramiento de creatinina: hubo diferencias significativas en todas las comparaciones, excepto entre D150 y R20, entre D110 y R15, entre D110 y A5 y entre A2,5 y R15. Los pacientes que recibieron A2,5 tuvieron un CrCl significativamente menor que todos los demás grupos y los que recibieron D150 y R20, un CrCl significativamente mayor que todos los demás grupos (Ax2,5 < R15, D110, Ax5 < D150 y R20).

^c Puntuación CHA₂DS₂VASc: hubo diferencias significativas en todas las comparaciones, excepto entre A2,5 y D110, entre A2,5 y R15, entre D110 y R15 y entre D150 y R20. Los pacientes que recibieron A2,5 tuvieron una puntuación significativamente mayor que el resto de pacientes (excepto los que recibieron D110 y R15) y los que recibieron D150 y R20, una puntuación significativamente menor que el resto de pacientes (A2,5 > D110 y R15 > A5 > D150 y R20).

^d Tromboembolia previa: hubo diferencias significativas entre A2,5 y AP5 y entre A2,5 y R20.

^e Puntuación HAS-BLED: hubo diferencias significativas entre A2,5 y A5, R20 y D150, entre R15 y R20 y D150 y entre D110 y R20 y D150 (A2,5 > D110 y R15 > A5 > D150 y R20).

^f Peso: hubo diferencias significativas entre A2,5 y A5, entre A2,5 y D150, entre A2,5 y R20, entre A5 y R15, entre D110 y D150, entre D110 y R20, entre D150 y R15 y entre R15 y R20.

hemorragia subaracnoidea. Las demás muertes se debieron a otras causas. El tratamiento con ACOD se suspendió definitivamente en 107 episodios (21,8%) por los motivos también indicados en la [tabla 4](#). Los más frecuentes fueron: hemorragia en el 4,3%, empeoramiento de la función renal en el 3,3%, toxicidad en el 2,4% e ictus en el 2,2%.

Resultados

Las tasas de ictus y AIT en la serie completa fueron de 1,64 y 0,54 eventos/100 años/paciente, respectivamente ([tabla 4 complementaria](#)). Dichas tasas fueron mucho mayores en los 3 pacientes tratados con dabigatrán 75 mg (24,14

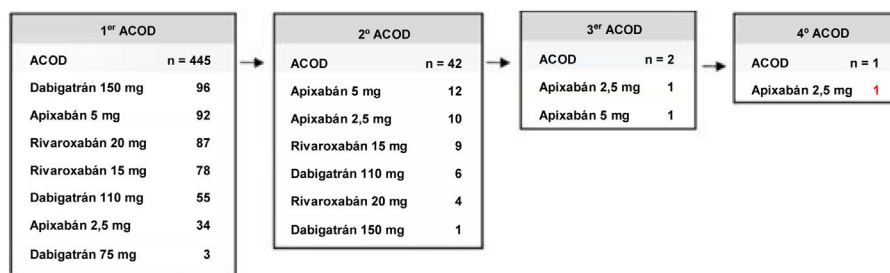


Figura 1 Diagrama de flujo del estudio.

Tabla 2 Uso previo de AVK y motivos para cambiar de AVK a ACOD

No	58 pacientes (13,1%)
Sí	387 pacientes (86,9%)
Motivos para cambiar a ACOD:	
Control deficiente del INR con buen cumplimiento del AVK	308 (79,5%)
Complicación tromboembólica	42 (10,8%)
Ictus hemorrágico previo o alto riesgo de hemorragia intracraneal	12 (3,1%)
Alergia o intolerancia al AVK	7 (1,8%)
Dificultades de seguimiento	5 (1,3%)
Otros	13 (3,3%)

Pacientes n = 445.

Tabla 3 Descripción de los motivos del cambio de tratamiento entre ACOD

Motivos del cambio de tratamiento	N.º de pacientes (%)
Toxicidad ^a	10 (23,8%)
Hemorragia	9 (21,4%)
Otros	9 (21,4%)
Aumento del aclaramiento de creatinina	7 (16,7%)
Ictus	4 (9,5%)
Hemorragia + aumento del aclaramiento de creatinina	2 (4,8%)
Anemia ferropénica sin hemorragia evidente	1 (2,4%)

^a Nueve de los 10 casos de toxicidad estuvieron relacionados con dispepsia por dabigatrán.

eventos/100 años/paciente). En lo que respecta al resto de la serie, las tasas fueron mayores con rivaroxabán 15 mg y dabigatrán 110 mg, aunque la diferencia no alcanzó significación estadística ($p=0,071$ en la prueba del orden logarítmico).

En el análisis multifactorial, que consistió en analizar el tiempo transcurrido hasta la aparición de un evento tromboembólico, se incluyeron inicialmente las siguientes variables: grupo de tratamiento, edad, sexo, aclaramiento de creatinina, puntuación CHA₂DS₂VASC, evento tromboembólico previo y uso previo de AVK. Tras aplicar el modelo de selección retrógrada automática, se excluyó el uso previo de AVK y el peso. La puntuación CHA₂DS₂VASC, el

ictus previo y la edad se asociaron de forma independiente a un mayor riesgo de ictus (tabla 5).

