

CONSUMO DE FÁRMACOS
ANTITROMBÓTICOS EN UNA
COHORTE DE TRABAJADORES

*CONSUMPTION OF
ANTITHROMBOTIC DRUGS
IN A WORKER'S COHORT*



Universidad Zaragoza

MASTER DE INICIACIÓN A LA INVESTIGACIÓN EN MEDICINA I7/I8

TRABAJO FINAL DE MÁSTER. JUNIO 2018

AUTOR DEL PROYECTO: DAVID DE LAS CUEVAS LEÓN

DIRECTORAS DEL TRABAJO: SARA MALO FUMANAL, ISABEL AGUILAR PALACIO

Resumen:

La enfermedad cardiovascular es la primera causa de morbimortalidad en el mundo. Uno de sus pilares del tratamiento se basa en los fármacos antiagregantes y anticoagulantes, con la finalidad de evitar eventos trombóticos. El peso de la evidencia respalda el empleo de estos medicamentos en la prevención secundaria de la enfermedad cardiovascular. No obstante desconocemos las tasas exactas de tratamiento con este tipo de fármacos, en especial en la población joven y sana. Este trabajo tiene como objetivo analizar el consumo de este tipo de medicación en una cohorte de trabajadores jóvenes durante el año 2016. De 5650 sujetos, 602 recibieron al menos una receta de medicación antitrombótica durante el periodo estudiado. La tasa de tratamiento fue del 10,65% (IC95% 9,85-11,45). De estos 602 sujetos, 581 eran hombres (96,51%) frente a 21 mujeres (3,49%). La dosis diaria definida por habitante y día (DHD) mayor fue para el ácido acetil salicílico (AAS) (45,1), seguida del clopidogrel (6,4) y el acenocumarol (3,5). De los datos encontrados puede concluirse que se trata de una cohorte con una tasa no despreciable de medicación antitrombótica, especialmente en hombres, y que todavía existe una infraprescripción de anticoagulantes de acción directa, a pesar de sus beneficios clínicos respecto a los antivitaminas K.

Abstract:

Cardiovascular disease is the leading cause of morbidity and mortality in the world. One of its pillars of treatment is based on antiplatelet drugs and anticoagulants, in order to avoid thrombotic events. The weight of the evidence supports the use of these drugs in the secondary prevention of cardiovascular disease. However, we do not know the exact rates of treatment with this type of drugs, especially in young and healthy populations. This study aims at analyzing the consumption of this type of medication in a cohort of young workers during 2016. Of 5650 subjects, 602 received at least one prescription of antithrombotic medication during the study period. The treatment rate was of 10.65% (IC95 % 9.85-11.45). Among these 602 subjects, 581 were men (96.51%) compared to 21 women (3.49%). The daily dose defined per inhabitant and day (DHD) was higher for acetylsalicylic acid (AAS) (45.1) followed by clopidogrel (6.4) and by acenocoumarol (3.5). From the data obtained it can be concluded that this is a cohort with a non-negligible rate of antithrombotic medication, especially in men, and that there is still an underprescription of direct-acting anticoagulants, despite its clinical benefits with respect to antivitamin K drugs.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad cardiovascular (EC) constituye la primera causa de muerte en todo el mundo, manifestándose clínicamente como cardiopatía isquémica (CI), enfermedad cerebrovascular (ECV) y arteriopatía periférica (AP)^(1,2).

El concepto de CI incluye alteraciones que tienen lugar en el miocardio debido a un desequilibrio entre el aporte de oxígeno y la demanda del mismo. La causa más frecuente de esta enfermedad es la aterosclerosis de las arterias coronarias epicárdicas. No obstante, existen otras causas como son las alteraciones de la microcirculación coronaria (angina microvascular), el espasmo coronario, las embolias coronarias, el aumento de la demanda miocárdica por hipertrofia cardíaca o la disminución de aporte de oxígeno, como la causada por anemia severa^{1,2}.

Llamamos ECV o ictus al trastorno circulatorio cerebral que ocasiona una alteración transitoria o definitiva de la función de una o varias partes del encéfalo. Hay diferentes tipos de ictus según la naturaleza de la lesión. El ictus isquémico es debido a una falta de aporte de sangre a una determinada zona del parénquima encefálico, mientras que el ictus hemorrágico se debe a la rotura de un vaso sanguíneo encefálico con extravasación de sangre fuera del lecho vascular. El 85% de los ictus son de tipo isquémico, mientras que el resto son hemorrágicos⁽³⁾.

Se entiende como AP al conjunto de cuadros sindrómicos, agudos o crónicos, generalmente derivados de la presencia de una enfermedad arterial oclusiva, que condiciona un insuficiente flujo sanguíneo a las extremidades. En la gran mayoría de las ocasiones el proceso patológico subyacente es la enfermedad arteriosclerótica, y afecta preferentemente a la vascularización de las extremidades inferiores⁽⁴⁾.

