



**Universidad**  
Zaragoza



---

EVALUACIÓN DE LA  
SEGURIDAD DE LOS NUEVOS  
ANTICOAGULANTES ORALES  
SAFETY ASSESMENT OF  
NEW ORAL  
ANTICOAGULANTS

---

5 DE DICIEMBRE DE 2016  
MASTER DE SALUD PÚBLICA

AMALIA GASSÓ SÁNCHEZ

HOSPITAL UNIVERSITARIO MIGUEL SERVET

JOSÉ MANUEL REAL CAMPAÑA

UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA

SARA MALO FUMANAL

# ÍNDICE

1	RESUMEN.....	4
2	INTRODUCCIÓN .....	5
2.1.	FISIOLOGÍA DE LA COAGULACIÓN.....	5
2.2.	HEMORRAGIAS .....	6
2.3.	TROMBOEMBOLISMO VENOSO Y FIBRILACIÓN AURICULAR (FA).....	7
2.4.	EPIDEMIOLOGÍA Y CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES ANTICOAGULADOS EN ESPAÑA Y ARAGÓN.....	9
2.5.	CLASIFICACIÓN Y MECANISMO DE ACCIÓN DE LOS FÁRMACOS ANTICOAGULANTES ORALES.....	11
2.6	RECOMENDACIONES DE UTILIZACION DE LOS NUEVOS ANTICOAGULANTES ORALES.	18
2.7	VALORACIÓN BENEFICIO/RIESGO DE LOS ANTICOAGULANTES ORALES.....	19
2.8	MANEJO DE COMPLICACIONES HEMORRÁGICAS .....	21
2.9	ESTUDIOS DE EFICACIA DE LOS NUEVOS ANTICOAGULANTES ORALES COMERCIALIZADOS EN ESPAÑA .....	22
2.10	ESTUDIOS DE SEGURIDAD DE LOS NUEVOS ANTICOAGULANTES ORALES COMERCIALIZADOS EN ESPAÑA .....	23
2.11	ESTUDIOS COSTE-EFICACIA DE LOS ANTICOAGULANTES ORALES.....	25
2.12	JUSTIFICACIÓN.....	26
2.13	HIPÓTESIS .....	26
2.14	OBJETIVOS .....	27
3	PACIENTE Y MÉTODO .....	28
3.1	TIPO DE ESTUDIO.....	28
3.2	PACIENTES .....	28
3.3	FUENTES DE DATOS.....	28
3.4	TIPOS DE VARIABLES.....	29
3.5	ANÁLISIS ESTADÍSTICO .....	30

4	CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	32
5	RESULTADOS.....	33
5.1	CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA POBLACIÓN EN TRATAMIENTO CON ANTICOAGULANTES ORALES .....	33
5.2	CARACTERÍSTICAS DE LOS EVENTOS HEMORRÁGICOS .....	34
5.3	CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS Y CLÍNICAS DE LA POBLACION EN TRATAMIENTO CON FÁRMACOS ANTICOAGULANTES CON EVENTOS HEMORRÁGICOS.....	38
5.4	CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES EN TRATAMIENTO CON ANTICOAGULANTES ORALES CON EVENTOS HEMORRÁGICOS .....	42
5.5	FACTORES INFLUYENTES EN LA APARICIÓN DE HEMORRAGIAS .....	49
6	DISCUSIÓN.....	50
6.1	PRINCIPALES HALLAZGOS.....	50
6.2	DISCUSIÓN DE LOS DIFERENTES RESULTADOS OBTENIDOS.....	52
6.3	LIMITACIONES DEL ESTUDIO .....	59
6.4	LINEAS FUTURAS DE INVESTIGACIÓN.....	59
7	CONCLUSIONES .....	60
8	BIBLIOGRAFÍA.....	62

## ABREVIATURAS

AVK: Antagonistas de la Vitamina K.

FA: Fibrilación Auricular.

FT: Ficha Técnica.

HBPM: Heparinas de bajo peso molecular.

HNF: Heparinas no fraccionadas.

HTA: Hipertensión Arterial.

INR: International Normalized Ratio.

NACOS: Nuevos Anticoagulantes orales.

TEP: Tromboembolismo Pulmonar.

TEV: Tromboembolismo Venoso.

TPA: Tiempo de protrombina activada.

TTP: Tiempo de tromboplastina parcial.

TVP: Trombosis Venosa Profunda.

## 1 RESUMEN

*Introducción:* El objetivo es describir la frecuencia de complicaciones hemorrágicas en pacientes tratados con anticoagulantes orales. También se describen las características de estos pacientes y se comparan las frecuencias de hemorragias entre los distintos anticoagulantes orales, así como los factores que influyen en su aparición.

*Material y Métodos:* Se trata de un estudio observacional, retrospectivo unicéntrico. Se incluyeron los pacientes en tratamiento con anticoagulantes orales de Julio a Diciembre de 2015 del Sector II de Zaragoza, que acudieron al Servicio de Urgencias de Hospital Universitario Miguel Servet por presentar algún evento hemorrágico. Se elaboró una base de datos y se recogieron datos del evento hemorrágico, datos de las variables clínicas de los pacientes y datos demográficos de la población general anticoagulada y de los que presentaron el evento.

*Resultados:* Se analizaron un total de 371 eventos hemorrágicos, hallando mayor riesgo hemorrágico en el grupo en tratamiento con AVK y menor riesgo en el de los NACOS además, se halló una frecuencia de hemorragia mayor en los AVK respecto a los NACOS (4,14 vs 3,06%,  $p=0,011$ ). Por otro lado, el género masculino (OR=1,5, IC 1,15-1,83) es un factor de riesgo en padecer un evento hemorrágico y el tratamiento con Apixaban (OR=0,488, IC; 0,240-0,993) disminuye la aparición de un evento hemorrágico.

*Conclusión:* Los NACOS no han demostrado estar exentos de cualquier riesgo, además las hemorragias analizadas se producen principalmente en pacientes con bajo riesgo hemorrágico por lo que se debe realizar una utilización prudente de estos fármacos y se debería estudiar su utilización en pacientes con los mismos criterios para los que se utiliza un AVK, para discernir realmente su seguridad en este tipo de pacientes.

## 2 INTRODUCCIÓN

Dada las características de seguridad de los fármacos anticoagulantes y la reciente aparición de nuevos fármacos, de los que aún no se tiene mucha experiencia clínica, es de especial interés la realización de un estudio que compare la frecuencia de hemorragias entre los distintos anticoagulantes orales. Por ello, se realiza este análisis, comenzando con una breve introducción donde se definen los conceptos generales necesarios para el entendimiento de este estudio.

### **2.1. FISIOLÓGÍA DE LA COAGULACIÓN**

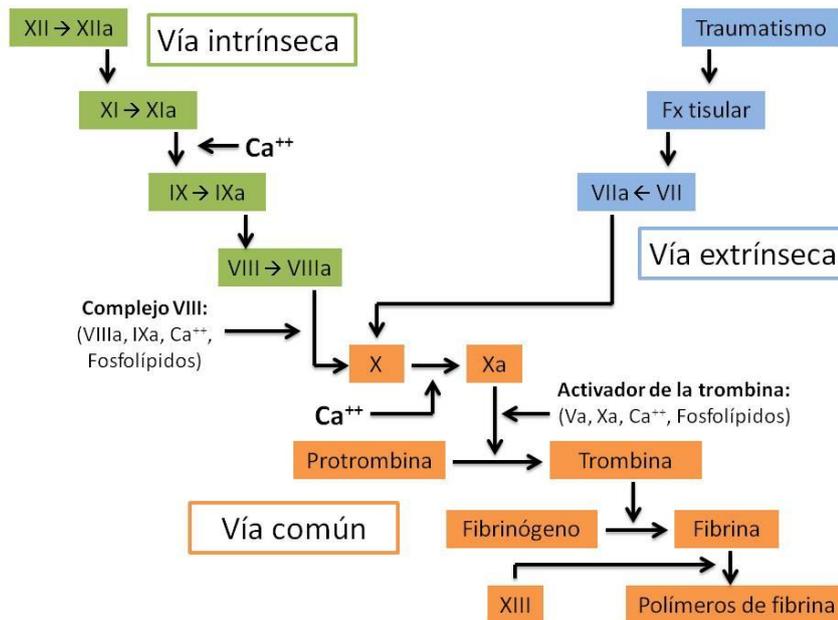
La coagulación es el proceso fisiológico en el cual la sangre pasa de líquido a sólido para evitar una hemorragia de un vaso sanguíneo. A raíz del daño del vaso se inicia, la hemostasia primaria y esta a su vez activa la hemostasia secundaria. [ 1] La hemostasia primaria empieza con la vasoconstricción refleja del vaso, a continuación, actúan las plaquetas que forman el tapón primario con pequeñas mallas de fibrina. [2]

La Figura I muestra la cascada de la coagulación de la hemostasia secundaria compuesta por la vía intrínseca y la vía extrínseca. En estas vías unos factores (pequeñas proteínas que intervienen en la coagulación) conducen a la activación de otros, hasta ese momento inactivos y así sucesivamente hasta llegar a la formación de la trombina. [ 2]

La mayoría de los factores se sintetizan en el hígado y algunos dependen de la vitamina K (X, IX, II y VII y la proteína C y S). La vía extrínseca se inicia con la unión del factor VII al factor tisular. Y la vía intrínseca se inicia con el factor XII, el cual se activa parcialmente, y actúa sobre la precalicreina formando calicreina. Ambas vías convergen en el factor X a partir de cual se inicia la denominada vía común, donde la trombina actúa para transformar el fibrinógeno en polímeros de fibrina, los cuales forman el coágulo. [ 2]

La vía extrínseca se mide con el tiempo de protrombina y la intrínseca con el tiempo de tromboplastina parcial activada. Ambas son parámetros de laboratorio que miden el tiempo que tarda en formarse el coágulo. Tras la formación del coágulo, y la regeneración del tejido dañado, para volver a la situación basal se tiene que destruir el coágulo. Esto se consigue a través del proceso fibrinolítico llevado a cabo principalmente por la plasmina. [ 3]

**Figura. I** Cascada de la Coagulación.



Fuente: <http://saulvelazquez.blogspot.com.es/2013/02/vias-y-cascada-de-la-coagulacion.html>

## 2.2. HEMORRAGIAS

La palabra hemorragia [ 4 ] es de origen griego y se compuso por la adición del vocablo αιματο (“haimato”, sangre) y ρραγία (“ragía”, flujo violento). La hemorragia es la pérdida de sangre externa al organismo, pero también la presencia de sangre en el organismo, fuera del compartimento vascular. Se percibe como dañina y pone en marcha la respuesta defensiva (inflamación), dando lugar a otros problemas añadidos a la pérdida de volumen. Se clasifican en función de varios criterios:

- Localización: epistaxis (hemorragia nasal), metrorragia (hemorragia uterina fuera del periodo menstrual), hemoptisis (expectoración de sangre proveniente de los pulmones o los bronquios), hematuria (expulsión de orina con sangre), melena (emisión de heces muy negras o con mal olor por el ano, estas heces están formadas por sangre digerida por el estómago y los intestinos), rectorragia (pérdida de sangre roja o fresca a través del ano, bien sola o asociada a las heces), hematemesis (vómito de sangre procedente del aparato digestivo) etc.
- Etiología:

- La hemorragia puede deberse a procesos traumático-inflamatorios que llevan a la rotura del vaso (resis), bien por sección del mismo (diéresis) o por debilitamiento progresivo de su pared (diabrosis), como ocurre en la tuberculosis pulmonar.
- Fallo en la capacidad de coagular la sangre (diátesis hemorrágica).
- Origen (venosas, arteriales o capilares)
- Pronóstico:
  - Graves: (Intracraneal, con descenso de la hemoglobina de más de 2 g/dL, y/o necesidad de transfusión). También se consideran hemorragias graves aquellas que suponen una pérdida de más de 2000 cc de sangre. Otros síntomas acompañantes son la disminución de la tensión arterial, de la consciencia y de la frecuencia cardiaca originándose un shock hipovolémico. La hemorragia mayor definida en todos los ensayos clínicos, es aquella que requiere ingreso.
  - Leves: no se requiere ingreso, no se produce un descenso en la hemoglobina de más de 2 gr/dL y no es intracraneal. [4]

### **2.3. TROMBOEMBOLISMO VENOSO Y FIBRILACIÓN AURICULAR (FA)**

El tromboembolismo venoso (TEV) y la fibrilación auricular (FA) son las principales enfermedades que requieren tratamiento anticoagulante oral, las cuales están estrechamente relacionadas entre sí.

#### **2.3.1.TROMBOEMBOLISMO VENOSO**

La trombosis venosa es la ocupación de las venas por un trombo. Si este es grande y se asienta en las venas profundas de las piernas se denomina trombosis venosa profunda. Los trombos pueden desprenderse en fragmentos pequeños y obstruir el flujo sanguíneo en los pulmones al ascender, dando lugar a la embolia del pulmón. Por tanto, la trombosis venosa profunda y el tromboembolismo pulmonar son dos manifestaciones del TEV. [5]

El TEV, puede ser debido a factores hereditarios (no provocados) o factores adquiridos (provocados) o a una combinación de factores de ambas clases. A su vez los provocados pueden ser temporales o persistentes y estos últimos pueden darse en condiciones reversibles o no reversibles. [ 6]

Los factores de riesgo adquiridos más frecuentes son: más de 48 horas de inmovilización en el mes anterior, ingresos hospitalarios en los tres meses anteriores, cirugía en los tres meses anteriores, malignidad en los tres meses anteriores, infecciones en los tres meses anteriores y hospitalización actual. También algunos medicamentos pueden producir tromboembolismo venoso, como los anticonceptivos orales donde el riesgo se incrementa sobre todo en los primeros 6-12 meses de iniciar la terapia. Otros medicamentos que se relacionan con la aparición de trombosis son la testosterona, los glucocorticoides, el bevacizumab y la terapia de reemplazamiento hormonal [ 6]

Respecto a los factores hereditarios predisponentes a tener trastornos de la coagulación se encuentra el factor V de Leiden o la proteína C y S, entre otros. [ 6]

Aproximadamente un 1 % de los ingresos hospitalarios en EEUU se deben a TEV. Así mismo se estiman 900000 casos de embolismo pulmonar y TEV por año, que provocan de 60000 a 300000 muertes en EEUU. La mayoría son pacientes no tratados con diagnósticos post mortem o no diagnosticados y atribuidos a otra etiología. Dos tercios de los casos de TEV están asociados a los primeros 90 días de hospitalización siendo la enfermedad médica, la cirugía mayor o la inmovilización los principales factores de riesgo. [ 7]

### 2.3.2.FIBRILACIÓN AURICULAR

La fibrilación auricular (FA) es una taquiarritmia supraventricular en la que la aurícula se activa de manera descoordinada sin contracción efectiva. Su presencia supone un aumento de riesgo de ictus y tromboembolismo periférico [ 8] debido a la acumulación de sangre en las aurículas por la falta de contracción del corazón. Ese remanso favorece la formación de coágulos que pueden salir del corazón y obstruir algún vaso. Por tanto, la zona afectada recibe menos oxigenación pudiendo perder su función. [ 9]

Las causas más frecuentes de fibrilación auricular son la hipertensión, problemas cardíacos, enfermedades hormonales y las fibrilaciones idiopáticas. Hay dos tipos, la fibrilación auricular paroxística (temporal) y la fibrilación auricular permanente. [ 10]

En la génesis y mantenimiento de la fibrilación auricular deben considerarse los factores genéticos que constituyen un 5% de todas las fibrilaciones y cerca de un 15% de las fibrilaciones idiopáticas. También existen dos factores predisponentes estructurales la dilatación auricular y el haz de Bachmann, este último es el que interviene en la conducción fibrilatoria de aurícula izquierda a aurícula derecha. Otros factores son los electrofisiológicos, para cuyo estudio se han desarrollado modelos en una dimensión, en dos dimensiones donde las ondas de propagación tienen forma de espiral con un centro excitable y en tres dimensiones, donde las ondas se propagan en forma de rollos. Esto se está aplicando a la terapéutica para realizar ablaciones en esos centros excitatorios para poder así curar la FA. [10]

Más factores son los focos ectópicos y el sistema nervioso autónomo, tanto el simpático como el parasimpático, que actúan de forma heterogénea, acortando el periodo refractario. Por último, está el factor de mantenimiento donde el remodelamiento es la adaptación fisiopatológica de las aurículas al ritmo fibrilatorio, tanto de adaptación histopatológica como contráctil, ya que se produce un aturdimiento auricular y eléctrico donde se alteran las corrientes iónicas. [10]

En 2012 se estimó que 33,5 millones de personas presentaban FA en el mundo. La prevalencia de esta enfermedad aumenta con la edad y es mayor en hombres que en mujeres. La incidencia de la fibrilación auricular en pacientes con enfermedades tromboembólicas agudas o crónicas no está bien definida. Se estima entre un 10 y un 14% de FA en pacientes con embolismo pulmonar documentado [ 11]

#### ***2.4. EPIDEMIOLOGÍA Y CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES ANTICOAGULADOS EN ESPAÑA Y ARAGÓN.***

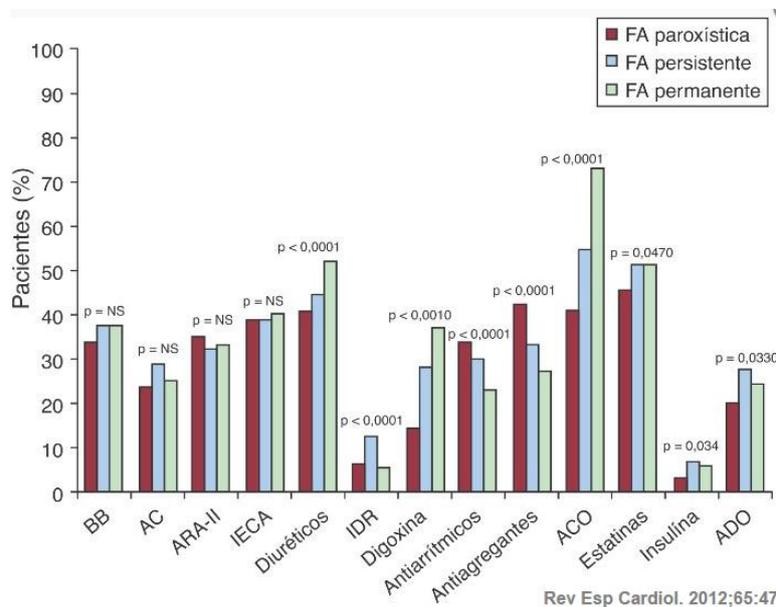
El paciente anticoagulado es aquel que toma medicamentos anticoagulantes orales. Un medicamento anticoagulante oral retrasa el proceso fisiológico de la coagulación.