Las tasas de hemorragias importantes, NICR e intracraneales fueron de 2,4, 5 y 0,5 eventos/100 años/paciente, respectivamente (tabla 5 complementaria). Estas tasas fueron mayores con dabigatrán 110 mg, aunque la diferencia no alcanzó significación estadística ($p=0,54$ en la prueba del orden logarítmico).

En el análisis multifactorial, que consistió en analizar el tiempo transcurrido hasta la aparición de un evento hemorrágico importante o NICR, se incluyeron inicialmente las siguientes variables: grupo de tratamiento, edad, sexo, peso, aclaramiento de creatinina, puntuación HAS-BLED, uso previo de AVK y uso concomitante de antiagregantes plaquetarios. Tras aplicar el modelo de selección retrógrada automática, se excluyó la puntuación HAS-BLED, el aclaramiento de creatinina, el uso previo de AVK y el peso. El uso concomitante de antiagregantes plaquetarios, el sexo masculino y la edad se asociaron de forma independiente a un mayor riesgo de hemorragias (tabla 5). Los resultados fueron los mismos en un modelo de selección anterógrada.

Discusión

Se presentan los resultados de un programa de gestión de ACOD en una cohorte de 445 pacientes (490 episodios) con FANV controlada en la práctica clínica habitual, con un seguimiento previsto de hasta 3 años, en el servicio de hematología de un hospital regional español (Hospital Universitario de Sagunto, Valencia, España). En nuestro estudio hay 2 hallazgos principales; en primer lugar, a pesar de que existen diferencias significativas en cuanto a la población de interés entre los estudios fundamentales y la práctica clínica cotidiana, siguen siendo válidos los mensajes clave de los primeros en cuanto a los beneficios asociados a los ACOD. En segundo lugar, la descripción de un patrón prevalente de cambio de tratamiento entre ACOD. Además, se describe un ejemplo concreto de aplicación de las directrices internacionales en forma de un programa de consenso para la gestión de los ACOD.

El uso de ACOD en España es notablemente menor que en otros países vecinos, ya que el reembolso de las recetas requiere la aprobación de las autoridades sanitarias. En consecuencia, los estudios para evaluar el uso de ACOD en la práctica clínica en la población española son escasos. Aunque se han publicado unos pocos estudios retrospectivos fundamentados en bases de datos que contenían historias clínicas electrónicas¹⁷⁻²¹ o registros prospectivos¹¹, la mayo-

Tabla 4 Episodios con interrupción del seguimiento antes de la conclusión del estudio

	Apixabán 2,5 mg (n = 46)	Apixabán 5 mg (n = 105)	Dabigatrán 110 mg (n = 61)	Dabigatrán 110 mg (n = 97)	Rivaroxabán 15 mg (n = 87)	Rivaroxabán 20 mg (n = 91)	Dabigatrán 75 mg (n = 3)	Total (n = 490)
Total con interrupción del seguimiento (%)	17 (37%)	28 (26,7%)	25 (41%)	25 (25,8%)	35 (40,2%)	24 (26,4%)	2 (66,7%)	156 (31,8%)
Pérdida de contacto durante el seguimiento								
n.º (%)	1 (2,2%)	3 (2,9%)	1 (1,6%)	0 (0%)	1 (1,2%)	1 (1,1%)	0 (0%)	7 (1,4%)
meses, mediana (C1-C3)	12	13,2 (10,3-3,8)	11,8	—	3	4	—	11,8 (5,7-12,6)
Muerte por ictus-hemorragia^a								
n.º (%)	0 (0%)	1 (0,9%)	1 (1,6%)	0 (0%)	2 (2,3%)	0 (0%)	0 (0%)	4 (0,8%)
meses, mediana (C1-C3)	—	35	10	—	15,5 (13,7-17,4)	—	—	15,5 (11,4-23,1)
Muerte por otras causas								
n.º (%)	10 (21,7%)	7 (6,7%)	5 (8,2%)	2 (2,1%)	11 (12,6%)	3 (3,3%)	0 (0%)	38 (7,8%)
meses, mediana (C1-C3)	12,2 (9,3-18)	16,8 (7,7-20,8)	12,3 (12,3-15,6)	16,3 (13,2-19,4)	8,8 (4,9-18,8)	22,9 (12-23,9)	—	12,4 (6-21,4)
Interrupción definitiva del ACOD								
n.º (%)	6 (13%)	17 (16,2%)	18 (29,5%)	23 (23,7%)	21 (24,1%)	20 (22%)	2 (66,7%)	107 (21,8%)
meses, mediana (C1-C3)	11 (9-11,9)	4,7 (3,1-16,9)	7,2 (1,9-20)	4,2 (1,9-7,7)	11,1 (6,2-19,7)	11,9 (3,8-19,3)	6,8 (6,4-7,3)	7,7 (3,1-17,7)
Motivos de la interrupción, n.º (%)								
Hemorragia	1 (2,2%)	3 (2,9%)	2 (3,3%)	4 (4,1%)	3 (3,4%)	8 (8,8%)	0 (0%)	21 (4,3%)
Empeoramiento del CrCl	0 (0%)	4 (3,8%)	1 (1,6%)	2 (2,1%)	4 (4,6%)	5 (5,5%)	0 (0%)	16 (3,3%)
Toxicidad ^b	0 (0%)	1 (0,9%)	4 (6,6%)	7 (7,2%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	12 (2,4%)
Ictus	1 (2,2%)	2 (1,9%)	2 (3,3%)	1 (1%)	4 (4,6%)	0 (0%)	1 (33,3%)	11 (2,2%)
Anemia sin hemorragia manifiesta	0 (0%)	0 (0%)	1 (1,6%)	0 (0%)	2 (2,3%)	1 (1,1%)	0 (0%)	4 (0,8%)
Hemorragia + empeoramiento del CrCl	0 (0%)	1 (0,9%)	3 (4,9%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	4 (0,8%)
Otros ^c	4 (8,7%)	6 (5,7%)	5 (8,2%)	9 (9,3%)	8 (9,2%)	6 (6,6%)	1 (33,3%)	39 (7,9%)
Nuevo tratamiento, n.º (%)								
ACOD	3 (50%)	8 (47,1%)	10 (55,5%)	15 (65,2%)	5 (23,8%)	16 (80%)	1 (50%)	58 (54,2%)
AVK	0 (0%)	4 (23,5%)	5 (27,8%)	5 (21,7%)	7 (33,3%)	3 (15%)	0 (0%)	24 (22,4%)
Ninguno	3 (50%)	5 (29,4%)	3 (16,7%)	3 (13%)	9 (42,9%)	1 (5%)	1 (50%)	25 (23,4%)