La estimación de la prevalencia real de la EC en la población es compleja y a menudo se realiza a partir de encuestas poblacionales. Recientemente, la oficina de estadística oficial de la American Heart Association ha estimado que aproximadamente 15,4 millones de personas mayores de 20 años en Estados Unidos padecen cardiopatía isquémica. Ello corresponde a una prevalencia total de EC entre los mayores de 20 años del 6,4% (el 7,9% de los varones y el 5,1% de las mujeres). En lo que se refiere al infarto de miocardio, la tasa de incidencia se estima en el 2,9% (el 4,2% de los varones y el 2,1% de las mujeres)⁽²⁾.

El principal causante de la enfermedad cardiovascular es la aterosclerosis de los vasos. Los factores de riesgo de primer orden para el desarrollo de la misma son la hipercolesterolemia, el tabaquismo, la hipertensión arterial y la diabetes mellitus. Otros menos importantes consisten en la obesidad, el síndrome metabólico, la

hipertrigliceridemia, los estados de hipercoagulabilidad, el consumo elevado de alcohol, los niveles elevados de proteína C reactiva y la contaminación ambiental^(1,2).

En la aterosclerosis existe un estado protrombótico y de activación plaquetaria que participa en la progresión de la enfermedad e incrementa el riesgo de desarrollo de un evento coronario agudo^(4,5,6,7). De hecho, el elemento fundamental en el desarrollo del Síndrome Coronario Agudo (SCA) es la formación de un trombo tras la ruptura o erosión de una placa aterosclerótica. Por otra parte, una de las causas para el aumento de la morbimortalidad en la Fibrilación Auricular (FA) es el incremento del riesgo embólico. La anticoagulación oral ha demostrado de forma consistente una reducción de los eventos embólicos y globalmente una menor mortalidad⁽⁸⁾. Los fármacos antitrombóticos han mostrado una mejoría en el pronóstico de los pacientes con EC, particularmente en el SCA actuando a través de tres mecanismos fundamentales:

- 1) Inhibiendo el funcionalismo plaquetario (agentes antiagregantes): Ácido acetil salicílico, Triflusal, Clopidogrel, Prasugrel, Ticagrelor, Cangrelor, Abciximab, Tirofibán, Eptifibatida.
- 2) Inhibiendo la formación de fibrina (agentes anticoagulantes): Acenocumarol, Warfarina, Heparinas, Fondaparinux, Bivalirudina, Dabigatrán, Rivaroxabán, Apixabán, Edoxabán.
- 3) Acelerando la destrucción del trombo ya formado (medicación trombolítica): Alteplasa, Tenecteplasa.

No obstante, es necesario mencionar que cualquier fármaco antitrombótico se asocia a un incremento del riesgo hemorrágico, que a su vez condiciona un aumento de la morbimortalidad. Por ello es importante en la práctica prescriptora conocer bien los fármacos antitrombóticos, para elegir el tratamiento más adecuado para cada paciente y situación⁽⁸⁾.

A continuación, se realiza una revisión de algunos de los fármacos más importantes, reflejando las principales características por las que se llevó a cabo su aprobación por parte de las autoridades farmacéuticas. Se incluyen principalmente los de uso extrahospitalario, ya que son aquellos fármacos en los que posteriormente se analizará su dispensación.

ACIDO ACETIL SALICÍLICO (antiagregante)

El ácido acetilsalicílico (AAS) inhibe irreversiblemente la ciclooxigenasa, bloqueando la formación de tromboxano, un agonista de la agregación plaquetaria y con propiedades vasoconstrictoras^(8,9,10). La inhibición de la síntesis de tromboxano in vivo tiene lugar a los 15-30 minutos de la ingestión del fármaco. El efecto sobre la ciclooxigenasa plaquetaria es irreversible, de ahí que el defecto funcional persista a lo largo de toda la vida de la plaqueta (alrededor de 10 días). El tratamiento con AAS proporciona un beneficio clínico evidente en pacientes con infarto agudo de miocardio reciente o antiguo, angina inestable, infarto cerebral, accidentes isquémicos transitorios cerebrales y a individuos clasificados como de alto riesgo para episodios trombóticos⁽⁸⁾. Un metaanálisis de 287 ensayos clínicos con distribución aleatoria que incluyó a más de 135.000 pacientes tratados con terapia antiplaquetaria, denotó una reducción del 22% de los eventos vasculares.