En España, según el estudio “Análisis de Perfil Sociosanitario del paciente Anticoagulado” realizado por la Federación Española de asociaciones de anticoagulados, se estimó que 800000 pacientes en el año 2013 estaban recibiendo tratamiento anticoagulante oral. [12] El “Proyecto para mejorar la accesibilidad de los pacientes al control del tratamiento anticoagulante oral” de 2006 del Sistema de Salud de Aragón, estimó que, en nuestra comunidad, un total de 20000 pacientes estaban en tratamiento con estos fármacos [13].

El estudio VALFAAP es un estudio epidemiológico descriptivo y transversal a nivel nacional en condiciones de práctica clínica con el objetivo principal de estudiar las características clínicas de los pacientes con fibrilación auricular atendidos en Atención Primaria (AP). Se observó que la FA era mayor en hombres que en mujeres, que aumentaba con la edad y que había una gran mayoría con factor de riesgo cardiovascular. Entre los factores de riesgo cardiovascular destaca que un 92,6% de los pacientes presentaba hipertensión, un 70,6% hipercolesterolemia y un 53,7% mantenía un estilo de vida sedentario. Además, influyen de manera importante comorbilidades cardíacas como la insuficiencia cardíaca y la cardiopatía isquémica que aparecían en el 21,3% y 20,9% de los pacientes respectivamente. Por último, este estudio comprobó que según el riesgo de presentar enfermedad tromboembólica, un tercio de los pacientes que deberían estar anticoagulados no lo estaban y estaban anticoagulados la mitad de los pacientes que no deberían estarlo. [ 14].

En la Figura II, se puede observar los diferentes tipos de tratamiento farmacológico que recibían los sujetos estudiados, según el tipo de fibrilación auricular.

**Figura II.** Tratamiento farmacológico en función del tipo de fibrilación en el estudio VALFAAP.



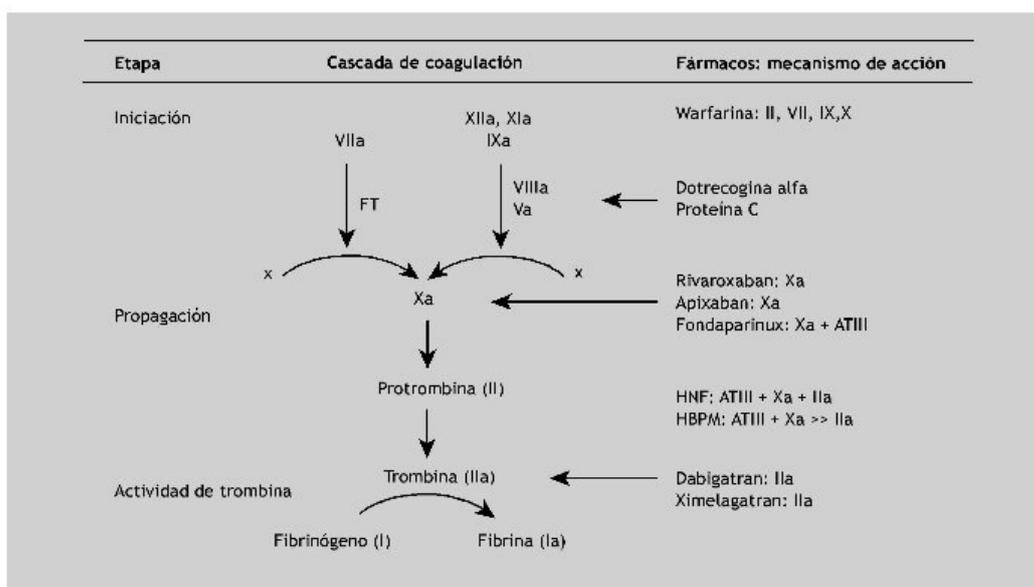
Fuente: Rev Esp Cardiol. [ 14].

Por otro lado, el estudio anteriormente comentado realizado por la Federación Española de Asociaciones de Anticoagulados trató de describir el perfil sociosanitario del paciente anticoagulado en España. La información se recogió a través de cuestionarios realizados a 388 pacientes, los cuales fueron escogidos de forma aleatoria de 22 centros sanitarios de 9 provincias españolas, entre Noviembre de 2012 y Febrero de 2013. Los resultados observados fueron que la enfermedad que generó más necesidad de tratamiento anticoagulante oral fue la fibrilación auricular. Además, independientemente de la patología, en la mayoría de los pacientes el tratamiento anticoagulante oral duró de 1 a 5 años (41,1%) y en segundo lugar entre 5 y 10 años (28,1%). La mayoría de los pacientes no presentaron ninguna reacción adversa (88,4%). Entre los que presentaron reacciones adversas destaca la aparición de hemorragias (5,7%). Como principal comorbilidad destaca la hipertensión (60%) seguida de las enfermedades reumáticas (29,1%) y la diabetes (29,9%). [12]

### 2.5. CLASIFICACIÓN Y MECANISMO DE ACCIÓN DE LOS FÁRMACOS ANTICOAGULANTES ORALES

Los diferentes fármacos anticoagulantes orales presentan mecanismos de acción diversos, al actuar sobre diferentes etapas o factores de la cascada de coagulación (Figura III). Los tratamientos anticoagulantes orales pueden agruparse según diferentes consideraciones. Una de ellas es según su vía de administración parenteral *v*<sub>s</sub> oral.

**Figura III.** Mecanismo de acción de los fármacos anticoagulantes orales dentro de la cascada de la coagulación.



Fuente: [www.foire-expo-ruffec.com](http://www.foire-expo-ruffec.com)

## 2.5.1 TRATAMIENTOS ADMINISTRADOS POR VÍA PARENTERAL

### 2.5.1.1 HEPARINAS

La heparina sódica (no fraccionada) es un fármaco que lleva comercializado desde el 1951, en cambio las heparinas de bajo peso molecular llevan comercializadas desde el 1989 y se han ido comercializando numerosas presentaciones hasta el 2004. Es una molécula compuesta por un glucosaminoglucano cuya estructura alterna un ácido urónico y una glucosamina. La heparina se une a la antitrombina III, para acelerar su efecto. Este consiste en inhibir a algunas serin-proteasas de la cascada de la coagulación mediante la formación de un complejo. Hay dos grandes tipos de heparinas, las heparinas no fraccionadas (HNF) y las heparinas fraccionadas o de bajo peso molecular (HBPM). Las HBPM son más selectivas sobre el factor XA que sobre el factor IIA. Por ello se pensó inicialmente que producirían menos hemorragias, pero después se comprobó que sus ventajas eran principalmente farmacocinéticas, como poseer una acción más larga y con menos variaciones individuales o una biodisponibilidad mayor. [3]

Las heparinas se administran por vía parenteral y no atraviesan la barrera placentaria. Además, las HBPM presentan buena disponibilidad por vía subcutánea. Las principales reacciones adversas presentadas por las heparinas son las hemorragias, la trombocitopenia la osteoporosis y la pérdida de pelo.

El test de laboratorio realizado para monitorizar los efectos de las HNF es el tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPA). Para monitorizar el efecto de las HBPM se mide la actividad anti X-A. El antídoto en caso de sobredosis es el sulfato de protamina, molécula básica que contrarresta el carácter ácido de su molécula. [3]

### 2.5.1.2 FONDAPARINUX

Fondaparinux es un inhibidor selectivo del factor Xa. Se une a la antitrombina III potenciando, unas 300 veces, la neutralización innata del factor Xa por la antitrombina. Se administra por vía subcutánea por lo que su biodisponibilidad absoluta es del 100% y su semivida de eliminación es de unas 17 horas en jóvenes sanos y 21 horas en ancianos sanos.

Fondaparinux es un fármaco que lleva comercializado en España desde 2002 y está indicado en la prevención de eventos tromboembólicos venosos (ETV) en adultos sometidos a cirugía ortopédica (fractura de cadera, cirugía mayor de rodilla o prótesis de cadera) o cirugía abdominal mayor. También se utiliza en la prevención de ETV en pacientes adultos no quirúrgicos inmovilizados, considerados de alto riesgo de ETV y que han sido inmovilizados debido a una enfermedad aguda, como insuficiencia cardíaca, alteraciones respiratorias agudas, alteraciones inflamatorias o infecciosas agudas. Por último, está indicado para el tratamiento de adultos con trombosis venosa superficial espontánea sintomática aguda de los miembros inferiores sin trombosis venosa profunda concomitante. La dosis diaria recomendada es 2,5 mg administrados una vez al día.

## 2.5.2 TRATAMIENTO ADMINISTRADO POR VÍA ORAL

### 2.5.2.1 ANTAGONISTAS DE LA VITAMINA K.

Los principios activos, de los antagonistas de la vitamina K (AVK) son la Warfarina y el Acenocumarol y están comercializados desde 1956.

Los AVK actúan en el hígado bloqueando la función del enzima complejo vitamina K epóxido reductasa, provocando una reducción de la forma reducida de la vitamina K. Esta vitamina sirve como cofactor de la gamma carboxilación de los factores de la coagulación dependientes de la vitamina K (II, VII, IX y X) y proteínas C y S. De esta manera al no carboxilarse no funcionan correctamente y no pueden fijar calcio ni fosfolípidos ni transformarse en factores activados. Los AVK se absorben bien por vía oral, presentan elevada unión a proteínas plasmáticas, atraviesan la barrera placentaria y están presentes en la leche materna. Poseen gran variabilidad en la dosis debido a variantes genéticas del citocromo P450 (CYP2C9), que participa en su metabolismo, y de la vitamina K epóxido reductasa (VKORC1), que es la enzima diana. [3].

Los AVK se eliminan por vía hepática a diferencia de las heparinas que se eliminan por vía renal. Presentan numerosas interacciones, por ejemplo, con antiplaquetarios que potencian la acción anticoagulante oral, como el ácido acetilsalicílico o con antibióticos que alteran la flora intestinal. También hay que considerar la interacción con el aporte de vitamina K de la dieta. [3]. El antídoto en caso de sobredosis por AVK es la misma vitamina K.

La dosis de los AVK se individualiza de acuerdo con el valor del test del *international hazard ratio* (INR). El valor del INR se reduce en presencia de un inductor. El inductor acelera la transformación de las AVK en metabolitos inactivos disminuyendo la concentración plasmática de anticoagulante oral, acelerando con ello la coagulación. Por el contrario, en presencia de un inhibidor aumenta el valor del INR. El valor INR normal oscila entre 0,8 y 1,2 y se debe aumentar según indicación terapéutica a valores entre 2 y 4,5. Si el valor es alto habrá riesgo de hemorragia y se administrará una dosis más baja y si es bajo habrá riesgo de trombosis y por tanto se administrará una dosis más alta. En pacientes con terapia de mantenimiento se recomienda que acuda a control del INR cada 4-6 semanas. [3].

Los AVK presentan periodo de latencia, ya que tardan un tiempo en ejercer efecto, hasta que se agotan las reservas de los factores que ya están activados por lo que en pacientes con alto riesgo tromboembólico, es habitual iniciar el tratamiento con heparinas, cuyo efecto es inmediato, y a continuación combinarlo con AVK, hasta que estos últimos alcancen el valor de INR deseado. Posteriormente, se suspende la heparina siendo los AVK el anticoagulante oral utilizado de mantenimiento. Si el riesgo de trombosis es bajo puede no ser necesario tratamiento anticoagulante oral o ser suficiente con tratamiento antiagregante. Como reacciones adversas destacan principalmente la hemorragia y la teratogénea. [3].

### 2.5.2.2 NUEVOS ANTICOAGULANTES ORALES

Los nuevos anticoagulantes orales (NACOS) son: Rivaroxaban, Dabigatrán, Apixaban y Edoxabán.

#### 2.5.2.2.1 INHIBIDOR DIRECTO DE TROMBINA

##### DABIGATRÁN

El Dabigatrán inhibe de forma directa, competitiva y reversible la trombina. Al inhibir la trombina bloquea la formación de fibrina a partir de fibrinógeno y la agregación plaquetaria dependiente de la trombina. El Dabigatrán se administra en forma del profármaco, este es el Dabigatran etexilato cuya biodisponibilidad es del 7 %. La absorción es mayor en medio ácido por lo que se formula con ácido tartárico creando un micro ambiente ácido. Una vez absorbido en el estómago y en el intestino, el metabolito activo se libera al ser metabolizado por las esterasas que se encuentran en el plasma. La vida media del Dabigatran es de 12-17 h, no se metaboliza en hígado y se elimina un 80% por el riñón [15].

La indicación desde 2008, según la ficha técnica de la Agencia Española del Medicamento (FT), es para la prevención primaria de episodios tromboembólicos venosos en pacientes adultos sometidos a cirugía de reemplazo total de cadera, o cirugía de reemplazo total de rodilla. [15]. La dosis diaria habitual son 110 mg dos veces al día.

#### 2.5.2.2.2 INHIBIDORES DIRECTOS DEL FACTOR XA

Los fármacos inhibidores directos del factor XA inhiben la vía extrínseca e intrínseca de la coagulación, inhibiendo tanto la formación de trombina como la formación de trombos.

- RIVAROXABAN

El Rivaroxaban se absorbe rápidamente y alcanza concentraciones máximas a las 2-4 horas de tomar el comprimido. La absorción oral del Rivaroxaban es casi completa y la biodisponibilidad oral es muy elevada. La ingesta de alimentos no influyen en los parámetros farmacocinéticos por lo que se puede administrar con o sin alimentos. [15]. De la dosis administrada dos tercios se metaboliza y el tercio sin metabolizar se elimina directamente por vía renal. De la parte de dosis metabolizada, la mitad se elimina por vía fecal y la otra mitad por vía renal. En personas mayores las concentraciones plasmáticas son aproximadamente 1,5

veces superiores al del resto de la población, pero a pesar de ello no se necesita ajuste de dosis. En personas jóvenes la semivida de eliminación es de 5 a 9 horas y en personas mayores de 11 a 13 horas.

El Rivaroxaban, está indicado, desde 2008, administrado solo en combinación con ácido acetilsalicílico (AAS), o con AAS más clopidogrel o ticlopidina, en la prevención de eventos aterotrombóticos en pacientes adultos tras un síndrome coronario agudo (SCA) con biomarcadores cardíacos elevados. La dosis habitual son 20 mg administrados una vez al día.

- APIXABAN

La biodisponibilidad absoluta es del 50% para dosis de hasta 10 mg. Se absorbe rápidamente y alcanza concentraciones máximas a las 3-4 horas de tomar el comprimido. La ingesta de alimentos tampoco afecta a los parámetros farmacocinéticos por lo que se puede administrar con o sin alimentos. El Apixaban presenta múltiples vías de eliminación, se metaboliza aproximadamente un 27% y la mayor parte se elimina por las heces. La semivida de eliminación es de 12 horas.

El Apixaban, según FT, está indicado, desde 2011, en la prevención del ictus y de la embolia sistémica en adultos con fibrilación auricular no valvular que presenten uno o más factores de riesgo. Los factores de riesgo son ictus o ataque isquémico transitorio (AIT), edad mayor o igual a 75 años, HTA, diabetes mellitus e insuficiencia cardíaca sintomática ( $\geq$ Clase 2 escala NYHA). Los pacientes pueden continuar con Apixaban mientras están siendo cardiovertidos. [15]. La dosis diaria recomendada es de 2,5 mg dos veces al día.

- EDOXABAN

Edoxabán se absorbe alcanzando concentraciones plasmáticas máximas en una a dos horas, la biodisponibilidad absoluta es del 62% y la forma predominante en plasma es Edoxabán sin alterar. No requiere ajuste posológico por edad o sexo. La dosis diaria recomendada es 60 mg una vez al día. En pacientes con insuficiencia renal moderada o grave (aclaramiento de creatinina 15-50 ml/min), la dosis recomendada de Edoxabán es de 30 mg una vez al día y no se recomienda su uso en pacientes con enfermedad renal terminal (aclaramiento de creatinina  $<$  15 ml/min) o en diálisis.

El Edoxaban, según FT, está indicado desde 2015, en la prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes adultos con fibrilación auricular no valvular (FANV) con uno o más factores de riesgo tales como insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión, edad  $\geq$  75

años, diabetes mellitus, ictus o ataque isquémico transitorio (AIT) previos. También está indicado en el tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y la embolia pulmonar (EP), y prevención de las recurrencias de la TVP y la EP en adultos. Debido a su reciente comercialización (2016), y al no existir pacientes tratados con este fármaco en el periodo de estudio, no será objeto de análisis en este trabajo.

En la siguiente Tabla elaborada por la Agencia Española del Medicamento se comparan las indicaciones y las posologías diarias de los cuatro medicamentos.

**Tabla I.** Comparación de las indicaciones y posologías de los principales NACOS

	<b>Dabigatran</b>	<b>Rivaroxaban</b>	<b>Apixaban</b>	<b>Edoxaban</b>
<b>Profilaxis de tromboembolia venosa en cirugía ortopédica programada (prótesis de cadera o rodilla)</b>	Dosis de inicio 110 luego y luego 220 mg/24h (75 mg y luego 150 mg si insuficiencia renal moderada o edad >75 años o con algunos fármacos)	10mg/24 h	2,5 mg/12h	
<b>Tratamiento de la trombosis venosa profunda y de la embolia pulmonar y prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP en pacientes adultos</b>		15 mg/12 h tres semanas luego 20 mg cada 24h (15mg/24 h si insuficiencia renal moderada y riesgo de sangrado superior al de recurrencia)		60 mg/24 h. En pacientes con insuficiencia renal moderada o grave la dosis recomendada de Edoxabán es de 30 mg una vez al día y no se recomienda su uso en pacientes con enfermedad renal terminal (diálisis).
<b>Prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular</b>	150 mg/12 h < 80 años 110 mg/12 h pacientes con riesgo hemorrágico, pacientes >80 años, combinaciones con algunos fármacos	20 mg/24 h, 15mg/24 h si insuficiencia renal moderada		60 mg/24 h. En pacientes con insuficiencia renal moderada o grave la dosis recomendada de Edoxabán es de 30 mg una vez al día y no se recomienda su uso en pacientes con enfermedad renal terminal (diálisis).

Fuente: Agencia Española de Medicamentos [15]

## **2.6 RECOMENDACIONES DE UTILIZACION DE LOS NUEVOS ANTICOAGULANTES ORALES**

Estas recomendaciones están basadas en el informe de posicionamiento terapéutico de los nuevos anticoagulantes orales del Ministerio de Sanidad publicado en 2016.