AVK: antagonistas de la vitamina K; CrCl: aclaramiento de creatinina.

En 29 episodios, el seguimiento se interrumpió antes de transcurrir 3 meses desde el inicio del tratamiento con el ACOD.

^a Hemorragia subaracnoidea: un paciente tratado con apixabán 5 mg; ictus: un paciente tratado con dabigatrán 110 mg y otro con rivaroxabán 15 mg; ictus con transformación hemorrágica: un paciente tratado con rivaroxabán 15 mg.

^b Todos los casos de toxicidad estuvieron relacionados con dispepsia por dabigatrán, excepto en un paciente que recibió apixabán 5 mg.

^c Otros motivos de suspensión del tratamiento: 11 pacientes = situación clínica grave; 7 pacientes = ajustes de la dosis; 2 pacientes = inicio del tratamiento con antiagregantes plaquetarios, etc.

Tabla 5 Razones de riesgos instantáneos correspondientes al tiempo transcurrido hasta la aparición de un evento tromboembólico, *imagen superior*, y el tiempo transcurrido hasta la aparición de un evento hemorrágico, *imagen inferior* (modelo de regresión de Cox)

VARIABLES	Razón de riesgos instantáneos	IC del 95%	Valor de p
Rivaroxabán 15 mg	1	—	—
Apixabán 2,5 mg	0,227	0,026-1,999	0,182
Apixabán 5 mg	1,019	0,287-3,624	0,977
Dabigatrán 110 mg	0,414	0,103-1,658	0,213
Dabigatrán 150 mg	0,541	0,094-3,116	0,491
Rivaroxabán 20 mg ^a	—	—	—
Edad	1,196	1,052-1,359	0,006
Sexo (varones)	1,916	0,698-5,258	0,207
Aclaramiento de creatinina	1,024	0,997-1,052	0,080
Tromboembolia previa	4,229	1,517-11,791	0,006
Dabigatrán 110 mg	1	—	—
Apixabán 2,5 mg	0,243	0,051-1,148	0,074
Apixabán 5 mg	0,959	0,382-2,404	0,928
Dabigatrán 150 mg	1,62	0,628-4,175	0,318
Rivaroxabán 15 mg	0,506	0,1961-307	0,159
Rivaroxabán 20 mg	1,544	0,591-4,020	0,375
Edad	1,072	1,022-1,125	0,005
Sexo (varones)	2,096	1,180-3,722	0,012
Antiagregantes plaquetarios, sí	7,052	2,277-21,838	0,001

IC del 95%: intervalo de confianza del 95%.

Valor de $p < 0,05$. Se eligió «Rivaroxabán 15 mg» como categoría de referencia porque este grupo de tratamiento tuvo la mayor proporción de eventos tromboembólicos.

^a En el grupo de tratamiento con rivaroxabán 20 mg no se observaron eventos tromboembólicos.