Se recomienda un dosis oral de carga entre 150 a 300 mg⁽⁴⁾ y sin cubierta entérica. El AAS intravenoso podría ser una alternativa en pacientes con intolerancia oral⁽⁵⁾. Las dosis bajas de mantenimiento de AAS (75-100mg/día) tienen la misma eficacia que dosis mayores, pero se asocian a menos complicaciones gastrointestinales. En este sentido, el ensayo clínico aleatorizado *CURRENT OASIS-7* comparó dosis bajas de AAS (75-100mg/día) frente a dosis altas (300-325mg/día) durante el primer mes tras un Síndrome Coronario Agudo (SCA)⁽¹¹⁾. No se observaron diferencias significativas en los eventos trombóticos ni hemorrágicos mayores.

El fármaco por lo general se tolera bien, si bien algunos efectos adversos como la hipersensibilidad pueden limitar su uso. El AAS se asocia con un incremento dependiente de la dosis de síntomas gastrointestinales (náuseas, pirosis, epigastralgia) y de hemorragia intracraneal, así como aumento de estreñimiento¹¹.

Las últimas guías Europeas de FA desaconsejan el uso de AAS para la prevención de embolismos sistémicos en dicha patología, por ausencia de beneficio con aumento del riesgo de sangrado gastrointestinal⁶.

CLOPIDOGREL (antiagregante)

Se trata de un fármaco que pertenece a la familia de las tienopiridinas, que inhiben selectivamente la agregación plaquetaria inducida por el Adenosín difosfato (ADP), al bloquear de forma irreversible al receptor P₂Y₁₂ plaquetario⁽¹³⁾. Es un profármaco que se absorbe rápidamente, el 85% se inactiva por las esterasas plasmáticas y precisa un doble paso hepático hasta llegar a su metabolito activo

(SR26334), cuya vida media de eliminación plasmática es de unas 8 horas. La inhibición de la agregación plaquetaria es detectable tras una dosis de 300 mg a las 2 horas. Con la administración de dosis diaria sin dosis de carga se produce una inhibición acumulativa de la función plaquetaria con un retorno a la normalidad de aproximadamente 7 días después de la última dosis, cuando los metabolitos se eliminan y entran a la circulación nuevas plaquetas no expuestas al fármaco.

En el ensayo *CAPRIE*⁽¹³⁾ se comparó la eficacia y seguridad del clopidogrel con el AAS en pacientes con ictus isquémico, infarto agudo de miocardio o enfermedad arterial periférica. Este fármaco mostró una reducción del riesgo relativo anual de infarto cerebral, infarto agudo de miocardio o enfermedad vascular periférica del 8,7% respecto al AAS (75mg/día frente a 325mg/día, respectivamente). La dosis de 75 mg/día es una alternativa adecuada en pacientes de alto riesgo que presenten alguna contraindicación para el AAS.

En el contexto del SCA, el ensayo CURE demostró que la adición de clopidogrel a la terapia con AAS redujo un 20% el objetivo combinado de muerte cardiovascular, infarto o ictus, aunque se asoció a un incremento de la incidencia de sangrado mayor⁽¹⁴⁾. El beneficio observado fue consistente en todos los grupos de riesgo.

Los efectos adversos más frecuentes asociados al clopidogrel son molestias gastrointestinales (15%), sangrados (9%), exantema (6%) y diarrea (4%). Se ha demostrado que un porcentaje significativo de pacientes muestran un efecto inhibitorio menor del esperado. Diferentes variables pueden influir en esta inhibición insuficiente.

Por una parte puede deberse a un retraso en alcanzar su efecto antiplaquetario. Es por ello que en el Síndrome Coronario con Elevación del ST (SCACEST) se recomiendan dosis de carga de 600mg y en el Síndrome Coronario sin Elevación del ST (SCASEST) dosis de carga de 300 mg^(9,15). También se ha planteado una posible interacción con la toma de otros medicamentos, como el omeprazol y algunas estatinas. Sin embargo, esta interacción posteriormente no ha demostrado ser relevante desde el punto de vista clínico^(16,17,18).

PRASUGREL (antiagregante)

El prasugrel también es una tienopiridina que se administra en forma de profármaco, pero con un perfil farmacológico más favorable, ya que sólo requiere un único paso hepático para convertirse en metabolito activo. Se consigue de esta manera una inhibición plaquetaria más rápida y consistente que con clopidogrel.

En el ensayo clínico *TRITON-TIMI 38* se aleatorizó pacientes con SCA (tras conocer la anatomía coronaria en el subgrupo sin elevación del ST) a prasugrel o

clopidogrel⁽¹⁹⁾. Se redujo el objetivo combinado de muerte cardiovascular infarto e ictus con prasugrel. La reducción fue más marcada en diabéticos (30%) que en la población general del estudio (19%). Se encontró una reducción significativa del 52% de la tasa de trombosis del stent. Sin embargo, se demostró un incremento de la incidencia de sangrado mayor (32%) y mortal (el incremento del riesgo fue 4,2 veces). El beneficio neto mayor se observó en pacientes diabéticos y en aquellos con SCA y elevación del segmento ST, mientras que no se observó beneficio en los pacientes de edad avanzada o bajo peso. También se evidenció un efecto negativo en los pacientes con antecedentes de accidente isquémico transitorio o ictus.