- ❖ Las situaciones donde son preferibles las prescripciones de las heparinas o AVK son:
    - ✓ Pacientes ya en tratamiento con los AVK con buen control de INR.
    - ✓ Nuevos pacientes con fibrilación auricular no valvular (donde esté indicada la anticoagulación salvo que exista algún criterio para iniciar con un NACO).
    - ✓ En la fibrilación auricular con afectación valvular.
  
  - ❖ Las situaciones donde son preferibles las prescripciones de los NACOS son:
    - ✓ Pacientes en tratamiento con AVK donde no haya buen control con el INR (rango entre dos y tres) a pesar del buen cumplimiento terapéutico,
    - ✓ En caso de hipersensibilidad a AVK,
    - ✓ Si ha habido antecedentes de hemorragia intracraneales,
    - ✓ En pacientes con ictus isquémico que presenten criterios clínicos y de neuroimagen de alto riesgo de hemorragia intracraneal,
    - ✓ En pacientes en tratamiento con AVK que sufren episodios tromboembólicos graves a pesar de un buen control del INR
    - ✓ Pacientes que no tienen posibilidad de acceso al control del INR convencional.
- [16]

## 2.7 VALORACIÓN BENEFICIO/RIESGO DE LOS ANTICOAGULANTES ORALES

Las recomendaciones sobre cuando iniciar tratamiento con anticoagulantes orales, suspenderlos o realizar cambios entre AVK y NACOS (switch) se basan en el balance del riesgo de trombosis y el riesgo hemorrágico. Existen múltiples escalas validadas, sin embargo, las más frecuentemente utilizadas en nuestro entorno, son la escala CHADS<sub>2</sub>-VASc para estimar el riesgo tromboembólico y la escala HASBLED para estimar el riesgo hemorrágico. [16]

La escala CHADS<sub>2</sub>-VASc estima el riesgo de sufrir un accidente cerebrovascular en pacientes con fibrilación auricular y se utiliza en la práctica clínica junto con otras herramientas para decidir si iniciar o no tratamiento anticoagulante oral. Está compuesta por unos ítems con una puntuación determinada. Esas puntuaciones se suman y el resultado obtenido permite estimar el riesgo de enfermedad tromboembólica y con ello estimar la necesidad de tratamiento anticoagulante oral. Un valor de 0 no se debería anticoagular, un valor de 1 se podría considerar iniciar tratamiento anticoagulante oral y con 2 se recomienda iniciar, salvo contraindicación. En la Figura IV se muestran los ítems que se valoran en la escala CHADS<sub>2</sub>-VASc. [17]

**Figura IV.** Calculadora de la escala CHADS<sub>2</sub>-VASc.

CHADS2-VASc Score (Riesgo de ACV en los próximos 12 meses)

Edad menor de 60 años:	<input checked="" type="radio"/>
Edad entre 65 y 74 años:	<input type="radio"/>
Edad 75 años o mayor:	<input type="radio"/>
Historia de Insuf. Cardíaca Congestiva:	<input type="checkbox"/>
Hipertensión actual (>140/90 mm Hg), o en tratamiento:	<input type="checkbox"/>
ACV, AIT, o TEP previos:	<input type="checkbox"/>
Historia de Enfermedad Vascular (*):	<input type="checkbox"/>
Diabetes:	<input type="checkbox"/>
El enfermo es mujer:	<input type="checkbox"/>

Calcula CHADS2-VASc Score

Puntuación CHADS2-VASc

Fuente: Sociedad Andaluza de medicina intensiva, de urgencias y coronarias. [17]

Por otro lado, la escala HAS-BLED es otra escala muy utilizada que mide el riesgo de hemorragia. Cada ítem de la escala vale un punto y en función del resultado obtenido se estima el riesgo de sangrado, tras un año en tratamiento con anticoagulante oral [16]. Una obtención de un valor uno de la escala indica riesgo bajo, un valor dos o tres riesgo intermedio y mayor de tres riesgo alto. Algunos de los ítems son hipertensión, edad, historia previa de sangrado, alcohol etc. En la siguiente Figura V se muestra la calculadora de la escala HASBLED utilizada en este estudio. Se debe tener en cuenta que un riesgo alto no tiene por qué indicar la suspensión del tratamiento anticoagulante oral, sino un seguimiento más estrecho del paciente. [17]

**Figura V.** Calculadora HASBLED.

HAS-BLED Score. Riesgo de hemorragia en anticoagulación para F. Auricular

Hipertensión Arterial (PAS>160 mm Hg):	<input type="checkbox"/>
Función Renal Anómala:	<input type="checkbox"/>
Función Hepática anormal:	<input type="checkbox"/>
ACV previo:	<input type="checkbox"/>
Hemorragia importante previa o predisposición:	<input type="checkbox"/>
INR lábil (menos del 60% del tiempo en rango terapéutico):	<input type="checkbox"/>
Edad superior a 65 años:	<input type="checkbox"/>
Medicación predisponente (Antiagregantes, AINES):	<input type="checkbox"/>
Alcoholismo:	<input type="checkbox"/>

Puntuación HAS-BLED

Fuente: Sociedad Andaluza de medicina intensiva, de urgencias y coronarias. [17]

La utilización de dichas escalas tiene la limitación de que es difícil diferenciar el riesgo hemorrágico del embólico ya que algunos de los factores son compartidos por ambas escalas. [16]

## 2.8 MANEJO DE COMPLICACIONES HEMORRÁGICAS

Las medidas generales por escalones de actuación, en caso de una hemorragia grave y masiva, según el protocolo del Hospital Universitario Miguel Servet son:

### ❖ Primer escalón:

- Tensión Arterial Sistólica (TAS) 80-100 y mente clara.
- Administrar conjuntamente soluciones de cristaloides balanceados calientes junto a vasoconstrictores e hidroxietilalmidón calientes.
- Ácido Tranéxico, Vitamina K y fibrinógeno. El fibrinógeno es el factor I de la coagulación, en presencia de la trombina, el factor XIII de la coagulación activado (Factor XIIIa) y los iones de calcio, se transforma en una red tridimensional de fibrina estable y elástica que origina la formación del coágulo. La administración de concentrado de fibrinógeno humano ocasiona un aumento del nivel de fibrinógeno en plasma y puede corregir temporalmente el defecto de coagulación en pacientes con deficiencia de fibrinógeno.
- Concentrados de Hematíes.
- Aporte de cloruro cálcico, debido a la pérdida que se produce de este componente en la hemorragia.

### ❖ Segundo Escalón:

- Complejo Protrómbinico (se obtiene por fraccionamiento a partir de mezclas de plasma y tratamiento por calor, contiene los factores II, VII, IX y X).

### ❖ Tercer escalón:

- Pool de plaquetas.
- Concentrados de Hematíes.
- Cloruro Cálcico.
- Fibrinógeno.

En caso de hemorragias por anticoagulantes orales, el complejo protrómbinico pasa a utilizarse como primer escalón. Hay numerosos estudios como el de *Dhakar P et al* que apoyan el uso de derivado de protrombina y plasma fresco en la inversión de los efectos hemorrágicos por los nuevos anticoagulantes orales. Por último, se ha incluido recientemente un antídoto frente al Dabigatran, el idarucizumab. [18] [19].

## **2.9 ESTUDIOS DE EFICACIA DE LOS NUEVOS ANTICOAGULANTES ORALES COMERCIALIZADOS EN ESPAÑA**

### **2.9.2 DABIGATRAN**

En el estudio RE-LY se comparó los AVK con el Dabigatrán en pacientes con fibrilación auricular y riesgo de ictus. Se randomizó a 18113 pacientes para que recibieran o dos dosis fijas de Dabigatrán (ciego) o AVK (abierto) siendo el periodo medio de seguimiento de dos años. Como principal resultado se obtuvo que las dosis de Dabigatrán de 110 mg tenían unos rangos similares de embolismo e infarto que los AVK mientras que las dosis de 150 mg estaban asociadas con rangos más bajos. Este estudio presentaba como limitación que los AVK se utilizaran como ensayo abierto lo que introducía un sesgo en la presentación o adjudicación de eventos. Los autores redujeron este sesgo con la introducción de varios procedimientos de validación como la evaluación ciega de los resultados de los eventos. [20]

### **2.9.3 APIXABAN**

El estudio ARISTOTLE es un estudio aleatorizado, doble ciego, donde se comparó Apixaban con los AVK en 18201 pacientes con fibrilación auricular y, al menos, otro factor de riesgo cardiovascular para ictus. La variable principal fue el ictus isquémico o hemorrágico o la embolia sistémica. El estudio se diseñó para no inferioridad, con un objetivo secundario de superioridad respecto a la variable primaria. De seguridad se estudió las tasas de hemorragia grave y de muerte por cualquier causa. Los pacientes para entrar en el ensayo debían cumplir dos criterios de inclusión. El primero era tener arritmia en el momento de la inclusión o una historia de flutter auricular bien documentado y el segundo tener al menos un factor de riesgo de embolismo (ictus previos, insuficiencia cardíaca sintomática etc.). Tras un promedio de seguimiento de 1,8 años, en este estudio, el Apixaban demostró ser superior a los AVK [ 21]

En el estudio AVERROES se incluyó a 5599 pacientes en los que se consideró que la anticoagulación convencional no era posible. Los pacientes se distribuyeron para recibir Ácido Acetilsalicílico o Apixaban. El ensayo se tuvo que cerrar prematuramente por que se demostró claramente que en el grupo de Apixaban había menos eventos de embolias e ictus. [ 22]

#### 2.9.4 RIVAROXABAN

En el estudio ROCKET AF se reclutaron a 14264 pacientes de más de 1178 hospitales de 45 países. Se comparó los AVK ajustada a un INR objetivo entre 2 y 3 con respecto a Rivaroxaban a dosis única diaria de 20 mg. La mediana de seguimiento fue de 707 días y como objetivo principal se estudió si el Rivaroxaban no era inferior a los AVK en ictus de cualquier causa o embolia sistémica tratada según el protocolo, realizándose posteriormente en caso de alcanzar dicho objetivo, un análisis de superioridad por intención de tratar. Se concluyó que el Rivaroxaban no era inferior a los AVK en la prevención de ictus embólico o embolia sistémica y en el análisis por intención de tratar no se observaron diferencias significativas en el objetivo de eficacia. Algunos de los criterios de exclusión fueron, aclaramientos de creatinina menores a 30, hemorragias activas o antecedentes de hemorragia, tratamiento antiagregante concomitante y las prótesis valvulares entre otros. [ 23]

### **2.10 ESTUDIOS DE SEGURIDAD DE LOS NUEVOS ANTICOAGULANTES ORALES COMERCIALIZADOS EN ESPAÑA**

#### 2.10.2 DABIGATRÁN

En el estudio RE-LY también comparó la seguridad del Dabigatrán vs AVK. Los resultados de este estudio muestran menor incidencia de hemorragias mayores en el grupo de dosis de Dabigatrán de 110 mg vs AVK y hemorragias similares en el grupo de dosis de Dabigatrán de 150 mg vs AVK. [ 20]

También hay estudios donde se comparan más de dos fármacos anticoagulantes orales. En el estudio de *Chang HY et al* [24] se comparó Dabigatrán con los AVK y con Rivaroxaban. Es un estudio de cohortes retrospectivos donde se analizaron pacientes de EEUU. Se incluyeron 4907 pacientes que tomaban Dabigatrán, 1649 Rivaroxaban y 39607 AVK. Los ratios de sangrado gastrointestinal fueron mayores en los pacientes del Dabigatrán y menores en los del Rivaroxaban, aunque después de ajustar por variables confusoras no se hallaron diferencias estadísticamente significativas. Este estudio mostró una mayor seguridad del Dabigatrán en los pacientes menores a 65 años. Sin embargo, el estudio presentaba limitaciones como la falta de acceso a los datos de mortalidad o los parámetros de laboratorio, así como que se asumió que la base de datos de prescripción reflejaba el uso actual del paciente, que podrían afectar a la robustez de los resultados. Además, otra limitación fue que

se observó un bajo número de eventos, lo cual podía dificultar la obtención de hallazgos estadísticamente significativos. [24]

### 2.10.3 APIXABAN

En el estudio de *Pineo GF et al* [ 25] se planteó como objetivo valorar además de eficacia antitrombótica el riesgo de hemorragia. Se comparó Apixaban 2,5 mg dos veces al día con Enoxaparina 40 mg una vez al día después de una artroplastia de rodilla (Advance-2) o cadera (Advance-3) en subgrupos específicos de población. A un grupo se le administró Apixaban 2,5 mg, dos veces al día, iniciándose de 12 a 24 horas después de la operación. El otro grupo recibió Enoxaparina 40 mg, una vez al día iniciándolo 12 horas, pre cirugía. Se continuó 12 días después de la operación de rodilla y 35 después de la de cadera. En el grupo del Apixaban hubo un 0,7% de hemorragia mayor y en el grupo de Enoxaparina fue del 0,8%. Este análisis no encontró evidencia de que la edad, peso, género, IMC o aclaramiento de creatinina influyera en el balance beneficio riesgo del Apixaban comparado con la Enoxaparina, ya que solo el 5 % de los pacientes tenían un aclaramiento de creatinina entre 30 y 50. Por ello los autores concluyen que serían necesarios más datos de este tipo para hallar alguna evidencia significativa. [ 25]

En el estudio ARISTOTLE se estudió la seguridad del Apixaban vs AVK. Se concluyó que la tasa de hemorragias importantes y de ictus hemorrágicos fueron significativamente más bajos en el grupo de Apixaban. Además, los pacientes tratados con Apixaban tuvieron una tasa significativamente inferior de mortalidad por todas las causas. [ 21]

En el estudio AVERROES donde se compara el Apixaban frente al Ácido Acetilsalicílico también se mostró una tendencia hacia una menor mortalidad global en el grupo del Apixaban, y no hubo diferencias en la aparición de complicaciones hemorrágicas. [ 22]

### 2.10.4 RIVAROXABAN

En el estudio de *Sherwood MW et al* [ 26] se comparó el riesgo de hemorragia gastrointestinal entre dos grupos de pacientes. Un grupo recibió tratamiento con Rivaroxaban y otro con AVK. Se observó que el Rivaroxaban produce más hemorragias gastrointestinales. Las hemorragias fatales totales son bajas y similares entre ambos brazos de tratamiento. Los resultados de este estudio ilustran la necesidad de minimizar los factores de riesgo

modificables de la hemorragia gastrointestinal en los pacientes con tratamiento anticoagulante oral. [ 26]

En el estudio ROCKET AF se evaluó la seguridad del Rivaroxaban vs AVK. Se consideró las hemorragias graves y no graves, pero clínicamente relevantes. Se concluyó que el Rivaroxaban vs los AVK no aumentaba de manera significativa las hemorragias graves o clínicamente relevantes y si redujo las hemorragias intracraneales, de órgano crítico y mortales. [ 23]

### **2.11 ESTUDIOS COSTE-EFICACIA DE LOS ANTICOAGULANTES ORALES**

En el estudio de *Gonzalez-Juanatey JR et al* [ 27] se comparó en un primer escenario los AVK con el Dabigatrán y en el segundo con la prescripción habitual (el 60% con antagonistas de la vitamina K, el 30% con ácido acetilsalicílico y el 10% no tratados). Como resultado se observó que en ambos escenarios el Dabigatrán disminuyó los casos de ictus hemorrágicos y de hemorragia intracraneal, tanto los mortales como los que causaban discapacidad. Esto supuso ganancias en cantidad y calidad de vida. Se obtuvo que la razón coste-efectividad incremental de Dabigatrán comparado con AVK fue de 17581 euros/año de vida ajustado por calidad y de 14118 euros/año de vida ajustado por calidad respecto al patrón de prescripción habitual. La principal limitación del estudio fue la gran disparidad de las fuentes de información, lo que hizo realizar una cuidadosa selección desagregando la información por niveles de discapacidad y optando por las alternativas más conservadoras. Como segunda limitación destaca que los datos de utilidades empleados son de un modelo de Reino Unido. Aun así, se realizaron varios análisis para comprobar que esta limitación no afectara a la robustez del modelo. [ 27]

El estudio de *Prieto-Díaz MA* [ 28] realizó una búsqueda de varias publicaciones realizadas con el método Markov, que simulaban la historia natural de la enfermedad tanto en nuestro país como en los países de nuestro entorno. En los modelos analizados, los nuevos anticoagulantes orales se mostraron como fármacos coste-efectivos frente a AVK, tanto de forma global como en algunos subgrupos. La debilidad de este estudio es que no se detalla los tipos de estudios incluidos. Solo incidieron en que las publicaciones incluidas utilizaban una metodología común para hacer la evaluación económica referida a la atención y práctica clínicas habituales, tanto en nuestro sistema de salud como en otros de nuestro entorno. [ 28]

## **2.12 JUSTIFICACIÓN**

Tras la revisión de los resultados obtenidos en diversos estudios de eficacia-seguridad y coste-efectividad de los fármacos orales con acción anticoagulante oral, se extrae como conclusión que los nuevos anticoagulantes orales en general son una buena alternativa a los anticoagulantes orales tradicionales, ya que han demostrado al menos unos resultados de eficacia de no inferioridad. Todas estas conclusiones están sujetas a la variabilidad interindividual de cada paciente.

Así mismo, en los estudios de seguridad, los nuevos anticoagulantes orales han demostrado una menor aparición de complicaciones hemorrágicas. Aunque, es cierto que las existencias de algunos resultados contradictorios hacen necesario proseguir el estudio de estos fármacos. Esto motiva a realizar un estudio en la práctica clínica habitual del que poder extraer información que complemente la evidencia actual. Éste estudio permitirá observar en la práctica la frecuencia de hemorragias, el tipo de pacientes donde se utilizan los tratamientos anticoagulantes orales, en qué circunstancias, cómo se prescriben y cómo se actúa en un hospital. De ese modo este estudio se diferenciaría de los ensayos clínicos donde se siguen unos protocolos estandarizados y donde se selecciona a un grupo de pacientes con características muy específicas que no siempre reflejan la realidad.

Además, como ya se ha comentado, estos tratamientos suponen un coste importante. Así los estudios que permitan aumentar el conocimiento sobre las condiciones reales de utilización de estos fármacos en la práctica clínica, permitirán a su vez promover su uso racional y coste-eficiente.

## **2.13 HIPÓTESIS**

Los pacientes tratados con nuevos anticoagulantes orales presentan menor tasa de hemorragias y de hemorragias graves que los que reciben AVK. Si las características de los pacientes en tratamiento con los nuevos anticoagulantes orales pueden influir en la frecuencia de aparición de hemorragias en este grupo de pacientes y si existe algún factor de riesgo que incremente la frecuencia de hemorragias que se pueda modificar y minimizar.