Se eligió «Dabigatrán 110 mg» como categoría de referencia porque este grupo de tratamiento con dabigatrán tuvo la mayor proporción de eventos hemorrágicos.

ría de estos estudios se han centrado exclusivamente en la distribución de los diferentes ACOD/dosis prescritos y en las características de los pacientes¹⁷⁻²¹ y tan solo en unos pocos se han analizado los ictus y eventos hemorrágicos^{11-13,22}. Hasta donde sabemos, el estudio de Cerdá et al.¹³, realizado en una cohorte de 1.443 pacientes de un solo centro, es el único con una metodología comparable a la nuestra, de modo que contó con unas características iniciales y un seguimiento similares a los de nuestra cohorte de pacientes. Mientras que, en el estudio de Cerdá et al., el rivaroxabán fue el ACOD más prescrito (casi el 50% de todas las prescripciones), en nuestro estudio, los diferentes ACOD estuvieron bien equilibrados.

Cabe destacar que el perfil clínico de los pacientes de nuestra serie difirió según el ACOD administrado. Parece que estos diferentes perfiles no son aleatorios, sino que están en consonancia con publicaciones recientes en las que se han analizado las características de los pacientes a los que se prescriben ACOD en la práctica habitual^{23,24}. En los pacientes geriátricos existe un mayor margen de

insuficiencia renal y un bajo riesgo de hemorragia digestiva del apixabán³, el cual, junto con los datos del ensayo RELY², entraña un menor riesgo de ictus isquémico, con independencia de la edad. Sin embargo, una interacción entre la edad y el riesgo de hemorragias podría explicar las diferencias en las prescripciones²⁵.

Nuestra población tenía una edad más avanzada y una peor filtración glomerular que la de los estudios fundamentales. La mediana de la puntuación CHADSVASC también fue mayor, lo que refleja el hecho de que los pacientes de la práctica clínica presentan más comorbilidad que los seleccionados en ensayos aleatorizados. Sin embargo, nuestras tasas de eventos hemorrágicos y trombóticos fueron similares a las de los ensayos clínicos. En conjunto, las características de los pacientes de nuestro estudio difirieron de las de los ensayos fundamentales e indicaron un mayor riesgo potencial de complicaciones clínicas en nuestros pacientes. No obstante, en lugar de observar los peores resultados esperados, nuestros resultados confirman los beneficios de los ACOD en cuanto a una eficacia similar y unas menores tasas de eventos adversos que con el acenocumarol. La contribución de los estudios de la práctica clínica es de suma importancia, tal y como demuestran las experiencias previas con otros fármacos, como cerivastatina en la hiperlipidemia o sibutramina y rimonabant en la obesidad. En estos ejemplos, la práctica cotidiana no confirmó la seguridad y eficacia de estos fármacos según habían postulado los ensayos clínicos. Las consecuencias de extrapolar los resultados de ensayos aleatorizados a la población general afectada por FANV son de amplio alcance. Una publicación reciente señala la superioridad de los tres anticoagulantes directos respecto al acenocumarol en cuanto a coste/efectividad en un entorno español²⁶. A falta de pruebas científicas basadas en datos clínicos o económicos, parece que las restricciones administrativas en relación con los ACOD resultan innecesarias.

Las tasas de ictus en nuestro estudio (1,6 eventos/100 años/paciente) fueron similares a las comunicadas en los ensayos fundamentales, que oscilaron entre 1,1 y 1,7 eventos/100 años/paciente. De manera análoga, las tasas de hemorragias importantes (2,4/100 años/paciente), NICR (5/100 años/paciente) e intracraneales (0,5/100 años/paciente) en nuestro estudio estuvieron dentro de los intervalos comunicados en ensayos aleatorizados. La edad y el ictus/AIT previo fueron factores predictivos independientes de eficacia, de acuerdo con estudios anteriores²⁷⁻³².

Aunque aún no se han aclarado totalmente los factores de riesgo de hemorragias durante el tratamiento con ACOD y se dispone de pocos datos sobre la utilidad clínica de diversas puntuaciones de riesgo hemorrágico en este contexto, la puntuación HAS-BLED es la más utilizada y la que cuenta con mejores datos para predecir el riesgo de hemorragias¹⁰. En nuestro estudio, la edad, el uso concomitante de ácido acetilsalicílico y el sexo masculino fueron factores predictivos independientes de hemorragias. Numerosos estudios han puesto de relieve la mayor propensión a las hemorragias de los pacientes de edad avanzada^{7,30,31,33,34} y de los que reciben la combinación de anticoagulantes orales y antiagregantes plaquetarios^{35-37,39}. La influencia del sexo en las tasas de hemorragias es más controvertida, aunque hay algunos estudios que confirman nuestros resultados³⁸⁻⁴⁰.

Aunque no se han realizado comparaciones directas entre ACOD, en una serie de revisiones sistemáticas y metaanálisis

de EAC y estudios observacionales se han comparado la eficacia y seguridad de ACOD. En general, en comparación con lo que ofrecen la warfarina y el apixabán, los ACOD muestran el perfil más favorable^{41–43}. En nuestro estudio no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ACOD concretos.

Se desconoce si con todos los ACOD hay tasas similares de cambio de tratamiento. La información al respecto en la bibliografía es escasa, aunque se trata de una cuestión frecuente en la práctica clínica⁴⁴. Una característica distintiva de nuestro estudio es que se analizó la suspensión definitiva de los ACOD, los ajustes de dosis y los patrones de cambio entre ACOD. En un metaanálisis reciente se revisaron estudios en los que se comparó la prevalencia de cambio de un ACOD por otro en pacientes con FANV, y reveló que el cambio entre ACOD es frecuente, de modo que llega a afectar al 11% de los pacientes durante su vida⁴⁵. Entre los ACOD, el apixabán entrañó un menor riesgo de cambio de un ACOD por otro que el dabigatrán y el rivaroxabán, aunque en este estudio no se dispuso de datos sobre las causas específicas del cambio de tratamiento. En otra serie de casos se constató una mayor tasa de cambio de tratamiento con el dabigatrán⁴⁶. Estos resultados se asemejaron a los de nuestro estudio, en el que casi el 10% de los pacientes se sometieron a ajustes de la dosis o cambiaron a otro ACOD, observándose los mayores porcentajes en los usuarios de dabigatrán (13,6%) y los menores, en los pacientes tratados con apixabán (3,9%). Además, el apixabán fue el ACOD elegido con mayor frecuencia como opción alternativa. La menor tasa de hemorragias observada con el apixabán que con el rivaroxabán y el dabigatrán en varios estudios de la práctica clínica^{23,24,47,48} y su menor dependencia de la función renal podrían influir en estas decisiones terapéuticas.

En lo que respecta a la evaluación de la idoneidad de la dosis, la incidencia de uso no recogido en la ficha técnica en nuestro estudio fue del 23,8%, siendo la infradosificación mucho más frecuente (22%) que la sobredosificación (1,8%). Estas cifras están en consonancia con estudios anteriores en los que se comunicó el uso de una dosis no recomendada hasta en el 30% de los pacientes con FANV, en su mayoría por infradosificación^{40,49}. Un factor subyacente importante podría ser un sesgo hacia una mayor preocupación por las hemorragias entre los médicos⁵⁰. Hay que tener en cuenta que, en la práctica clínica real, no siempre puede definirse la idoneidad de forma directa. Por ejemplo, en nuestro estudio, 36 de los 56 (64%) pacientes con infradosificación, en sentido estricto, de rivaroxabán tenían más de 80 años o un aclaramiento de creatinina de 50-60 ml/min. Debido al pequeño tamaño de la muestra, no se analizaron diferencias en cuanto a resultados en estos casos. Aunque los datos a este respecto no han sido uniformes, existe preocupación por un posible aumento de los eventos hemorrágicos o tromboembólicos en estos casos⁴⁰.

Por último, hay que destacar que nuestro programa de gestión de ACOD en pacientes con FANV está en consonancia con las directrices publicadas recientemente de la ESC, que subrayan la importancia de prestar una asistencia integrada de la FA en todos los niveles sanitarios (vía ABC) para optimizar la seguridad y eficacia del tratamiento⁹. Aunque los pacientes tratados con ACOD, a diferencia de los tratados con AVK, no precisan controles analíticos periódicos, resulta esencial que participen las consultas de anticoagu-

lación y que proporcionen orientación sobre la gestión de los ACOD. Nuestro programa ofrece una referencia sólida y actualizada, difunde los conocimientos, está dirigido a todos los niveles asistenciales e integra gestión clínica. En nuestra opinión, el seguimiento centralizado dentro de las unidades de hematología debería estratificarse en función del nivel de riesgo de complicaciones tromboembólicas y hemorrágicas del paciente.

Los puntos fuertes de nuestro estudio son, en primer lugar, que los datos clínicos y analíticos se recogieron de forma prospectiva, lo que depara una buena calidad de los datos, y, en segundo lugar, que las decisiones terapéuticas siguieron un protocolo consensuado entre los médicos participantes. El pequeño número de pacientes, el breve período de seguimiento y las condiciones especiales que se aplican al sistema sanitario español constituyen limitaciones de nuestro estudio que podrían reducir la generalización de las conclusiones. Otra limitación deriva del hecho de que en este estudio no pudo compararse el rendimiento de nuestro programa con la situación previa. En consecuencia, no pueden hacerse afirmaciones respecto a una posible superioridad.

Conclusiones

En conclusión, nuestro estudio complementa los escasos datos disponibles sobre el uso de ACOD en pacientes con FANV en España. Además de confirmar un buen perfil de seguridad y eficacia, analiza el patrón de cambio de tratamiento entre ACOD y ofrece un modelo sólido basado en un protocolo consensuado bajo la vigilancia de unidades especializadas.