## **2.14 OBJETIVOS**

Se propone este trabajo con el objetivo general de:

Describir la frecuencia de las complicaciones hemorrágicas en pacientes tratados con nuevos anticoagulantes orales.

Objetivos secundarios:

- Describir las características de los pacientes tratados con nuevos anticoagulantes orales.
- Comparar la incidencia de hemorragias entre los distintos anticoagulantes orales.
- Analizar los factores que influyen en la aparición de complicaciones hemorrágicas.

### **3 PACIENTE Y MÉTODO**

#### **3.1 TIPO DE ESTUDIO**

Estudio observacional descriptivo de ámbito hospitalario unicéntrico. Se incluyen los pacientes que han acudido al Servicio de Urgencias del Hospital Universitario Miguel Servet por complicaciones hemorrágicas causadas por anticoagulantes orales desde el 1 de Julio al 31 de Diciembre de 2015.

#### **3.2 PACIENTES**

Se han considerado todos los pacientes que cumplen los siguientes criterios de selección:

Criterios de Inclusión:

- Edad Superior a 18 años.
- En tratamiento con AVK, Dabigatrán, Apixaban o Rivaroxaban.
- Con algún evento hemorrágico que haya conllevado visita a Urgencias.

Criterios de Exclusión:

- Suspensión de anticoagulante oral antes del evento y con un tiempo superior a la semivida del fármaco.
- En tratamiento exclusivo con Heparina.
- Atendidos en el Servicio de Urgencias del Hospital Materno Infantil.

#### **3.3 FUENTES DE DATOS**

Los pacientes se han seleccionado a partir del programa de gestión de la historia clínica del Servicio de Urgencias (PCH). A continuación, se han extraído los que habían sufrido al menos un evento hemorrágico. A través de los datos de receta electrónica, se seleccionaron aquellos pacientes con un evento hemorrágico que se encontraban en el momento del evento en tratamiento con ACO. Igualmente se ha obtenido la cifra de todos los pacientes en tratamientos con anticoagulantes orales del sector II de Zaragoza desde el 1 de Julio del 2015 al 31 de Diciembre de 2015 para poder utilizarlo como denominador en el cálculo de incidencias. Además de la historia clínica se obtuvieron los datos sobre comorbilidades y otros antecedentes de interés, como episodios de hemorragias previas. Así mismo se extrajo la duración de la estancia, la necesidad de ingreso hospitalario, el tipo de alta y la necesidad de concentrados de hematíes o plasma fresco concentrado.

### 3.4 TIPOS DE VARIABLES

1. Variables demográficas: edad, sexo y nacionalidad de toda la población en tratamiento con anticoagulantes orales del Sector Zaragoza II. De los pacientes con más de un evento solo se ha tomado como referencia los datos respectivos al primer evento.
2. Variables clínicas: Las variables clínicas se han estudiado para cada evento hemorrágico. De ese modo quedan recogidas las posibles variaciones de las variables clínicas entre los diferentes eventos hemorrágicos de un mismo paciente.
  - Comorbilidades y antecedentes (hipertensión arterial, diabetes, insuficiencia cardiaca, hepatopatías, historia de alcohol y drogas).
  - Función renal al inicio del tratamiento con anticoagulantes orales y en el momento de la hemorragia. La función renal se ha calculado a partir de los valores de creatinina sérica expresados en mg/dL de la analítica del paciente. El dato de creatinina sérica, más la edad y el sexo han permitido calcular el aclaramiento de creatinina siguiendo la metodología CKDEPI en mL/min/1,73 m<sup>2</sup> utilizando la calculadora de la Sociedad Española de Nefrología. Se han clasificado a los pacientes en función de sus valores de aclaramiento en los siguientes grupos: >90 ml/min (Sin Insuficiencia Renal), 60-90 ml/min (Insuficiencia Renal Grado II), 30-60 ml/min (Insuficiencia Renal Grado III), 15-30 ml/min (Insuficiencia Renal Grado IV), <15 ml/min (Insuficiencia Renal Grado V).
  - Datos analíticos (hemoglobina, plaquetas, hematocrito). Los valores en rango de hemoglobina, de plaquetas y de hematocrito son respectivamente: 12,2-16,5 g/dL, 125-450\*10<sup>3</sup>/ μl, y 36-48%.
  - La escala CHARLSON predice la mortalidad en seguimientos cortos (a menos de 3 años), utilizando como ítems la edad y las comorbilidades del paciente. Se ha utilizado la calculadora online de la sociedad andaluza de medicina intensiva y unidades coronarias (SAMIUC). Un índice de 0 representa un 12,00% de mortalidad/año (sin comorbilidad), un índice de 1-2 representa un 26,00% de mortalidad/año (comorbilidad baja), un índice de 3-4 representa un 52,00% de mortalidad/año (comorbilidad alta), y un índice de más de 4 representa un 85% de mortalidad/año (comorbilidad muy alta).

### 3. Variables relacionadas con el evento hemorrágico:

- ACO utilizado (AVK, Apixaban, Dabigatrán, Rivaroxaban, AVK), posología del ACO, tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento y ACO utilizado antes y después del episodio.
- Utilización de medicamentos hemostáticos para el tratamiento de la hemorragia, así como las transfusiones realizadas (cantidad de concentrados de hematíes y/o plasma fresco concentrado utilizados).
- Tratamientos concomitantes con riesgos de producir hemorragias y/o para reducir la aparición de hemorragias, tipo de evento hemorrágico, tiempo estancia en el hospital y tipo de alta de urgencias y tras el ingreso hospitalario (curación o mejoría, exitus voluntaria, ingreso hospitalario, traslado a otro centro)
- Parámetros de coagulación de laboratorio como el international normalized ratio (INR) el tiempo de tromboplastina parcial (TTP) y tiempo de protrombina activada (TPA). Los rangos de los valores de INR son menor a 2, entre 2 y 3 y mayor a 3, aunque según patología los rangos varían un poco. Los rangos de los valores del TTP son menor de 25 entre 25 y 38 y mayor a 38. Y por último los rangos de los valores del TPA son menor a 9 entre 9 y 12 y mayor a 12. Los dos últimos se miden en segundos y el INR no tiene unidades.
- Escala HASBLED y escala CHADS<sub>2</sub>-VASc.

#### **3.5 ANALISIS ESTADÍSTICO**

Se ha realizado un análisis descriptivo de las variables analizadas, calculando las frecuencias y proporciones de las variables cualitativas, mientras que para las variables cuantitativas se han calculado las medias, con sus correspondientes desviaciones típicas, o las medianas y rangos. Además, se ha estimado el riesgo hemorrágico de los pacientes al inicio del tratamiento con ACO y en el que habrían obtenido justo antes del momento de producirse la hemorragia, mediante la escala HASBLED.

Posteriormente se ha realizado un análisis bivariante para explorar la asociación de las distintas variables analizadas con la existencia de hemorragia. En el análisis bivariante, para contrastar las variables cualitativas, se ha aplicado el test de Chi-Cuadrado. En cuanto a las variables cuantitativas, se ha comprobado si siguen una distribución normal mediante el test

de Kolmogorov-Smirnov, realizando la comparación de las medias según la prueba de T-student (distribución normal) o la prueba de U de Mann-Whitney (distribución no normal).

También se han calculado las incidencias de los eventos hemorrágicos a partir del número de todos los pacientes en tratamiento con anticoagulantes orales del Sector II de Zaragoza.

Por último, para detectar las variables que influyen en la aparición de complicaciones hemorrágicas, se ha realizado un análisis multivariante, utilizando modelos de regresión logística, comprobándose la bondad de ajuste de los modelos mediante la prueba de Hosmer-Lemeshow. La estimación del mejor modelo de regresión logística se ha realizado a partir de los posibles factores de riesgo con significación estadística en el análisis bivariante o con especial relevancia clínica.

El nivel de confianza fijado en las comparaciones ha sido del 95%, aceptándose como significativas las diferencias encontradas en que 'p' sea inferior a 0,05.

El análisis estadístico se ha realizado con el programa SPSSInc. Versión.19.0 (licencia de la Universidad de Zaragoza).

#### **4 CONSIDERACIONES ÉTICAS**

La recogida de información a partir de las fuentes de datos citadas y su posterior utilización en los análisis estadísticos no ha supuesto la exposición a los pacientes de ningún tipo de prueba ni de intervención y por tanto no ha sido necesario obtener consentimientos informados. Toda la información recogida es confidencial, y solo se ha utilizado con fines académicos. Se han cumplido los requisitos de la Ley 14/2007 de investigación Biomédica.

Este estudio obtuvo el Dictamen Favorable por el Comité Ético de Aragón (CEICA) a fecha de 11 de Mayo de 2016.

## 5 RESULTADOS

### 5.1 CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA POBLACIÓN EN TRATAMIENTO CON ANTICOAGULANTES ORALES

En el sector II de Zaragoza, hubo 9523 pacientes que tomaron anticoagulantes orales en algún momento desde el 1 de Julio de 2015 a 31 de Diciembre de 2015, de los cuales un 50,50% (4810) fueron hombres y 49,50% (4713) mujeres, siendo el 98,2% de procedencia española.

La media de edad en la población ha sido de  $78,53 \pm 10,95$  años. En las mujeres fue de  $80,47 \text{ años} \pm 10,48$  y en los hombres fue de  $76,62 \pm 11,07$  años. Menores a 80 años hubo 4587 (48,16%) pacientes y mayores o igual a 80 años hubo 4936 pacientes (51,83%).

De esta población, llevaban AVK un 78,78% (7503), Rivaroxaban un 9,10% (867), Dabigatrán un 5,98% (570), Apixaban un 4,09% (390) y más de un anticoagulante oral un 2,02% (193). La prescripción de anticoagulantes orales en el subgrupo de mujeres y en el de hombres sigue el mismo orden de distribución que con toda la población (hombres y mujeres) en tratamiento con fármacos anticoagulantes. Además, no se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre el anticoagulante oral prescrito y el sexo ( $p=0,158$ ). Pero si se han encontrado diferencias en el tipo de fármaco prescrito y la edad ( $p<0,001$ ). En la Tabla II se muestra la frecuencia de prescripciones por grupos de edad.

**Tabla II.** Distribución de la prescripción de anticoagulante oral por grupos de edad.

EDAD	AVK	RIVAROXABAN	APIXABAN	DABIGATRAN
<65	947 (13,20%)	108 (13,00%)	26 (6,80%)	45 (8,30%)
65-80	2973 (41,40%)	389 (46,90%)	158 (41,60%)	257 (47,40%)
>80	3262 (45,40%)	332 (40,00%)	196 (51,60%)	240 (44,30%)

## 5.2 CARACTERÍSTICAS DE LOS EVENTOS HEMORRÁGICOS

De los 9523 pacientes tratados con fármacos anticoagulantes orales, 3,13% (299) pacientes han sufrido algún evento hemorrágico. Es de destacar que, de esos 299 pacientes, un 19,40% (47) han sufrido más de un evento hemorrágico, sumando un total de 3,89% (371) de eventos hemorrágicos. Entre los pacientes con eventos recurrentes un 20,40% (61) estaban siendo tratados con AVK, un 3,01% (9) con Rivaroxaban y un 0,33% (1) tanto con el Apixaban como con el Dabigatran. En la Tabla III se recoge el número de pacientes con eventos recurrentes, así como el número de eventos recurrentes padecidos por estos pacientes.

**Tabla III.** Número y porcentaje de eventos con eventos recurrentes.

	Nº DE PACIENTES	PORCENTAJE
<b>DOS EVENTOS</b>	32	68,08%
<b>TRES EVENTOS</b>	10	21,28%
<b>CUATRO EVENTOS</b>	3	6,39%
<b>&gt;CUATRO EVENTOS</b>	2	4,25%

Como se observa en la Tabla IV la mayoría de los eventos han sido hemorragias gastrointestinales en sus diferentes subtipos (rectorragias+ hemorragias digestivas+ melenas+ hematemesis+ diarrea con sangre), seguido de hematurias y a continuación por las epistaxis.

**Tabla IV.** Tipo de hemorragia según localización en pacientes con tratamiento con anticoagulantes orales.

TIPO DE HEMORRAGIA	Nº EVENTOS	% DE EVENTOS
<b>HEMATURIA</b>	81	21,84%
<b>RECTORRAGIA</b>	55	14,82%
<b>EPISTAXIS</b>	51	13,75%
<b>HEMORRAGIA OCULAR</b>	35	9,43%
<b>HEMATOMAS/EQUIMOSIS</b>	25	6,73%
<b>HEMOPTISIS</b>	20	5,39%
<b>HEMORRAGIA CEREBRAL</b>	20	5,39%
<b>ÚLCERAS DE PIEL</b>	18	4,84%
<b>MELENA</b>	18	4,83%
<b>HEMORRAGIA BUCAL</b>	12	3,25%
<b>HEMORRAGIA DIGESTIVA</b>	11	2,99%
<b>HEMORRAGIA EN HERIDA</b>	10	2,69%
<b>HEMATEMESIS</b>	4	1,08%
<b>OTROS TIPOS DE HEMORRAGIAS</b>	11	2,97%

Respecto al periodo de tiempo transcurrido entre, la fecha de inicio del tratamiento con el anticoagulante oral que el sujeto estaba tomando en el momento del evento y la fecha de producción del evento, habían transcurrido entre 2 y 10 años en la mayoría de los casos hallándose una mediana de 36,69 (0,016-271,16) meses de tratamiento y una media de 56,84  $\pm$  86,03 meses.

En la Tabla V se muestra la proporción de las indicaciones terapéuticas de las terapias anticoagulantes por grupos de edad. Todas las indicaciones son mayoritarias en el rango intermedio de edad, salvo, la FA que aumenta con la edad. Hay una relación estadísticamente significativa entre la indicación y los grupos de edad ( $p < 0,05$ ) y no se halla asociación estadística entre la variable indicación y sexo.

**Tabla V.** Frecuencia de la indicación terapéutica del tratamiento anticoagulante oral en pacientes con hemorragias por grupos de edad.

		INDICACION ANTICOAGULANTE					
		FA*	TVP*	TEP*	P. VALVULARES	OTRAS TROMBOSIS	MICARDIOPATIAS
EDAD	<65	10 (4,10%)	4 (30,80%)	1 (5,30%)	19 (29,70%)	2 (40%)	1 (16,70%)
	65-80	111 (45,70%)	7 (53,80%)	14 (73,60%)	25 (39,10%)	3 (60%)	4 (66,70%)
	>80	122 (50,20%)	2 (15,40%)	4 (21,10%)	20 (31,20%)	0	1(16,60%)
TOTAL		262 (70,61%)	13 (3,5%)	19 (5,19%)	65 (17,52%)	6 (1,61%)	6 (1,61%)

\*FA: fibrilación auricular, TVP: trombosis venosa profunda, TEP: tromboembolismo pulmonar

Con respecto a los parámetros de coagulación, en la Tabla VI se muestran cuales tenían los pacientes cuando se produjo la hemorragia. Destaca la elevada proporción de pacientes con los valores de TTP y TPA por encima del rango terapéutico.

**Tabla VI.** Distribución de los pacientes con hemorragia en función de los parámetros de coagulación.

	<b>Nº DE EVENTOS</b>	<b>% DE EVENTOS</b>
<b>INR&lt;2</b>	66	26,94%
<b>INR ENTRE 2-3</b>	115	46,94%
<b>INR&gt;2</b>	64	26,12%
<b>TTP&lt;25</b>	1	0,75%
<b>TTP ENTRE 25-38</b>	43	32,33%
<b>TTP&gt;38</b>	89	66,92%
<b>TPA&lt;9</b>	0	0
<b>TPA ENTRE 9-12</b>	5	3,66%
<b>TPA&gt;12</b>	128	96,34%

Los pacientes que acudieron en urgencias por un evento hemorrágico han generado 69,27% (257) altas domiciliarias y 2,69% (10) exitus. Además 1,88% (7) eventos han sido fugas, altas voluntarias o traslados. De todos los pacientes con un evento hemorrágico 26,41% (97) sufrieron ingreso hospitalario, de los ingresos hospitalarios, que conllevaron a un 13,41% (13) de exitus, 81,44% (79) de altas a domicilio y 5,15% (5) de traslados a otros centros.

Respecto al tiempo de ingreso hospitalario de los pacientes, excluyéndose el que permanecieron en Urgencias, la estancia fue menor a 5 días en 12 eventos (12,37%), entre 5 y 10 días en 60 eventos (61,85%), entre 11 y 20 días en 15 eventos (15,46%) y mayor a 20 días en 10 eventos (10,30%), la mediana es de 7 días y la media de  $10 \pm 8,44$ . No se ha encontrado una asociación estadísticamente significativa entre la edad y el tiempo de ingreso hospitalario ( $p=0,178$ ).

Como se puede observar en la Tabla VII la mayor parte de los ingresos hospitalarios fueron derivados al servicio de Digestivo, aunque cabe destacar que por su gravedad hay un 5,17% de los pacientes que fueron ingresados en la unidad de cuidados intensivos.

**Tabla VII.** Servicio de destino de los ingresos.

<b>SERVICIO</b>	<b>N° DE EVENTOS</b>	<b>% DE EVENTOS</b>
<b>DIGESTIVO</b>	28	28,86%
<b>MEDICINA INTERNA</b>	12	12,38%
<b>SANGRANTES</b>	11	11,34%
<b>CIR UROLOGIA</b>	10	10,30%
<b>CIR ORL</b>	7	7,21%
<b>NEUROLOGIA</b>	6	6,20%
<b>UCI</b>	5	5,17%
<b>NEUROCIRUGIA</b>	4	4,12%
<b>NEUMOLOGIA</b>	3	3,09%
<b>UNIDAD DE FRACTURA Y CADERA</b>	3	3,09%
<b>UNIDAD DE AGUDOS</b>	3	3,09%
<b>CARDIOLOGIA</b>	2	2,07%
<b>OTROS</b>	3	3,09%

Los tratamientos aplicados para revertir las hemorragias en urgencias fueron en un 39,12% (58) tratamientos de sueroterapia, en el 20,54% (30) sueroterapia más vitamina K, un 19,17% (28) solo con vitamina K y un 13,69% (20) de los eventos requirieron complejo protrómbinico. El complejo protrómbinico es un fármaco antihemorrágico utilizado por protocolo en el Hospital para hemorragias graves o masivas. Además, de todos los eventos, el 7,27% (27) necesitaron realizar tratamiento quirúrgico para su resolución. Es de destacar que todos los complejos protrombínicos y la vitamina K con o sin sueroterapia se utilizaron en eventos con AVK. Además, han recibido un concentrado de hematíes un 0,96% (3) de los pacientes en tratamiento con AVK, y dos o más concentrados de hematíes en un 0,96% (24) de los eventos ocurridos en pacientes en tratamiento con AVK, en un 6,06% (2) con Rivaroxaban y en un 12,5% (1) con Apixaban. Se ha observado una correlación inversa estadísticamente significativa entre los concentrados de hematíes recibidos y el nivel de hemoglobina. ( $r = -0,472$ ;  $p < 0,001$ ).

### 5.3 CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS Y CLÍNICAS DE LA POBLACION EN TRATAMIENTO CON FÁRMACOS ANTICOAGULANTES CON EVENTOS HEMORRÁGICOS

La media de edad de los pacientes que han sufrido un evento fue de  $77,15 \pm 9,83$  años, habiendo más hombres que mujeres, 169 hombres (56,52%) y 130 mujeres (43,48%). En el grupo de las mujeres la media de edad ( $78,41$  años  $\pm 9,19$  años) fue mayor que la de hombres ( $76,29 \pm 10,17$  años). Cabe destacar que el 46,48% de los pacientes, (139) tenían 80 años. No se han hallado diferencias estadísticamente significativas entre la edad de los pacientes con un evento hemorrágico y el anticoagulante oral del evento ( $p=0,13$ ), al contrario de lo que sucedía en la población general de pacientes anticoagulados (con eventos y sin eventos) donde sí se han hallado diferencias estadísticamente significativas.

Más de un 80% de la población de eventos presentan hipertensión y más de un 30% son diabéticos. En la Tabla X se recogen las principales comorbilidades de los pacientes que sufrieron hemorragias. La enfermedad concomitante más habitual en los pacientes que sufren un evento hemorrágico es, independientemente del tipo de anticoagulante oral con el que estaban siendo tratados, la hipertensión arterial HTA. Las comorbilidades no son excluyentes entre sí.

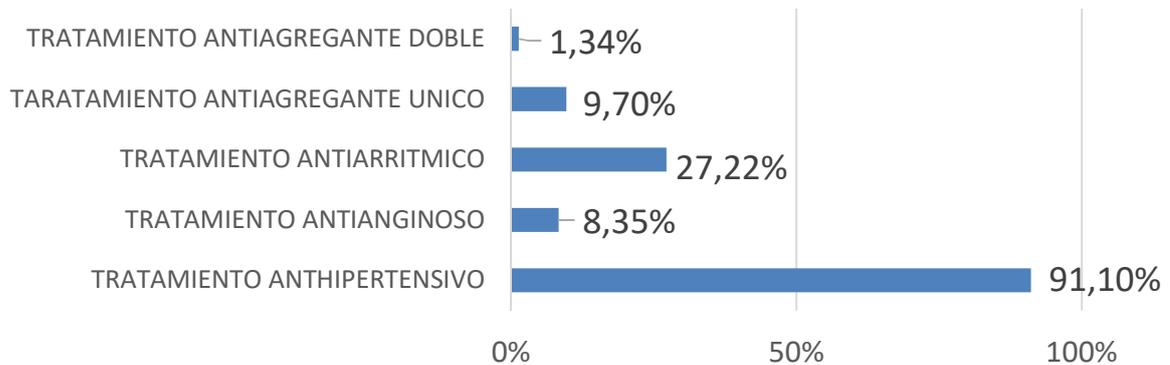
**Tabla X.** Comorbilidades de los pacientes que tuvieron eventos hemorrágicos en función del anticoagulante utilizado

ENFERMEDAD	AVK	RIVAROXABAN	APIXABAN	DABIGATRAN
HTA	250 (80,40%)	23 (69,70%)	6 (75%)	18 (94,70%)
DIABETES	106 (34,10%)	6 (18,20%)	1 (12,50%)	5 (26,30%)
OTRAS INSUF CARDIACA	34 (10,10%)	2 (6,10%)	0	2 (10,50%)
INSUNF CARDIACA CONG	76 (24,40%)	7 (21,20%)	1 (12,50%)	2 (10,50%)
HEPATOPATIA	19 (6,10%)	0	0	1 (5,30%)
ALCOHOL Y DROGAS	9 (2,90%)	0	0	0

En la Figura VI se puede observar el porcentaje de eventos ocurridos en sujetos que estaban con tratamiento antihipertensivo (diurético, beta-bloqueante, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina/antagonistas del receptor de angiotensina y calcio antagonistas), tratamiento antianginoso (nitroglicerina sublingual, nitratos transdérmicos o ambos), tratamiento antiarrítmico (amiodarona, digoxina o ambos) y tratamiento antiagregante. El

tratamiento antiagregante único solo incluye clopidogrel o ácido acetilsalicílico y el doble ambos, no se han observado otros antiagregantes.

**Figura VI.** Tratamientos concomitantes de los pacientes en tratamiento con anticoagulantes orales que padecieron algún evento hemorrágico



El riesgo hemorrágico se ha valorado con la escala HASBLED. De todos los eventos solo se ha podido calcular un 53,63% (199). De los eventos, un 10% (20) tuvieron una puntuación de uno, dos puntos en un 35,17% (70) eventos, tres en 40,20% (80) eventos y cuatro en 14,57% (29) eventos. Como se puede observar la gran parte de los eventos tenían un HASBLED entre tres y cuatro, lo que supone un 54,77 % de todos los datos HASBLED obtenidos (elevado riesgo de hemorragia).

Hubo una relación estadísticamente significativa entre el HASBLED y el hecho de fallecer ( $p < 0,00$ ). Por otro lado, no se encontró una relación estadísticamente significativa entre la escala HASBLED con el TTP ( $p = 0,150$ ), con la TPA ( $p = 0,138$ ) ni con el INR  $p = 0,364$

La escala CHADS<sub>2</sub>-VASc se calculó en el 99,73% (370) de todos los eventos. La puntuación tras la aplicación de esta escala fue de cero en un 1,61% (6) de los eventos, de un punto para el 2,69% (10), de dos en el 10,51% (39) y más de dos en el 84,90% (315). Es de relevancia que seis eventos estaban con anticoagulación cuando la escala CHADS<sub>2</sub>-VASc tiene valor cero, es decir cuando indica que no debería iniciarse terapia anticoagulante oral.

En la Tabla VIII, se recogen los niveles de hemoglobina, de hematocrito y de plaquetas extraídos de las analíticas de Urgencias de los pacientes con algún evento hemorrágico. Se han recuperado datos de hemoglobina de 219 (59,02%) pacientes con un evento hemorrágico. La mediana ha sido  $12,6 \cdot 10^6$  (1-18,5) g/dL y la media  $11,5 \cdot 10^6 \pm 3,99$  gr/dL. Solo se han recuperado datos de plaquetas de 177 pacientes (47,70%). La mediana ha sido 163 (2-534)  $\cdot 10^3/\mu\text{l}$  y la media de  $151,28 \pm 91,96 \cdot 10^3/\mu\text{l}$ . Solo se han recuperado datos de hematocrito de 186 (50,13%) pacientes. La mediana ha sido 37,9 (2,3-218) % y la media  $35,13 \pm 18,82$  %.

**Tabla VIII.** Niveles de hemoglobina de hematocrito y de plaquetas de los pacientes en tratamiento con anticoagulantes orales con evento hemorrágico.

	<b>RANGO TERAPEUTICO</b>	<b>Nº</b>	<b>%</b>
<b>NIVELES DE HEMOGLOBINA <math>\cdot 10^6</math> g/dL</b>	<9	45	20,54%
	9-12	46	21,02%
	>9	128	58,44%
<b>NIVELES DE HEMATOCRITO %</b>	<25	38	20,44%
	25-36	37	19,89%
	36-48	102	54,83%
	>48	9	4,84%
<b>NIVELES DE PLAQUETAS <math>\cdot 10^3</math></b>	<100	56	31,64%
	100-450	120	67,79%
	>450	1	0,57%

En general en las analíticas realizadas en el servicio de urgencias predominan en la mayoría de pacientes con eventos hemorrágicos los niveles de hemoglobina, de hematocrito y de plaquetas en rango.

Uno de los métodos más específicos para medir la función renal es el aclaramiento de creatinina, si esta es más de 90 mL/min implica buena funcionalidad renal por contra a medida que disminuye el aclaramiento de esta sustancia informa de modo indirecto, de que la función renal no es la óptima, hasta el punto que se considera Insuficiencia Renal grave un aclaramiento menor de 15, momento en el cual sería necesario suplir la función renal mediante diálisis. En la Tabla IX, a pesar de que solo interesa la función renal < 60 mL/min ya que es a partir de la cual hay que reajustar la dosis se muestran todos los grados de

Insuficiencia Renal de los pacientes en el momento de sufrir el evento hemorrágico para facilitar la comprensión y una visión global de los resultados hallados.

**Tabla IX.** Grados de Insuficiencia renal presentada en los pacientes en tratamiento con anticoagulantes orales con evento hemorrágico.

		EVENTOS HEMORRÁGICOS	
		Nº	%
<b>GRADO DE INSUFICIENCIA RENAL EN EL EVENTO HEMORRÁGICO</b>	<b>Sin IR</b>	21	10,00%
	<b>IR Grado II</b>	83	39,52%
	<b>IR Grado III</b>	71	33,80%
	<b>IR Grado IV</b>	28	13,34%
	<b>IR Grado V</b>	7	3,34%
<b>GRADO DE INSUFICIENCIA RENAL ANTES DEL EVENTO</b>	<b>Sin IR</b>	4	4,93%
	<b>IR Grado II</b>	46	56,79%
	<b>IR Grado III</b>	25	30,86%
	<b>IR Grado IV</b>	5	6,17%
	<b>IR Grado V</b>	1	1,23%

*Sin Insuficiencia Renal (aclaramiento Cr > 90 mL/min/1,73m<sup>2</sup>). Insuficiencia Renal Grado II (aclaramiento Cr 60-90 mL/min/1,73m<sup>2</sup>). Insuficiencia Renal Grado III (aclaramiento Cr 30-60 mL/min/1,73m<sup>2</sup>). Insuficiencia Renal Grado IV (aclaramiento Cr 15-30 mL/min/1,73m<sup>2</sup>). Insuficiencia Renal Grado V (aclaramiento Cr < 15 mL/min/1,73m<sup>2</sup>)*

A destacar los pacientes en el momento del evento hemorrágico con grado III (33,80%) y IV (13,34%) que son los que van a necesitar ajuste de dosis. Los pacientes con grado IV estaban tratados con AVK y con grado III hubo un 5,63%, dos pacientes en tratamiento con Rivaroxaban, un 1,40%, un paciente con Dabigatran y el resto con AVK (94,36%). Hubo siete pacientes en diálisis (grado V) en el evento hemorrágico, todos ellos tratados con AVK. No se hallaron diferencias significativas entre la función renal y el anticoagulante oral (p=0,587). Es de interés que hay muy pocos pacientes con función renal moderadamente alterada que esté en tratamiento con un NACO.

En base a las comorbilidades anteriormente descritas, se calculó la escala Charlson en todos los eventos hemorrágicos padecidos por los pacientes en tratamiento con anticoagulantes orales. De los eventos, el 1,00% (4) presentaban valor cero (sin

comorbilidad), el 4,00% (15) entre uno y dos (comorbilidad baja), el 7,27% (27) entre tres y cuatro (comorbilidad alta) y, por último, el 87,60% (325) de los eventos tuvieron cinco o más puntos (comorbilidad muy alta).

#### 5.4 CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES EN TRATAMIENTO CON ANTICOAGULANTES ORALES CON EVENTOS HEMORRÁGICOS

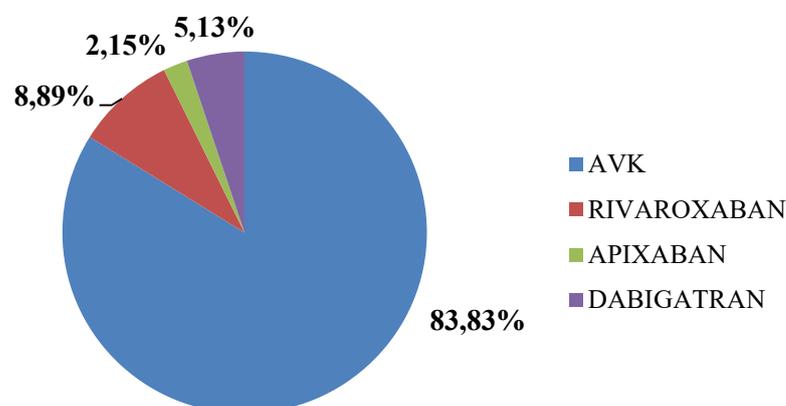
En la tabla X se indica la proporción de eventos hemorrágicos en la población general en tratamiento con anticoagulantes orales según la edad y el sexo del paciente. Se halla con la variable sexo significación estadística ( $p < 0,001$ ) pero no con la edad ( $p = 0,249$ ).

**Tabla X.** Proporción de eventos hemorrágicos en la población general en tratamiento con anticoagulantes orales en función de la edad y el sexo de los pacientes.

		SIN EVENTO	CON EVENTO
SEXO	MUJER	4563 (49,9%)	150 (40,4%)
	HOMBRE	4589 (50,1%)	221 (59,6%)
EDAD	<65	1102 (12,0%)	37 (10,0%)
	65-80	3697 (40,4%)	164 (44,2%)
	>80	4354 (47,6%)	170 (45,8%)

Como se observa en la Figura VII, el anticoagulante oral prescrito en una mayor proporción en los pacientes con un evento hemorrágico es los AVK al igual que se observó en la población general con ACOs. No hay diferencias entre la variable anticoagulante oral y el sexo ( $p = 0,081$ ).

**Figura VII.** Prescripción de anticaogulantes orales en la población de eventos.



En la Tabla XI se muestra el porcentaje de pacientes que han sufrido un evento hemorrágico, según el tipo de fármaco anticoagulante oral recibido. En el total de la población anticoagulada se producen eventos en un 3,89% de los pacientes. Como se puede observar, en proporción, solo hay un 0,34% de diferencias entre los eventos que se han producido con Rivaroxaban de los ocasionados con AVK, con el resto de los anticoagulantes orales sí se halla más diferencia. Se obtiene una asociación estadísticamente significativa entre evento hemorrágico y el anticoagulante oral prescrito  $p=0,011$ . De media la aparición de hemorragias en el grupo de tratamiento del AVK es 4,14% y en el grupo en tratamiento con NACOS es 3,06% ( $p=0,014$ ).

**Tabla XI.** Comparación de las frecuencias de los eventos hemorrágicos en los pacientes en función del tipo de anticoagulante oral prescrito.

	<b>Nº PACIENTES</b>	<b>EVENTOS</b>	<b>% DE EVENTOS</b>
<b>AVK</b>	7503	311	4,14%
<b>RIVAROXABAN</b>	867	33	3,80%
<b>APIXABAN</b>	390	8	2,05%
<b>DABIGATRÁN</b>	570	19	3,33%
<b>TOTAL</b>	9523	371	3,89%

Se analizaron los cambios de anticoagulante oral que se han producido tanto anteriormente como después del evento, hallándose solo 32 cambios anteriormente al evento y 13 posteriormente al evento.

De los cambios de anticoagulantes orales producidos anteriormente al evento, un 90,62% (29), fueron de AVK a uno de los NACOS: 59,37% (19) a Rivaroxaban, 6,25% (2) a Apixaban y 25% (8) a Dabigatrán. El otro 9,37% (3) de los cambios producidos, han sido de Rivaroxaban a AVK. Entre los cambios producidos posteriormente al evento, un 15,38% (2) han sido de AVK a Rivaroxaban, 76,92% (10) de AVK a Apixaban, y 7,69% (1) de Rivaroxaban a Dabigatrán. En la tabla XII se muestra la proporción de eventos hemorrágicos tanto en los pacientes que han sufrido cambios de fármaco de anticoagulante como aquellos que durante el periodo de estudio solo han tomado un tipo de fármaco anticoagulante, hallándose una significación estadística ( $p < 0,001$ ).

**Tabla XII.** Diferencia de frecuencias de eventos hemorrágicos entre los pacientes en tratamiento con más de un fármaco anticoagulante en el periodo de estudio y los pacientes en tratamiento con un solo fármaco anticoagulante.

		SIN EVENTO	CON EVENTO HEMORRÁGICO
Cambio de tratamiento en el 2015	NO	8960(96,4%)	335(3,6%)
	SI	193(84,3%)	36 (15,7%)

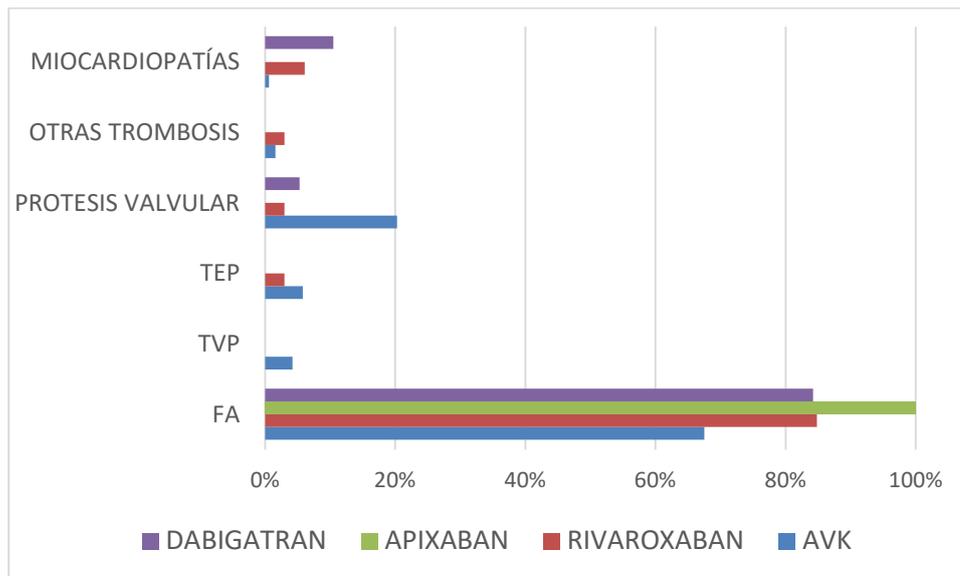
Respecto al periodo de tiempo transcurrido entre la fecha de inicio del tratamiento con el anticoagulante oral que el sujeto estaba tomando en el momento del evento y la fecha de producción del evento, en los eventos con AVK la media fue superior  $59,53 \pm 52,94$  meses y la mediana 47,38 meses (0,089-271,16). En los eventos con Rivaroxaban la media ha sido  $12,88 \pm 10,36$  meses y la mediana 9,93 (0,016-36,79). En los eventos con Apixaban la media ha sido  $9,17 \pm 3,64$  meses y la mediana 10,14 meses (4,48-13,93) y en los eventos con Dabigatrán la media ha sido  $25,53 \pm 16,44$  meses y la mediana 28,10 (0,34-52,45).