Financiación

Los autores declaran que no han recibido financiación para realizar este estudio.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que carecen de conflicto de intereses.

Anexo. Material adicional

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en [doi:10.1016/j.rce.2023.03.007](https://doi.org/10.1016/j.rce.2023.03.007).

Bibliografía

1. Apenteng PN, Murray ET, Holder R, Hobbs FDR, Fitzmaurice DA. An international longitudinal registry of patients with atrial fibrillation at risk of stroke (GARFIELD): The UK protocol. *BMC Cardiovasc Disord.* 2013;13:31. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2261-13-31>.
2. 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. <http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa0905561>.
3. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al. Apixaban versus Warfarin in Patients

- with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365:981–92, <http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa1107039>.
4. 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, <http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa1009638>.
 5. Carmo J, Costa FM, Ferreira J, Mendes M. Dabigatran in real-world atrial fibrillation: Meta-analysis of observational comparison studies with vitamin K antagonists. *Thromb Haemost.* 2009;116:754–63, <http://dx.doi.org/10.1160/TH16-03-0203>.
 6. Huisman MV, Rothman KJ, Paquette M, Teutsch C, Diener HC, Dubner SJ, et al. Two-year follow-up of patients treated with dabigatran for stroke prevention in atrial fibrillation: Global Registry on Long-Term Antithrombotic Treatment in Patients with Atrial Fibrillation (GLORIA-AF) registry. *Am Heart J.* 2018;198:55–63, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ahj.2017.08.018>.
 7. 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, <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehv466>.
 8. Li X, 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, <http://dx.doi.org/10.1160/TH17-01-0068>.
 9. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al., 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2016;37:e1–88, <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehw210>.
 10. 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): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2021;42:373–498, <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa612>.
 11. Anguita Sánchez M, Bertomeu Martínez V, Ruiz Ortiz M, Cequier Fillat Á, Roldán Rabadán I, Muñoz García J, et al., FANTASIA study investigators. Direct oral anticoagulants versus vitamin K antagonists in real-world patients with nonvalvular atrial fibrillation. The FANTASIA study [Article in English, Spanish]. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2020;73:14–20, <http://dx.doi.org/10.1016/j.rec.2019.02.021>.
 12. Ramagopalan SV, Sicras-Mainar A, Polanco-Sanchez C, Carroll R, de Bobadilla JF. Patient characteristics and stroke and bleeding events in nonvalvular atrial fibrillation patients treated with apixaban and Vitamin K antagonists: A Spanish real-world study. *J Comp Eff Res.* 2019;8:1201–12, <http://dx.doi.org/10.2217/cer-2019-0079>.
 13. 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, <http://dx.doi.org/10.2217/cer-2018-0134>.
 14. Kaatz S, Ahmad D, Spyropoulos AC, Schulman S. Definition of clinically relevant non-major bleeding in studies of anticoagulants in atrial fibrillation and venous thromboembolic disease in non-atrial patients: Communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost.* 2015;13:2119–26, <http://dx.doi.org/10.1111/jth.13140>.
 15. R Core Team. R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing [consultado 3 Sep 2022] Disponible en: <https://www.R-project.org/>; 2021.
 16. Benjamini Y, Hochberg Y. Controlling the False Discovery Rate: A Practical and Powerful Approach to Multiple Testing. *J R Stat Soc Series B Stat Methodol.* 2015;57:289–300, <http://dx.doi.org/10.2307/2346101>.
 17. 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.* 2017;44, <http://dx.doi.org/10.1016/j.semerg.2017.09.005>.
 18. De la Figuera M, Cinza S, Marín N, Egocheaga I, Prieto MA. Clinical characteristics of patients with atrial fibrillation treated with direct oral anticoagulants attended in primary care setting. The SILVER-AP study [Article in Spanish]. *Aten Primaria.* 2018;50:359–67, <http://dx.doi.org/10.1016/j.aprim.2017.05.009>.
 19. Gomez-Lumbreras A, Cortes J, Giner-Soriano M, Quijada-Manuitt MA, Morros R. Characteristics of Apixaban-Treated Patients, Evaluation of the Dose Prescribed, and the Persistence of Treatment: A Cohort Study in Catalonia. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2018;23:494–501, <http://dx.doi.org/10.1177/1074248418778544>.
 20. Mostaza JM, Suárez Fernández C, Castilla Guerra L, Suriñach JM, Tamarit J, Diaz Diaz JL, et al. Type and doses of oral anticoagulants and adherence to anticoagulant treatment in elderly patients with atrial fibrillation: The ESPARTA study. *J Comp Eff Res.* 2018;7:223–32, <http://dx.doi.org/10.2217/cer-2017-0034>.
 21. Peris Vidal J, Ferreira Argüelles M, Hidalgo Urbano RJ, Marco Vera P, García Quintana A, Alonso Martín J, et al. Patients with non-valvular atrial fibrillation treated with rivaroxaban in Spain: Unequal access to oral direct anticoagulants (HEROIC study). *Cardiocyte.* 2018;53:159–65, <http://dx.doi.org/10.1016/j.carccr.2018.04.002>.
 22. Rodríguez-Bernal CL, Santa-Ana-Téllez Y, García-Sempere A, Hurtado I, Peiró S, Sanfélix-Gimeno G. Clinical outcomes of nonvitamin K oral anticoagulants and acenocoumarol for stroke prevention in contemporary practice: A population-based propensity-weighted cohort study. *Br J Clin Pharmacol.* 2021;87:632–43, <http://dx.doi.org/10.1111/bcp.14430>.
 23. Rutherford OCW, Jonasson C, Ghanima W, Söderdahl F, Halvorsen S. Comparison of dabigatran, rivaroxaban, and apixaban for effectiveness and safety in atrial fibrillation: A nationwide cohort study. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2020;6:75–85, <http://dx.doi.org/10.1093/ehjcvp/pvz086>.
 24. van Ganse E, Danchin N, Mahé I, Hanon O, Jacoud F, Nolin M, et al. Comparative Safety and Effectiveness of Oral Anticoagulants in Nonvalvular Atrial Fibrillation: The NAXOS Study. *Stroke.* 2020;51:2066–75, <http://dx.doi.org/10.1161/STROKEAHA.120.028825>.
 25. Grymonprez M, Steurbaut S, de Backer TL, Petrovic M, Lahousse L, Noordam R, et al. Effectiveness and Safety of Oral Anticoagulants in Older Patients With Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front. Pharmacol.* 2020;11:1663–9812, <http://dx.doi.org/10.3389/fphar.2020.583311>.
 26. Monreal-Bosch M, Soulard S, Crespo C, Brand S, Kansal A. Comparison of the cost-utility of direct oral anticoagulants for the prevention of stroke in patients with atrial fibrillation in Spain [Article in Spanish]. *Rev Neurol.* 2017;64:247–56, <http://dx.doi.org/10.33588/rn.6406.2016311>.
 27. Marinigh R, Lip GYH, Fiotti N, Giansante C, Lane DA. Age as a risk factor for stroke in atrial fibrillation patients: Implications for thromboprophylaxis. *J Am Coll Cardiol.* 2010;56:827–37, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2010.05.028>.

28. Olesen JB, Lip GYH, Hansen ML, Hansen PR, Tolstrup JS, Lindhardsen J, et al. Validation of risk stratification schemes for predicting stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation: Nationwide cohort study. *BMJ*. 2011;342:d124, <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.d124>.
29. Hijazi Z, Lindbäck J, Alexander JH, Hanna M, Held C, Hylek E, et al., ARISTOTLE and STABILITY Investigators. The ABC (age, biomarkers, clinical history) stroke risk score: A biomarker-based risk score for predicting stroke in atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2016;37:1582–90, <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehw054>.
30. Kim TH, Yang PS, Yu HT, Jang E, Uhm JS, Kim JY, et al. Age threshold for ischemic stroke risk in atrial fibrillation cohort data covering the entire Korean population. *Stroke*. 2018;49:1872–9, <http://dx.doi.org/10.1161/STROKEAHA.118.021047>.
31. Graham DJ, Reichman ME, Wernecke M, Hsueh YH, Izem R, Southworth MR, et al. Stroke, bleeding, and mortality risks in elderly medicare beneficiaries treated with dabigatran or rivaroxaban for nonvalvular atrial fibrillation. *JAMA Intern Med*. 2016;176:1662–71, <http://dx.doi.org/10.1001/jamainternmed.2016.5954>.
32. Patti G, Lucerna M, Pecan L, Siller-Matula JM, Cavallari I, Kirchhof P, de Caterina R. Thromboembolic Risk, Bleeding Outcomes and Effect of Different Antithrombotic Strategies in Very Elderly Patients With Atrial Fibrillation: A Sub-Analysis From the PREFER in AF (PREvention of Thromboembolic Events-European Registry in Atrial Fibrillation). *J Am Heart Assoc*. 2017;6, <http://dx.doi.org/10.1161/JAHA.117.005657>.
33. Tamayo S, Peacock WF, Patel M, Sicignano N, Hopf KP, Fields LE, et al. Characterizing major bleeding in patients with non-valvular atrial fibrillation: A pharmacovigilance study of 27 467 patients taking Rivaroxaban. *Clin Cardiol*. 2015;3:63–8, <http://dx.doi.org/10.1002/clc.22373>.
34. Akhtar T, Fratti JDC, Mattumpuram J, Fugar S, Uprety A, Nwaichi C, et al. Factors associated with bleeding events in patients on rivaroxaban for non-valvular atrial fibrillation: A real-world experience. *Int J Cardiol*. 2020;320:78–82, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2020.06.032>.
35. Steinberg BA, Shrader P, Thomas L, Ansell J, Fonarow GC, Gersh BJ, et al. Off-Label Dosing of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants and Adverse Outcomes: The ORBIT-AF II Registry. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68:2597–604, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2016.09.966>.
36. Kumar S, Danik SB, Altman RK, Barrett CD, Lip GYH, Chatterjee S, et al. Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants and Antiplatelet Therapy for Stroke Prevention in Patients with Atrial Fibrillation: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Cardiol Rev*. 2016;24:218–23, <http://dx.doi.org/10.1097/CRD.000000000000088>.
37. Lemesle G, Ducrocq G, Elbez Y, van Belle E, Goto S, Cannon CP, et al. Vitamin K antagonists with or without long-term antiplatelet therapy in outpatients with stable coronary artery disease and atrial fibrillation: Association with ischemic and bleeding events. *Clin Cardiol*. 2017;40:932–9, <http://dx.doi.org/10.1002/clc.22750>.
38. Raccah BH, Perlman A, Zwas DR, Hochberg-Klein S, Masarwa R, Muszkat M, et al. Gender Differences in efficacy and safety of direct oral anticoagulants in atrial fibrillation: Systematic review and network meta-analysis. *Ann Pharmacother*. 2018;52:1135–42, <http://dx.doi.org/10.1177/1060028018771264>.