Hay que remarcar que la fecha de inicio del tratamiento con AVK es la primera encontrada en la historia electrónica, que no tiene por qué coincidir con la fecha real del inicio especialmente cuando se trata de fármaco con, los que puede haber tratamientos de más de 10 años. También señalar que, debido a la reciente introducción de los NACOS en el mercado, es lógico que los pacientes tratados con ellos presenten unos tiempos de tratamientos menores.

En la Figura VIII se recogen las indicaciones según tipo de anticoagulante oral recibido. Las indicaciones observadas han sido prótesis valvulares tanto biológicas como mecánicas, fibrilación auricular, miocardiopatías donde se incluyen los infartos y las miocardiopatías dilatadas y tratamiento de embolismo pulmonar y tromboembolismo venoso, es decir en pacientes que ya han sufrido algún evento de este tipo y tras el ingreso hospitalario deben mantener la terapia anticoagulante un periodo de tiempo determinado. Como se puede observar en los eventos con AVK coinciden todas las indicaciones terapéuticas estudiadas, en cambio en los eventos producidos con Apixaban solo se observa la indicación de fibrilación. En los eventos producidos con Rivaroxaban, en la mayoría de pacientes, la indicación

observada, ha sido la fibrilación auricular seguido de las patologías cardíacas y en el Dabigatran mayormente se ha observado la indicación de fibrilación seguido de las miocardiopatías, además se halla una asociación estadísticamente significativa entre la indicación del anticoagulante oral prescrito y el anticoagulante oral ( $p=0,007$ )

**Figura VIII.** Indicación terapéutica de los anticoagulantes orales en los pacientes que sufrieron eventos hemorrágicos.



*TEP: Tromboembolismo pulmonar, TVP: Tromboembolismo Venoso, FA: Fibrilación auricular*

Debido a las diferencias que existen entre el número de pacientes tratados con los diferentes anticoagulantes orales en la población analizada (7000 pacientes con AVK frente a 500 con Apixaban), es previsible que aquellos tipos de hemorragias que aparecen con muy baja incidencia, sólo se observen en el grupo con AVK. Por ello, se realiza un análisis de los tipos de hemorragias más relevantes en función de la frecuencia de aparición y de la gravedad, que, según la bibliografía, corresponden a las gastrointestinales y las intracraneales. Se consideraron hemorragias gastrointestinales: rectorragias más melenas más hemorragias digestivas más diarreas con sangre más hematemesis).

Por ello, en la Tabla XIII se han estudiado este tipo de hemorragias respecto a los pacientes anticoagulados en toda la población, no hallándose una asociación significativa  $p=0,148$ .

**Tabla XIII.** Frecuencia de hemorragias gastrointestinales y cerebrales según tipo de anticoagulante oral recibido.

	N° PACIENTES	EVENTOS GASTROIN.	% DE EVENTOS	EVENTOS CEREBR	% DE EVENTOS
<b>AVK</b>	7503	68	0,90%	19	0,25%
<b>RIVAROXABAN</b>	867	13	1,49%	0	0
<b>APIXABAN</b>	390	2	0,51%	1	0,25%
<b>DABIGATRÁN</b>	570	8	1,40%	0	0
<b>TOTAL</b>	9523	91	0,95%	20	0,21%

Pese a no hallarse una asociación significativa entre los niveles de hemoglobina, plaquetas y hematocrito con el anticoagulante oral recibido ( $p>0,05$ ), en la Tabla XIV se detallan los niveles de hemoglobina, plaquetas y hematocrito de los pacientes con un evento hemorrágico por cada grupo de anticoagulante oral recibido. Es de interés, ya que estos datos pueden informar de la gravedad de las hemorragias acaecidas, ya que si se trata de hemorragias más cuantiosas estos valores disminuyen. A recordar que no se han podido recuperar de todos los pacientes con un evento hemorrágico todos los datos de hemoglobina de hematocrito y de plaquetas y que en algunos casos dados los pocos pacientes en tratamiento con nuevos anticoagulantes orales estos datos recuperados han sido muy bajos.

**Tabla XIV\*.** Porcentaje de los valores de hemoglobina, hematocrito y plaquetas por grupo de anticoagulante oral recibido.

		<b>AVK</b>	<b>RIVAROXABAN</b>	<b>APIXABAN</b>	<b>DABIGATRAN</b>
<b>HEMATOCRITO</b>	NIVEL MUY BAJO	31 (9,96%)	5 (15,15%)	0	2 (10,52%)
	NIVEL BAJO	30 (9,64%)	4 (12,12%)	1 (12,50%)	2 (10,52%)
	EN RANGO	76 (24,43%)	11 (33,33%)	4 (50%)	4 (21,05%)
	NIVEL ALTO	9 (2,89%)	0	0	0
<b>HEMOGLOBINA</b>	NIVEL MUY BAJO	38 (12,21%)	3 (9,09%)	1 (12,50%)	3 (15,78%)
	NIVEL BAJO	37 (11,89%)	6 (18,18%)	1 (12,50%)	2 (10,52%)
	EN RANGO	103 (33,11%)	15 (45,45%)	3 (37,5%)	7 (36,84%)
<b>PLAQUETAS</b>	NIVEL BAJO	46 (14,79%)	6 (18,18%)	1 (12,50%)	3 (15,78%)
	EN RANGO	96 (30,86%)	14 (42,42%)	3 (37,5%)	7 (36,84%)
	NIVEL ALTO	1 (0,32%)	0	0	0

*\*El porcentaje restante para alcanzar el 100% han sido datos perdidos.*

En la Tabla XV se mide la escala HASBLED en cada grupo de anticoagulante oral y se observa que los eventos con AVK presentan un 55,70% de riesgo de hemorragia alto, el Rivaroxaban presenta solo un dato (16,70%) de riesgo de hemorragia alto y el resto no

presenta riesgo de hemorragia alto. Además, se halla una asociación significativa entre anticoagulante oral del evento y HASBLED ( $p < 0,001$ )

**Tabla XV\***. Riesgo HASBLED hallado por grupo de fármaco anticoagulante oral recibido.

		<b>AVK</b>	<b>RIVAROXABAN</b>	<b>APIXABAN</b>	<b>DABIGATRAN</b>
<b>HASBLED</b>	RIESGO BAJO	21 (6,75%)	4 (12,12%)	3 (37,50%)	2 (10,52%)
	RIESGO INTERMEDIO	65 (20,90%)	1 (3,03%)	2 (25%)	2 (10,52%)
	RIESGO ALTO	108 (34,72%)	1 (3,03%)	0	0

*\*El porcentaje restante para alcanzar el 100% han sido datos perdidos.*

De los 27 pacientes con un evento hemorrágico que fueron sometidos a cirugía, un 7,39% (23) en eventos con AVK y 12,12% (4) en eventos con Rivaroxaban. No se halla asociación entre la cirugía con el anticoagulante oral recibido ( $p=0,357$ ).

A continuación, en la Tabla XVI se comparan los valores de INR, TTP y TPA entre anticoagulantes orales. El valor del INR es especialmente importante, porque es el que se mide para el control del tratamiento con AVK, ya que en función de los valores de INR obtenidos se ajusta la dosis de AVK, además valores más altos implican mayor riesgo de hemorragia. Por cada grupo de anticoagulante oral predominan los valores altos de todos los parámetros excepto el TTP del Apixaban y del Rivaroxaban y solo un 30% de los datos de INR de los AVK están por encima de dos. En base a todas las analíticas observadas un valor alto de TTP no tiene por qué implicar un valor alto de TPA. Se halla una asociación estadísticamente significativa entre la variable INR, TTP y TPA con la variable anticoagulante oral ( $p < 0,05$ ). No se han hallado diferencias entre la variable INR y fallecido  $p=0,128$ .

**Tabla XVI\*.** Parámetro de coagulación por grupo de fármaco anticoagulante oral recibido.

		AVK	RIVAROXABAN	APIXABAN	DABIGATRAN
<b>INR EN EL EVENTO O POSTERIOR</b>	<2	42 (13,50%)	12 (36,36%)	5 (62,50%)	7 (36,8%)
	2-3	112 (36,01%)	2 (6,06%)	0	1 (5,30%)
	>3	64 (20,57%)	0	0	0
<b>TPA EN EL EVENTO</b>	9-12	1 (0,32%)	3 (9,09%)	0	1 (5,30%)
	>12	109 (35,04%)	8 (24,24%)	5 (62,50%)	6 (31,57%)
<b>TTP EN EL EVENTO</b>	<25	1 (0,32%)	0	0	0
	25-38	25 (8,03%)	11 (33,33%)	5 (62,50%)	2 (10,52%)
	>38	84 (27,00%)	0	0	5 (26,31%)

*\*El porcentaje restante para alcanzar el 100% han sido datos perdidos.*

En la Tabla XVII se analizan la proporción de pacientes que sufrieron exitus, ingresos o que recibieron alta domiciliaria según el fármaco anticoagulante oral recibido. Se ha observado mayor proporción de ingresos en los pacientes en tratamiento con AVK (26,70%) y pese al pequeño número de anticoagulados con los nuevos anticoagulantes orales se han generado más ingresos en los pacientes en tratamiento con Dabigatran (26,30%) seguido de los del Apixaban (25%). Además, los pacientes fallecidos en el grupo en tratamiento con Apixaban sobrepasan a los pacientes fallecidos en los otros grupos de anticoagulantes orales. No se aprecia relación entre el tipo de anticoagulante oral y el riesgo de fallecer a causa del evento ( $p=0,257$ ) tampoco se aprecia una asociación estadísticamente significativa entre el tipo de alta en urgencias con el anticoagulante oral ( $p=0,96$ ) ni con el tipo de alta al finalizar el ingreso ( $p=0,970$ ).

**Tabla XVII.** Tipo de alta en urgencias y tipo de alta tras el ingreso hospitalario según el tipo de anticoagulante oral recibido.

		ANTICOAGULANTE ORAL			
		AVK	RIVAROXABAN	APIXABAN	DABIGATRAN
<b>TIPO DE ALTA EN URGENCIAS</b>	ALTA DOMICILIARIA	214 (68,80%)	25 (75,80%)	5 (62,5%)	13 (68,40%)
	INGRESOS	83 (26,70%)	7 (21,20%)	2 (25%)	5 (26,30%)
	EXITUS	8 (2,60%)	0	1 (12,50%)	1 (5,30%)
<b>TIPO DE ALTA HOSPITALARIA</b>	ALTAS DOMICILIARIAS	73 (82,95%)	6 (85,71%)	1 (50%)	5 (83,33%)
	EXITUS	10 (11,36%)	1 (14,28%)	1 (50%)	1 (16,66%)

La media de días de hospitalización en el grupo de pacientes tratados con AVK han sido 10 días  $\pm$  11,86 y la mediana 7 días (0-83,51), en el Rivaroxaban la media 6,73 días  $\pm$  4,08 y la mediana 5,66 días (1,28-14,55), en el Apixaban la media 6,38 días  $\pm$  1,09 y la

mediana 6,38 días (5,61-7,15) y en el Dabigatran la media 6,40 días  $\pm$  2,35 y la mediana 6,87 días (2,62-8,41). Esta asociación no es significativa  $p=0,857$ .

### 5.5 FACTORES INFLUYENTES EN LA APARICIÓN DE HEMORRAGIAS

A continuación, en la tabla XVIII se presentan los resultados del modelo multivariante de regresión logística. Tras la realización de varios modelos, con la inclusión de diferentes variables, con más capacidad explicativa pero donde se han hallado importantes factores de confusión, en el modelo definitivo se han seleccionado finalmente las variables sexo, edad y anticoagulante oral. El modelo estimado explica el 0,8% de la probabilidad de aparición de un evento hemorrágico. Hay significación estadística entre la probabilidad de aparición de un evento hemorrágico y el sexo (OR=1,5, IC 1,15-1,83), por tanto, el género masculino supone un uno con cinco veces más riesgo de padecer un evento hemorrágico. De la misma manera, el tratamiento con Apixaban (OR=0,488, IC; 0,240-0,993) ha mostrado un riesgo estadísticamente menor de padecer hemorragia respecto al AVK, además esta asociación hallada es estadísticamente significativa. En cambio, el tratamiento con Rivaroxaban o con Dabigatran y la edad, tanto los pacientes con una edad comprendida entre 65 y 80 años y más de 80 años no parecen influir en la aparición de un evento hemorrágico ( $p=0,626$ ,  $p=0,328$ ,  $p=0,595$  y  $p=0,097$  respectivamente).

**Tabla XVIII.** Factores que influyen en la aparición de un evento hemorrágico.

	<i>Variables que influyen en que los pacientes en tratamiento con anticoagulantes orales sufran eventos hemorrágicos</i>			
	<i>Exp (B)</i>	<i>I.C.95% Exp (B)</i>		<i>p</i>
		<i>Inferior</i>	<i>Superior</i>	
<b>SEXO(Hombre)</b>	1,476	1,191	1,829	<0,001*
<b>Edad</b>				0,193
<b>65-80 años</b>	1,400	0,973	2,015	0,070
<b>&gt;80 años</b>	1,303	0,904	1,878	0,155
<b>Anticoagulante</b>				0,184
<b>Rivaroxaban</b>	0,913	0,633	1,317	0,626
<b>Apixaban</b>	0,488	0,240	0,993	0,048*
<b>Dabigatran</b>	0,790	0,493	1,266	0,328
<b>Constante</b>	0,027			<0,001
Muestra	9331			
Capacidad explicativa	0,8%			
Variable dependiente del pacientes con eventos (Sí)				
Variables de referencia: Sexo: Mujer; Edad: <65 años; Anticoagulante: AVK				
<b>* <math>p&lt;0,05</math> en variable de referencia.</b>				

## 6 DISCUSIÓN

Este estudio se ha realizado con la intención de evaluar la seguridad de los nuevos anticoagulantes orales, además como objetivo secundario se ha comparado la frecuencia de hemorragias entre los NACOS con el tratamiento tradicional (AVK). También se ha pretendido determinar los factores de riesgo asociado a la aparición de hemorragias y conocer las características de los pacientes que las padecen.

Además, es necesario la realización de investigaciones objetivas que muestren realmente sus problemas de seguridad, ya que hubo bastante impacto mediático respecto a la seguridad de los NACOS ya que, en un principio al lanzarse al mercado, las hemorragias reportadas fueron más altas a las esperadas. El primer motivo que se esgrimió fue por el diseño de los propios estudios por parte de los laboratorios, el segundo motivo era que por su novedad en el mercado se podían reportar más casos de hemorragias en Farmacovigilancia respecto a los tradicionales y el último motivo que al lanzarse al mercado estos fármacos, cambiaron las circunstancias contempladas en los estudios pivotaes. [29]

### 6.1 PRINCIPALES HALLAZGOS

Los principales hallazgos en este estudio han sido disponer del perfil de pacientes en tratamiento con anticoagulantes que sufren hemorragias, lo cual permitirá desarrollar estrategias destinadas a mejorar el seguimiento de los pacientes en tratamiento anticoagulante con mayor riesgo de sufrirlas. Por otro lado, parece que, aunque tras la realización de los ensayos pivotaes se presupone un menor riesgo hemorrágico, se sigue restringiendo su utilización a pacientes con riesgo bajo o moderado, lo cual indica una utilización prudente de los NACOS. Aún falta ampliar su estudio en pacientes más complicados, tanto por sus comorbilidades, edad o antecedentes de hemorragias graves, como pueden ser las intracraneales. Además, en ese caso se podría valorar realmente su seguridad, al compararlos entre grupos de pacientes con el mismo riesgo de hemorragia.

Como resumen, este estudio ha hallado que los pacientes en tratamiento con AVK tenían un mayor riesgo hemorrágico que los de los NACOS lo que se traduciría en mayor frecuencia de hemorragias, el tamaño muestral analizado era muy superior con respecto a los NACOS por lo que tipos de hemorragias más infrecuentes no pueden detectarse, la mortalidad era mayor en los NACOS y el tiempo medio de tratamiento era superior en los pacientes con

AVK, esto indica que estos fármacos no están exentos de cualquier riesgo. Además, es igual de importante la correcta educación del facultativo prescriptor y del paciente, en el sentido de ajuste de dosis, cambios de anticoagulante oral apropiados o inicios óptimos en función de las características del paciente y de su patología, así como una correcta adherencia al tratamiento. Después del inicio con el nuevo tratamiento es importante realizar un seguimiento al paciente para valorar si algunos de los factores de riesgo de hemorragia se han modificado. [48]

En este estudio también se ha demostrado, que el género masculino supone un riesgo incrementado en padecer un evento hemorrágico en aquellos pacientes en tratamiento con anticoagulantes orales, por el contrario, el Apixaban supone un factor protector de aparición de eventos hemorrágicos. En cambio, la edad, el resto de fármacos anticoagulantes y la prescripción de más de un tipo de anticoagulante no han demostrado ser factores estadísticamente asociados.

Por otro lado, también hay importantes detractores, entre ellos algunas sociedades científicas, que publican las limitaciones y sesgos que pueden presentar los ensayos clínicos de los nuevos anticoagulantes orales, por lo tanto, sigue existiendo mucho trabajo por hacer con este grupo de fármacos donde se llegue a algún tipo de acuerdo que guíe en qué circunstancias se pueden utilizar y de qué modo. [49] Los estudios de utilización de fármacos serían una buena alternativa.

## **6.2 DISCUSIÓN DE LOS DIFERENTES RESULTADOS OBTENIDOS.**

### **6.2.1 DISCUSIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS Y CLÍNICAS DE LA POBLACIÓN EN TRATAMIENTO CON ANTICOAGULANTES ORALES Y DE LA INDICACIÓN TERAPÉUTICA DE LA TERAPIA ANTICOAGULANTE**

Al igual que los resultados hallados en otros estudios, como el realizado en el análisis del perfil sociosanitario del paciente anticoagulado en España, en el presente estudio se ha observado una mayor proporción de hombres respecto a la proporción de mujeres (55,67% vs 44,33% y 50,50% vs 49,50%) respectivamente) [12] y una mediana de edad mayor en las mujeres, tanto en la población total de pacientes con tratamiento anticoagulante oral como en aquellos que tuvieron un evento hemorrágico. Además, una gran mayoría de los pacientes estudiados tenía más de 80 años (51,83%), de modo parecido, en el estudio comentado el 74,6% tenía más de 65 años [12].

A parte de la mayor edad de la población de este estudio respecto a otras publicaciones (78,53 ± 10,95 años vs 71 ± 8,6 años) [20], algunos pacientes presentan enfermedad renal y otros han presentado eventos hemorrágicos repetidos, características que en algunos de los estudios pivotaes son criterios de exclusión. [20] Esta falta de datos en esta subpoblación de pacientes es un motivo más para realizar estudios en este tipo de pacientes, como el que realiza un estudio de *Karamichalakis N et al* donde muestran que también son seguros estos fármacos en pacientes mayores. Aun así, los autores inciden en una especial cautela de los prescriptores en este tipo de pacientes debido a sus comorbilidades, como la insuficiencia renal, la polifarmacia o el bajo peso corporal [30].

El principal anticoagulante oral prescrito son los AVK, seguido del Rivaroxaban, del Dabigatrán y del Apixaban. La proporción de prescripción de los diferentes fármacos anticoagulantes varía mucho y está influido por múltiples factores, así en este estudio realizado por un Servicio de Medicina Interna de Madrid donde solo se analizaron 33 pacientes, los anticoagulados con Apixaban (6,06%) superaban a los del Dabigatran (3,03%), ello puede ser debido a la aleatorización que se hizo o al pequeño número de pacientes que estudian [31]. La principal indicación del anticoagulante oral es la Fibrilación Auricular (70,61%) al igual que sucede a la luz de otros estudios como el anteriormente comentado (96,96%). Sin embargo, en el estudio VALFAAP (6,1%) el porcentaje es menor, ello puede ser debido a que el objetivo de esta publicación era estimar del total de pacientes que acudían

a consultas en Atención Primaria (AP) cuales tenían FA de reciente diagnóstico. Este dato revela la importante proporción de pacientes con esta enfermedad. La significativa prevalencia de esta enfermedad explica el elevado número de pacientes con fibrilación hallados en el presente documento [14] [31]. Además, se ha hallado una asociación estadísticamente significativa entre los grupos de edad y la Fibrilación Auricular ( $p=0,007$ ) siendo superior en personas más mayores, lo que concuerda con numerosos estudios que demuestran que la fibrilación auricular aumenta con la edad, siendo la prevalencia de 7% a partir de los 62 años y de 18% a partir de los 80 años. [14].

Respecto a las comorbilidades concomitantes en los pacientes de este estudio, se observaron frecuencias similares a las obtenidas en el estudio PAULA, destacando un importante porcentaje con HTA y valores cercanos al 20-30% de insuficiencia cardiaca y diabetes. [32]. El 87,60% (325) de los eventos tuvieron cinco o más puntos (comorbilidad muy alta) en la escala Charlson. Estos resultados son coherentes con la media de edad de la población estudiada (pacientes mayores, alta comorbilidad).

Los NACOS en función de los valores de aclaramiento necesitan reajustes de dosis ya que en enfermedad renal se produce un aumento de fármaco en el organismo lo que puede potenciar su efecto anticoagulante oral. Esto sucede especialmente con el Dabigatran que es el que experimenta mayor eliminación renal. Cabe destacar que en el estudio realizado se ha observado que los eventos hemorrágicos no estaban influenciados por un indebido ajuste posológico en situaciones de insuficiencia renal, ya que, en todos los casos, se habían respetado las recomendaciones descritas en la ficha técnica de los medicamentos y las realizadas por la Sociedad Española de Nefrología [33]. En cambio, otros estudios inciden en el mayor riesgo de hemorragia en pacientes con insuficiencia renal a pesar del ajuste de dosis correspondiente. Estos análisis detallan la eficacia y seguridad demostrada en los estudios pivotaes por parte de los nuevos anticoagulantes orales en este subgrupo de pacientes, así por ejemplo en el estudio RE-LY del Dabigatran la mayor seguridad en cuanto a hemorragias entre el AVK y el Dabigatran en la dosis de 110 mg, en este subgrupo de pacientes desaparece. [34].

#### 6.2.2 DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS OBTENIDOS RESPECTO A LAS CARACTERÍSTICAS Y FRECUENCIA DE LOS EVENTOS HEMORRÁGICOS

En el presente estudio se observó una mayor frecuencia de hemorragias en los pacientes tratados con AVK, en comparación con el resto de los NACOS (4,14% vs 3,06%,  $p < 0,00$ ), estos resultados concuerdan con los numerosos publicados en la bibliografía donde también se producen más hemorragias en el grupo del AVK respecto al de los NACOS (3,52% vs 2,13% IC, 0.60-0.80) [21], (RR, 0.86; IC, 0.72-1.02, RR 0.88, IC 0.71-1.09, RR 0.65, IC 0.43-1.00) [37-39]. Se debe tener en cuenta que la población analizada de pacientes en tratamiento con AVK es muy superior a los tratados con NACOS, lo que puede afectar en que no aparezcan algunos tipos de hemorragias menos frecuentes en el grupo en tratamiento con NACOS. En cuanto a los nuevos anticoagulantes orales el que produjo mayor frecuencia de hemorragias fue el Rivaroxaban (3,80%). En los estudios RE-LY (Dabigatran), ROCKET AF (Rivaroxaban), y ARISTOTLE (Apixaban) el porcentaje de aparición de hemorragias entre los AVK y los NACOS fue respectivamente 6,99% vs 6,12% (0,78-0,98), 5,41% vs 5,55% (0,89-1,18) y 5,10% vs 3,59% (0,61-0,81), en nuestro caso las diferencias de aparición de hemorragias respecto al AVK fue respectivamente en el Dabigatran 4,14% vs 3,33%, en el Rivaroxaban 4,14% vs 3,80% y el Apixaban 4,14% vs 2,05%. ( $p < 0,05$ ) A pesar de haber ciertas diferencias en las poblaciones estudiadas en los diferentes estudios, se puede observar que se producen menor proporción de hemorragias en los pacientes en tratamiento con Apixaban y en los tratados con Dabigatran (ambos con asociación significativa) respecto al AVK, tanto en el presente documento como en los ensayos pivotaes. En cambio, como ya se ha comentado, en el estudio pivotal del Rivaroxaban, sin haberse hallado significancia estadística, se producen más hemorragias con este que con los AVK. [20] [21] [23].

La mayoría de tratamientos antes de producirse el evento duraban entre 2 y 10 años, al igual que el estudio de *Corbella Vazquez L et al* donde la mayoría de tratamientos duraba más de 2 años [31].

Como consecuencia del evento hemorrágico cabría esperar bastantes cambios de terapia anticoagulante o al menos reajuste del tratamiento, sin embargo, solo hubo 13 cambios (3,5%), de los cuales todos, salvo uno, fueron de AVK a NACO. En cambio, hay más cambios anteriormente al evento que posteriormente, de los cuales un 90% son cambios a los nuevos NACOS. Esto es de interés ya que ello implica que la mayor parte de los cambios de AVK a NACO no están motivados por haber padecido un evento hemorrágico. Ello puede ser debido a que el paciente no conseguía mantener unos valores de INR en rango, pero, sin haber llegado a padecer un evento hemorrágico, lo cual es criterio, según las recomendaciones del

ministerio, para cambiar a un NACO para evitar con ello, la aparición de un evento hemorrágico. Además, se puede observar cierta tendencia a cambiar de AVK a Rivaroxaban antes del evento y cambiar de AVK a Apixaban después del evento. Al igual que sucede con la publicación de *Lip GY et al* [40] donde se comparaban las frecuencias de hemorragias entre anticoagulantes orales en la práctica clínica, en nuestro estudio la mayoría de inicios o tratamientos ha sido con AVK. En cambio, respecto a los NACOS nuestros resultados difieren, ya que, a continuación de iniciar con los AVK, en dicho estudio iniciaban con Apixaban seguido de Rivaroxaban y por último Dabigatrán. Se comprobó que los que iniciaban con Apixaban o Dabigatran presentaban menos hemorragias que los que iniciaban con los AVK, en cambio con el Rivaroxaban no se hallaron diferencias estadísticamente significativas. De la comparación entre Apixaban y Rivaroxaban, este último presentaba mayor riesgo de hemorragia. Todos estos resultados concuerdan con los obtenidos en este estudio. [40].

A raíz de todos los eventos analizados, se ha observado en los pacientes con AVK, mayor reajuste de pauta y un control más exhaustivo que un cambio de anticoagulante oral como tal. Ello puede ser debido a que en las diferentes recomendaciones no está bien definido cuándo o cómo reiniciar la terapia anticoagulante oral después de una hemorragia grave. Respecto a ello un estudio comparó los beneficios y riesgos de reiniciar con antiagregación o con anticoagulación después de padecer una hemorragia intracraneal y concluyó que la reiniciación con AVK en estos pacientes puede aumentar la mortalidad [41]. En cuanto a hemorragias gastrointestinales se recomienda reiniciar la terapia antiagregante y anticoagulante oral de manera precoz y realizar endoscopias urgentes antes de las 6-12 horas [42].

La mayor parte de hemorragias fueron gastrointestinales (melenas, rectorragias, hemorragias digestivas, diarreas con sangre y hematemesis), superando a las hemorragias de tipo urinario (24,52% vs 21,84%). Del mismo modo en el estudio de *Guerrouij M et al* [35] donde solo se analizan eventos hemorrágicos en una población con AVK las hemorragias gastrointestinales superan las hematurias (40,8%vs 14,1%) [35]. Al separar las hemorragias gastrointestinales y cerebrales por cada grupo de fármaco anticoagulante recibido, sin hallarse significación estadística se produce un total de 0,90% de hemorragias gastrointestinales del total de pacientes anticoagulados con AVK, 1,49% en los pacientes anticoagulados con Rivaroxaban 1,40% en los pacientes en tratamiento con Dabigatrán y un 0,51% de los eventos

con Apixaban. Son numerosos los estudios donde se producen más hemorragias gastrointestinales en el grupo del NACO respecto al de los AVK (3,60% vs 2,60% IC 1,22-1,66) (OR 1,25 IC 1,01-1,55) [26] [39]. Respecto a las hemorragias cerebrales todas se producen en los eventos de los AVK, (0,25%) salvo una que se produce en el Apixaban (0,25%), por tanto, la frecuencia de aparición de hemorragias en ambos grupos es igual a pesar de que haya muchos más pacientes tratados con AVK que con Apixaban. Sin embargo, muchos estudios concluyen que la frecuencia de hemorragias intracraneales es menor en el grupo de los NACOS (OR 0,49 IC 0,36-0,66) (OR 0,48 IC 0,39-0,59) [38] [39]. En varios ensayos clínicos la frecuencia de hemorragias intracraneales en el grupo de todos los pacientes en tratamiento con AVK se hallaba entre 1% y el 1,5%,  $p < 0,05$  en cambio en nuestro estudio es sensiblemente inferior, ello puede ser debido a la detección precoz de pacientes con riesgo de hemorragia intracraneal y a un buen control y tratamiento posterior o a las características intrínsecas que pueda presentar la población analizada en comparación con la de los estudios. Por otro lado, el número de pacientes analizados en comparación con estos estudios, no puede influir ya que, la población estudiada en el presente documento también es muy superior (9523 vs 6000-9000 pacientes) [20] [21] [23].

La duración media de los ingresos hospitalarios a causa de un evento hemorrágico fue de 7 días. Un estudio llevado a cabo en el Hospital de Lugo en 2011 mostró una duración superior (13,4 días) [43], lo que puede ser debido a las diferentes características del estudio ya que éste comparaba la frecuencia de hemorragias entre un grupo de pacientes anticoagulados con otro no anticoagulado o de la población estudiada (un 95,8% tenía más de 65 años), y además solo analizaban pacientes ingresados, aunque también tenía en cuenta el tiempo de permanencia del paciente en urgencias. En cambio, si a la media de 7 días de ingreso hospitalario de este estudio se le suma el tiempo que permanece el paciente en urgencias, se acercaría a la cifra del estudio (13,4 días).

Por su gravedad los eventos producidos generaron un 26% de ingresos, los cuales fueron principalmente derivados al servicio de digestivo, ya que como se ha comentado, el mayor número de hemorragias fueron gastrointestinales. La mayoría de los ingresos fueron en pacientes en tratamiento con AVK (26,70%) y a continuación con Dabigatran (26,30%). No se ha encontrado asociación entre el tipo de alta en urgencias y el anticoagulante oral a pesar de ello, que haya más pacientes en tratamiento con Rivaroxaban y que se produzcan más hemorragias con Rivaroxaban no se acompaña que sea el NACO que produzca mayor número

de ingresos hospitalarios ya que, como se ha comentado ha sido el Dabigatran. Ello puede ser debido a múltiples factores como que esos eventos no sean tan graves como los producidos en otros grupos de anticoagulantes orales [ 23].

A pesar de no encontrar diferencias significativas entre la variable fallecido y anticoagulante oral, el grupo que presenta mayor porcentaje de mortalidad es el Apixaban seguido del Dabigatran. Ello puede ser debido a la inexistencia de antídotos específicos para revertir las hemorragias por Rivaroxaban o Apixaban o a la falta de consensuamiento en algunas recomendaciones, como es la utilización o no utilización de AVK en caso de riesgo de hemorragia intracraneal, lo que haría aumentar la mortalidad con los AVK o viceversa. Además, el 1,61% (6) del total de eventos fallecieron a causa de una hemorragia cerebral, y 1,88% (7) por hemorragias gastrointestinales. Se encuentra una mortalidad muy superior por hemorragia cerebral (6/20) que, por hemorragia gastrointestinal (7/91) (30% vs 7,69%), al igual que se observó en otros estudios, los cuales establecen a la hemorragia cerebral como predictor de mortalidad [44] [42]. Además, en base a los resultados obtenidos el Rivaroxaban a pesar de ser el NACO con mayor frecuencia de hemorragias es el que presenta menor mortalidad. Estos resultados no concuerdan con los muchos publicados en la bibliografía donde la mortalidad hallada o la incidencia de hemorragias cerebrales es mayor en el grupo de los AVK vs NACOS como el de *Becattini et al* donde asocian menor riesgo de hemorragias cerebrales en los NACOS (51% vs 21% IC 2,59-5,54) y la mortalidad en hemorragias intracraneales a los 30 días eran similares en ambos brazos de tratamiento (IC 0,54-2,02). [46]. Esto puede ser debido al muy bajo número de pacientes anticoagulados con Apixaban a la coincidencia de ciertas comorbilidades u otros factores de confusión que se hayan producido y no se hayan estudiado en el grupo del Apixaban. Por el contrario, a pesar de no haber muchos estudios directos que comparen un nuevo anticoagulante oral con otro, este estudio apunta una mayor seguridad con el Apixaban en hemorragias intracraneales respecto al resto de los NACOS, a diferencia de lo obtenido en el presente documento. [36].

En el análisis de los eventos hemorrágicos realizado en este estudio se obtuvo que, según los valores de la escala HASBLED, el mayor número de pacientes presentaba alto riesgo hemorrágico, existiendo, además, una asociación significativa con la mortalidad y con el tipo de anticoagulante prescrito ( $p < 0,001$ ). Además, la mayor parte de los pacientes con alto riesgo hemorrágico 34,72% (108) estaban en tratamiento con AVK, lo que resulta coherente con el mayor número de eventos hemorrágicos, de fallecidos y de ingresos

producidos en estos pacientes respecto a los pacientes en tratamiento con los otros anticoagulantes orales. El siguiente anticoagulante oral con mayor número de eventos hemorrágicos producidos ha sido el Rivaroxaban, lo que corresponde con ser el siguiente anticoagulante tras en AVK, con mayor número de pacientes con alto riesgo hemorrágico 16,70% (1). Por el contrario, si se comparan solo los pacientes con riesgo hemorrágico bajo o intermedio, se producen más eventos con el Apixaban 62,05% (5) seguido del AVK 27,65% (86), del Dabigatran 21,04% (4) y por último del Rivaroxaban 15,15% (5). Esto indica que los pacientes analizados con eventos hemorrágicos en tratamiento con Apixaban presentaban riesgos más bajos de hemorragia que con el AVK. [40]

Sin embargo, respecto al AVK, no han predominado los valores de INR por encima de tres, ello puede deberse a muchos factores, como la proporción importante de visitas a Urgencias de pacientes con pequeños sangrados, o pacientes que no han acudido a su centro de salud para el control habitual detectándose en el proceso algún pequeño sangrado o por la derivación por la detección precoz de un INR moderadamente alto por parte de Atención Primaria [15].

Pese a no haber una asociación significativa, los niveles de hemoglobina muy bajos y los niveles de hematocrito bajos resaltan en los eventos con Rivaroxaban y Dabigatran, al contrario de otros estos estudios, donde una caída de hemoglobina de más de 2 gr/dL si es significativa [22]. Además, estos resultados concuerdan con que el Dabigatran es el NACO que genera más ingresos y el que tiene mayor porcentaje de TTP (26,31%) por encima de rango respecto al resto de NACOS, siendo esta una asociación significativa. Sin embargo, como ya se ha comentado no corresponde con un valor de riesgo de hemorragia alto ni con un valor de TPA alto, ya que el efecto del Dabigatran sobre el TPA es mínimo. En cambio, el Apixaban es el que muestra mayor número de valores de TPA superior a rango (62,5%), pero no de TTP. Esto valores se prolongan de acuerdo con la concentración plasmática de fármaco, producen variaciones pequeñas y están sujetas a un gran grado de variabilidad lo que explica que aumente en un parámetro y no en otro. Está ampliamente descrito en las FT y en la guía sobre nuevos anticoagulantes orales de la sociedad de hematología y hematoterapia que los parámetros de coagulación clásicos se pueden utilizar para valorar cualitativamente la acción anticoagulante oral pero no para establecer diferencias de concentraciones terapéuticas, por lo que estos dos parámetros tienen una utilidad muy limitada como predictores de hemorragia en la práctica clínica. [47]

### **6.3 LIMITACIONES DEL ESTUDIO**

Como cualquier otro tipo de estudio, este estudio al ser observacional presenta algunas limitaciones propias de su tipo de diseño. Una de las limitaciones propias de un estudio observacional es que el factor de estudio no está controlado por el investigador, además no se ha llegado a intervenir, solo se han analizado unos acontecimientos sin llegar a intervenir en estos. Al ser una recogida manual de gran cantidad de variables de cerca de 400 pacientes influye la limitación de la calidad de las fuentes de información consultadas. Además, se ha seleccionado toda la población por lo que los grupos de pacientes en tratamiento con cada anticoagulante oral no están compuestos por el mismo número de personas, siendo la prescripción de estos fármacos mucho mayor en el grupo de AVK y mucho menor en el grupo de los NACOS, destacando un pequeño número de pacientes anticoagulados con Apixaban. Ello puede estar sesgando los resultados, ya que hay resultados obtenidos que por su baja frecuencia no aparecerían en el grupo de los NACOS o resultados que aparecen en mayor proporción en el grupo del AVK en parte influenciados por el mayor número de pacientes en tratamiento con estos.