39. Goodman SG, Wojdyla DM, Piccini JP, White HD, Paolini JF, Nessel CC, et al. Factors associated with major bleeding events: Insights from the 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). *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:891–900, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2013.11.013>.
40. Vinereanu D, Stevens SR, Alexander JH, Al-Khatib SM, Avetum A, Bahit MC, et al. Clinical outcomes in patients with atrial fibrillation according to sex during anticoagulation with apixaban or warfarin: A secondary analysis of a randomized controlled trial. *Eur Heart J*. 2015;36:3268–75, <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehv447>.
41. Ntaios G, Papavasileiou V, Makaritsis K, Vemmos K, Michel P, Lip GYH. Real-World Setting Comparison of Nonvitamin-K Antagonist Oral Anticoagulants Versus Vitamin-K Antagonists for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke*. 2017;48:2494–503, <http://dx.doi.org/10.1161/STROKEAHA.117.017549>.
42. Malik AH, Yandrapalli S, Aronow WS, Panza JA, Cooper HA. Meta-Analysis of Direct-Acting Oral Anticoagulants Compared With Warfarin in Patients >75 Years of Age. *Am J Cardiol*. 2019;123:2051–7, <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2019.02.060>.
43. Menichelli D, del Sole F, di Rocco A, Farcomeni A, Vestri A, Violi F, et al. Real-world safety and efficacy of direct oral anticoagulants in atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis of 605 771 patients. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2021;7:f11–9, <http://dx.doi.org/10.1093/ehjcvp/pvab002>.
44. Manzoor BS, Walton SM, Sharp LK, Galanter WL, Lee TA, Nutescu EA, et al. High number of newly initiated direct oral anticoagulant users switch to alternate anticoagulant therapy. *J Thromb Thrombolysis*. 2017;44:435–41, <http://dx.doi.org/10.1007/s11239-017-1565-2>.
45. Romoli M, Marchetti G, Bernardini F, Urbinati S. Switching between direct oral anticoagulants: A systematic review and meta-analysis. *J Thromb Thrombolysis*. 2021;52:560–6, <http://dx.doi.org/10.1007/s11239-020-02367-2>.
46. Marchetti G, Bernardini F, Romoli M, Urbinati S. Switching across direct oral anticoagulants: A real-life-setting pilot prospective study. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2021;22:453–8, <http://dx.doi.org/10.2459/JCM.0000000000001118>.
47. Yao X, Abraham NS, Sangaralingham LR, Bellolio MF, McBane RD, Shah, et al. Effectiveness and safety of dabigatran, rivaroxaban, and apixaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *J Am Heart Assoc*. 2016;5:e003725, <http://dx.doi.org/10.1161/JAHA.116.003725>.
48. Staerk L, Gerds TA, Lip GYH, Ozenne B, Bonde AN, Lamberts M. Standard and reduced doses of dabigatran, rivaroxaban and apixaban for stroke prevention in atrial fibrillation: A nationwide cohort study. *J Intern Med*. 2018;283:45–55, <http://dx.doi.org/10.1111/joim.126833>.
49. Ruiz Ortiz M, Muñoz J, Míguez PR, Roldán I, Marín F, Esteve-Pastor MA, et al., FANTASIA study investigators. Inappropriate doses of direct oral anticoagulants in real-world clinical practice: Prevalence and associated factors. A subanalysis of the FANTASIA registry. *Europace*. 2018;20:1577–83, <http://dx.doi.org/10.1093/europace/eux316>.
50. Devereaux PJ, Anderson DR, Gardner MJ, Putnam W, Flowerdew GJ, Brownell BF, et al. Differences between perspectives of physicians and patients on anticoagulation in patients with atrial fibrillation: Observational study. *BMJ*. 2001;323:1218–21, <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.323.7323.1218>.