### **6.4 LÍNEAS FUTURAS DE INVESTIGACIÓN**

Como líneas futuras de investigación se propone la inclusión de un grupo control, es decir, pacientes tratados con anticoagulantes que no hayan sufrido eventos hemorrágicos, para descartar posibles variables confusoras que puedan modificar las asociaciones estadísticas detectadas. De igual manera sería conveniente realizar un estudio prospectivo, en el cual se conocieran las condiciones basales de los pacientes al inicio del tratamiento y su evolución a lo largo del tiempo. Además, también debería considerarse la inclusión de más variables que puedan influir en la aparición de hemorragias, como la dosis del anticoagulante o tratamientos concomitantes más descritos. Por último, se propone realizar un estudio con mayor tiempo de seguimiento, tamaños muestrales con el mismo número de participantes, multicéntrico, donde también se incluyan anticoagulantes administrados por vía parenteral. De esta forma se conseguiría observar que diferencias se podrían producir en los resultados y dar más vigor a los resultados obtenidos en este estudio.

## 7 CONCLUSIONES

- 1 La mayor parte de la población Aragonesa del Sector II de Zaragoza en tratamiento con anticoagulante oral, está anticoagulada con antagonistas de la vitamina K.
- 2 Hay mayor proporción de hombres anticoagulados que mujeres. La media de edad es de 77,15 años y en el caso de las mujeres superior. Además, la edad no influye en la aparición de un evento hemorrágico.
- 3 La principal indicación terapéutica de la terapia anticoagulante oral en la población analizada, es la prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes adultos con fibrilación auricular no valvular. Además, se ha demostrado con asociación significativa que la fibrilación auricular aumenta con la edad.
- 4 Una quinta parte de los pacientes han sufrido más de un evento hemorrágico, además la gran mayoría de eventos ha ocurrido en pacientes hipertensos, y cerca de una tercera parte de la población estudiada padecían diabetes e insuficiencia cardiaca congestiva. En la mayor parte de la población se ha obtenido un elevado valor de la escala Charlson ya que debido a la elevada edad de la población estudiada, los pacientes presentan más comorbilidades y por tanto el valor de la escala Charlson aumenta. Y por último solo una décima parte estaba en tratamiento concomitante con un antiagregante plaquetario.
- 5 Se producen mayor número de eventos hemorrágicos en los pacientes anticoagulados con AVK con respecto a los NACOS, siendo esta diferencia estadísticamente significativa.
- 6 Aquellos pacientes en tratamiento con más de un tipo de fármaco anticoagulante, en el periodo de estudio tiene más probabilidad de padecer un evento hemorrágico, que en aquellos que solo han llevado un tipo de fármaco anticoagulante.
- 7 En este estudio no se observan diferencias en la mortalidad entre los diferentes tratamientos con los anticoagulantes orales y tampoco se halla diferencias en la frecuencia de hemorragias intracraneales ni gastrointestinales en la población total en tratamiento con anticoagulantes orales. Este resultado no concuerda con la mayoría de la evidencia publicada donde precisamente las hemorragias cerebrales y la mortalidad es menor en los NACOS ello puede ser debido al pequeño grupo de pacientes en tratamiento con los nuevos anticoagulantes orales.
- 8 Estudiando la dosis del NACO en comparación con la función renal del paciente, parece existir en los pacientes tratados con anticoagulante oral un buen ajuste de las dosis de los

NACOS a la función renal, además destaca la baja utilización de un NACO en pacientes con función renal moderadamente alterada en comparación con el AVK.

- 9 Más de la mitad de los pacientes con un evento hemorrágico presentaba elevado riesgo de hemorragia (HASBLED 3 y 4). Este riesgo fue claramente superior en los eventos con AVK seguido por el Rivaroxaban siendo esta una asociación significativa ( $p < 0,00$ ).
- 10 No se hallaron diferencias entre, los niveles de hemoglobina, de hematocrito y de plaquetas obtenidos de la analítica del paciente en Urgencias y el anticoagulante oral prescrito. Tampoco se hallaron diferencias entre el tipo de alta de urgencias o tras el ingreso hospitalario con el NACO.
- 11 Los valores más altos de TTP se hallaron en eventos con Dabigatran y del TPA en el Apixaban y solo una tercera parte del INR en eventos con AVK fue superior a tres, hallándose una asociación significativa entre estos valores y la variable anticoagulante oral. A pesar de ello estos parámetros como ya se ha comentado se prolongan en función de las concentraciones plasmáticas, son muy variables y solo tienen utilidad cualitativa.
- 12 Los NACOS no han demostrado estar exentos de cualquier riesgo. A pesar de que su utilización en los eventos hemorrágicos analizados se restringe a pacientes con bajo riesgo hemorrágico, se debe realizar una utilización prudente y estudiar su prescripción en pacientes con los mismos criterios para los que se utiliza un AVK, para discernir realmente su seguridad en este tipo de pacientes.
- 13 Además, el género masculino ha demostrado ser un factor de riesgo y el tratamiento con Apixaban ha demostrado ser un factor protector en padecer un evento hemorrágico, siendo esta asociación estadísticamente significativa.

## 8 BIBLIOGRAFÍA

1. Definición de coagulación. ec.europa.eu [sede Web\*] Bruselas: Dirección General de Comunicación. [revisión 21 de Junio 2016; consultado 26 de Noviembre 2016] Disponible en: <http://ec.europa.eu/>
2. Gómez García JC. Alteraciones de la coagulación durante la gestación. scmhematologia.org [sede Web\*]. Albacete: Sociedad Castellano-Manchega de Hematología y Hemoterapia; 2005 [consultado 9 de Julio 2016]. Disponible en: <http://www.scmhematologia.org>
3. Ronchera-Oms CL, San Martín Ciges E. Farmacología y farmacoterapia. Farmafir.com [sede Web\*]. Valencia: Edición del autor; 2013. [revisado 20 de Febrero 2016; consultado 10 de Noviembre 2016]. Disponible en: <http://farmafir.com/>
4. García-Alonso I. Hemorragia. oc.lm.ehu.es [sede Web\*]. Lejona: Universidad del País Vasco; 2016. [consultado 20 de Noviembre 2016]. Disponible en : [www.oc.lm.ehu.es](http://www.oc.lm.ehu.es)
5. Enfermedad tromboembólica venosa. DMmedicina.com [sede Web\*] Madrid: El Mundo; 2016 [revisado 18 de Febrero 2016; consultado 10 de Noviembre 2016]. Disponible en: <http://www.dmedicina.com>.
6. Kapil K. Overview of the causes of venous thrombosis. Uptodate.com [sede Web\*] Philadelphia (PA): Wolters Kluwer Health [revisado 21 Septiembre de 2016; consultado 1 de Noviembre 2016]. Disponible en: <https://www.uptodate.com>.
7. A Bauer K. Approach to the diagnosis and therapy of lower extremity deep vein thrombosis. Uptodate.com [sede Web\*] Philadelphia (PA): Wolters Kluwer Health [revisado 15 de Julio 2014; consultado 15 de Septiembre 2016]. Disponible en: <https://www.uptodate.com>.
8. Viana C. Fibrilación Auricular. Fistera.com [sede Web\*]. Madrid: Ministerio de Sanidad y consumo [revisado 13 de Noviembre 2014; consultado 25 de Octubre 2016] Disponible en: <https://www.fistera.com/>.

9. ¿Qué es la fibrilación auricular? Fundacióndelcorazón.com. [sede Web\*] Madrid: Fundación Española del Corazón [revisado 20 de Marzo 2016; consultado 15 de Mayo 2016]. Disponible en: <http://www.fundaciondelcorazon.com>.
10. Márquez Manlio F., Gómez-Flores J, Aranda-Faustro A, Cazares-Campos I, Cárdenas M. Avances recientes en la fisiopatología de la fibrilación auricular. Arch. Cardiol Méx 2009; 79 (2): 18-25.
11. Ganz LI. Epidemiology of and risk factors for atrial fibrillation. Uptodate.com [sede Web\*] Philadelphia (PA) Wolters Kluwer Health. [revisado el 6 Julio de 2016, consultado el 10 de Octubre de 2016]. Disponible en: <https://www.uptodate.com>.
12. Fernández M<sup>a</sup>A. Análisis del perfil sociosanitario del paciente anticoagulado en España [monografía en Internet\*]. Valencia: Federación Española de Asociaciones de Anticoagulados; 2013 [consultado el 18 de Abril de 2016]. Disponible en: <http://www.anticoagulados.info>.
13. Menéndez Jándula B. Proyecto para mejorar la accesibilidad de los pacientes al control del tratamiento anticoagulante oral [monografía en Internet\*]. Zaragoza: Gobierno de Aragón [consultado el 28 de Octubre de 2016]. Disponible en: <http://www.aragon.es>.
14. Barrios V, Calderón A, Escobar C, de la Figuera M, Primary Care Group in the Clinical Cardiology Section of the Spanish Society of Cardiology. Patients with atrial fibrillation in a primary care setting: Val-FAAP study. Rev Esp Cardiol (Engl Ed) 2012; 65(1): 47-53.
15. Fichas Técnica del Apixaban, Rivaroxaban, Dabigatran y Edoxaban. Aemps.gob.es [sede Web\*]. Madrid: Agencia Española del Medicamento. [consultado el 30 de Marzo de 2016]. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es>.
16. Grupo de expertos. Criterios y recomendaciones generales para el uso de nuevos anticoagulantes orales (NACO) en la prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular. [sede Web\*]. Madrid: Agencia Española del Medicamento; 2013 [consultado el 13 de Noviembre de 2016]. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es>.
17. Calculadores escala HASBLED y escala CHADS2-VASc. Samiuc.es. [sede Web\*]. Sevilla: Sociedad Andaluza de Medicina Intensiva y Unidades Coronarias [consultado el 20 de Septiembre de 2016]. Disponible en: [www.samiuc.es](http://www.samiuc.es).

18. Dhakal P, Rayamajhi S, Verma V, Gundabolu K, Bhatt VR. Reversal of Anticoagulation and Management of Bleeding in Patients on Anticoagulants. [sede Web\*] EEUU: Clin Appl Thromb Hemost; 2016 [consultado el 13 de Noviembre de 2016]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27789605>.
19. Comisión de Transfusiones. Protocolo de hemorragia grave y masiva. [monografía en Internet\*]. Zaragoza: Hospital Universitario Miguel Servet; 2013 [revisado el 13 de Noviembre 2016]. Disponible en: <http://intraservet/opencms/opencms/intranet/calidad/calidad.html>.
20. 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(12): 1139-1151.
21. 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(11): 981-992.
22. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, Diener H, Hart R, Golitsyn S, et al. Apixaban in Patients with Atrial Fibrillation. N Engl J Med. 2011; 364(9): 806-817.
23. Lopez-Sendon J, Merino JL. Resultados e implicaciones del estudio ROCKET. Rev Esp Cardiol 2013; 13 (Supl.C): 42-46.
24. Chang HY, Zhou M, Tang W, Alexander GC, Singh S. Risk of gastrointestinal bleeding associated with oral anticoagulants: population based retrospective cohort study. BMJ [revista en Internet\*]. 2015; [acceso 1 de Noviembre 2016]; [aprox. 3 p.] Disponible en: <http://www.bmj.com/content/350/bmj.h1585>
25. Pineo GF, Gallus AS, Raskob GE, Chen D, Ramirez LM, Ramacciotti E, et al. Apixaban after hip or knee arthroplasty versus enoxaparin: efficacy and safety in key clinical subgroups. J Thromb Haemost. 2013; 11(3): 444-451.
26. Sherwood MW, Nessel CC, Hellkamp AS, Mahaffey KW, Piccini JP, Suh EY, et al. Gastrointestinal Bleeding in Patients With Atrial Fibrillation Treated With Rivaroxaban or Warfarin: ROCKET AF Trial. J Am Coll Cardiol. 2015; 66(21): 2271-2281.

27. Gonzalez-Juanatey JR, Álvarez-Sabin J, Lobos JM, Martínez-Rubio A, Reverter JC, Oyagaguez I, et al. Análisis coste-efectividad de Dabigatran para la prevención de ictus y embolia sistémica en fibrilación auricular no valvular en España. *Rev Esp Cardiol*. 2012; 65(10): 901-910.
28. Prieto-Díaz MA. Evidencias sobre el coste económico de los nuevos anticoagulantes orales. *SEMERGEN - Medicina de familia* 2013; 39(Supl.1): 30-35.
29. Southworth MR, Reichman ME, Unger EF. Dabigatran and Postmarketing Reports of Bleeding. *N Engl J Med*. 2013; 368(14): 1272-1274.
30. Karamichalakis N, Georgopoulos S, Vlachos K, Liatakis I, Efremidis M, Sideris A et al. Efficacy and safety of novel anticoagulants in the elderly. *J Geriatr Cardiol*. 2016; 13(8): 718-723.
31. Corbella Vazquez L, Salas Jarque J, Morales Conejo M, Marchán López A, Ortiz Imedio J, Sánchez Moreno B et al. Estudio descriptivo de los pacientes ingresados en una planta de Medicina Interna en el Hospital Universitario 12 de Octubre de Madrid. *Rev Clin Esp [revista em Internet\*]*. 2015 [consultado el 1 de Noviembre 2016]; [aprox. 1 p.] Disponible en: [www.revclinesp.es](http://www.revclinesp.es).
32. Polo Garcia J, Barrios Alonso V, Escobar Cervantes C, Prieto Valiente L, Lobos Bejarano JM, Vargas Ortega D, et al. Control of anticoagulation in patients with non-valvular atrial fibrillation in a primary care clinical practice setting in the different autonomous communities. PAULA study. *Rev Esp Cardiol*. 2015; 68(9):769-76.
33. De Francisco ALM y Belmar Vega L. Nuevos Anticoagulantes Orales en la Enfermedad Renal Crónica. [monografía em Internet\*]. Santander: Servicio de Nefrología; 2016 [consultado el 13 de Noviembre 2016]. Disponible en: [www.revistanefrologia.com](http://www.revistanefrologia.com)
34. Mateo J. Nuevos anticoagulantes orales y su papel en la práctica clínica. *Rev Esp Cardiol*. 2013; 13(C): 33-41.
35. Guerrouij M, Uppal CS, Alklabi A, Douketis JD. The clinical impact of bleeding during oral anticoagulant therapy: assessment of morbidity, mortality and post-bleed anticoagulant management. *J Thromb Thrombolysis* 2011; 31(4): 419-423.

36. Gonazalez-Bueno J1, Sierra-Torres ML1, Perez Blanco JL2. Riesgo Hemorrágico asociado a los nuevos Anticoagulantes orales. Rev OFIL [revista en Internet\*]. 2015; [consultado el 1 de Noviembre 2016]. 25(1): [aprox. 1 p.] Disponible en: <http://www.revistadelaofil.org/riesgo-hemorragico-asociado-los-nuevos-anticoagulantes-oraes/>
37. Dentali F, Riva N, Crowther M, Turpie AG, Lip GY, Ageno W. Efficacy and safety of the novel oral anticoagulants in atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of the literature. *Circulation* 2012; 126(20): 2381-2391.
38. Miller CS, Grandi SM, Shimony A, Filion KB, Eisenberg MJ. Meta-analysis of efficacy and safety of new oral anticoagulants (Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban) versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol.* 2012; 110(3): 453-460.
39. 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(9921): 955-962.
40. Lip GY, Keshishian A, Kamble S, Pan X, Mardekian J, Horblyuk R, et al. Real-world comparison of major bleeding risk among non-valvular atrial fibrillation patients initiated on apixaban, dabigatran, rivaroxaban, or warfarin. A propensity score matched analysis. *Thromb Haemost.* 2016; 116(5): 975-986.
41. Vidal-Jordana A, Barroeta-Espar I, Sainz Pelayo MP, Mateo J, Delgado-Mederos R, Martí-Fábregas J. Hemorragias intracerebrales en pacientes anticoagulados, ¿qué hacemos después? *Neurología.* 2012; 27(3): 136-142.
42. Lanás A. Hemorragias Gastrointestinal. *Gastroentrol y Hepatol.* 2015; 38 (1): 56-63.
43. López Reboiro M, Piñeiro Fernández J, Ventura Valcárcel P, Matesanz Fernández M, Iñiguez Vázquez I, Rubal Bran D, et al. Estudio comparativo y análisis de mortalidad de ingresos hospitalarios por hemorragia en enfermos anticoagulados y no anticoagulados *Rev Clin Esp* [revista en Internet\*]. 2015 [consultado el 1 de Noviembre 2016]; [aprox. 1 p.] Disponible en: [www.revclinesp.es](http://www.revclinesp.es)
44. Singer AJ, Quinn A, Dasgupta N, Thode H, Jr. Management and Outcomes of Bleeding Events in Patients in the Emergency Department Taking Warfarin or a Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulant. *J Emerg Med* [revista en Internet\*]. 2016

- [consultado el 1 de Noviembre 2016]; [aprox. 2 p.] Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2779350>.
45. Gomez-Outes A, Terleira-Fernandez AI, Calvo-Rojas G, Suarez-Gea ML, Vargas-Castrillón E. Dabigatran, Rivaroxaban, or Apixaban versus Warfarin in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis of Subgroups. *Thrombosis*. [revista en Internet\*]. 2013. [consultado el 1 de Noviembre 2016]; [aprox. 2 p.] Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3885278/>
46. Becattini C, Franco L, Beyer-Westendorf J, Masotti L, Nitti C, Vanni S, et al. Major bleeding with vitamin K antagonists or direct oral anticoagulants in real-life. *Int J Cardiol*. [revista en Internet\*] 2016. [consultado el 1 de Noviembre 2016]; [aprox. 2 p.] Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27843050>
47. Escolar Albadalejo G, García Frade J, López Fernández M<sup>o</sup>, Roldan Shilling V. Guía sobre los nuevos anticoagulantes orales. [monografía en Internet\*]. Madrid: Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia; 2012 [consultado el 13 de Noviembre 2016]. Disponible en: [www.sehh.es](http://www.sehh.es)
48. Lessire S, Dincq AS, Douxfils J, Devalet B, Jean Baptiste N, Spinewine A et al. Preventive Strategies against Bleeding due to Nonvitamin K Antagonist Oral Anticoagulants. *BioMed Research International*. [revista en Internet\*] 2014. [consultado el 12 de Noviembre 2016]; [aprox. 4 p.] Disponible en: <https://www.hindawi.com/journals/bmri/2014/616405/>
49. Erviti Lopez J. Boletín de información terapéutica de navarra. [sede Web\*]. Pamplona: Servicio Navarro de Salud; 2016 [consultado el 29 de Noviembre 2016]. Disponible en: [www.bit.navarra.es](http://www.bit.navarra.es).