TICAGRELOR (antiagregante)

Se trata de un inhibidor oral del receptor P_2Y_{12} que a diferencia de las tienopiridinas, es un fármaco reversible y que no requiere metabolización hepática previa. El ensayo *PLATO* evaluó el efecto beneficioso del ticagrelor en comparación con clopidogrel en pacientes con SCA, mostrando una reducción del evento principal combinado de muerte cardiovascular, infarto e ictus y reduciendo además la muerte por causa cardiovascular (21%), muerte por cualquier causa (22%) y la trombosis del stent probable o definitiva (25%)⁽²⁰⁾. También se observó un aumento del sangrado mayor no relacionado con la cirugía (19%).

Las últimas guías recomiendan usar ticagrelor (180mg como dosis de carga, seguido de 90 mg cada 12 horas) o prasugrel (60 mg como dosis de carga, seguido de 10mg cada 24 horas), como primera opción sobre el clopidogrel en el SCA⁽⁴⁾. La duración recomendada de la doble antiagregación, AAS más un inhibidor de P_2Y_{12} es de 12 meses tras un SCA, con un tiempo mínimo de 1 mes para los stents no recubiertos y de 6 meses para los recubiertos en pacientes que han recibido un stent intracoronario^(4,5).

HEPARINA NO FRACCIONADA (HNF) (anticoagulante parenteral)

La actividad anticoagulante de este fármaco se debe a su capacidad de potenciar la actividad de la antitrombina III. Está indicada tanto en el SCACEST como en el SCASEST, aunque en ninguno de ellos es de primera elección^(1,2). Presenta varias limitaciones. Su efectividad es altamente variable debido a su baja biodisponibilidad, por su elevada afinidad a las proteínas plasmáticas, lo que condiciona un aclaramiento variable. Por todo ello precisa monitorización mediante la determinación del tiempo de tromboplastina parcial activada. Por otra parte, su unión al factor IV plaquetario puede

desencadenar trombocitopenia inducida por Heparina, una complicación de gran morbimortalidad por su alto riesgo trombotico-hemorrágico⁽³⁾.

HEPARINAS DE BAJO PESO MOLECULAR (HBPM) (anticoagulante parenteral)

Las Heparinas de Bajo Peso Molecular (HBPM) son fragmentos de HNF obtenidas comercialmente por despolimerización enzimática. Realizan el efecto antitrombótico principalmente a través de la inhibición del factor X_a y con menor efecto sobre la trombina, lo que reduce el riesgo hemorrágico⁽²¹⁾.

La principal ventaja de la HBPM sobre la HNF es su biodisponibilidad, que por vía subcutánea es superior al 90%, ya que se une escasamente a macrófagos, a células endoteliales y a proteínas plasmáticas. Esto condiciona una vida media más prolongada y una dosis/respuesta más predecible y duradera, permitiendo la profilaxis de la trombosis venosa en una dosis única diaria. Produce menor trombopenia y osteopenia que la HNF. Su aclaramiento es exclusivamente renal, por lo que se debe ajustar la dosis en caso de insuficiencia renal. No precisa monitorización de laboratorio salvo casos extremos (obesidad, insuficiencia renal, prótesis cardíacas), en los que es aconsejable realizar controles de actividad anti X_a ⁽²¹⁾. Su uso está aprobado tanto en el SCACEST como en el SCASEST⁽²⁾, siendo de elección en el caso de que se realice fibrinólisis.

FONDAPARINUX (Anticoagulante parenteral)

Se trata de un pentasacárido sintético que tan solo contiene la secuencia de 5 monosacáridos que representan las fracciones de alta afinidad de las moléculas de la heparina por la antitrombina. Induce un cambio conformacional crítico sobre la antitrombina que incrementa su afinidad por el factor X_a un 300%. Su excelente biodisponibilidad permite una sola administración diaria. En el ensayo OASIS-5 se estudió el beneficio del fondaparinux en los pacientes con SCA sin elevación del ST⁽²²⁾. No se encontraron diferencias en la eficacia al compararlo con enoxaparina. Sin embargo, hubo una reducción significativa del 48% en el sangrado a los 9 días. Además se encontró una reducción en la tasa de muerte a los 30 días (17%).

FÁRMACOS ANTAGONISTAS DE LA VITAMINA K (SINTROM-WARFARINA) (Anticoagulante oral)

Los factores de la coagulación dependientes de la vitamina K (II, VII, IX y X) presentan un grupo de residuos de ácido carboxiglutámico que permiten su unión mediante puentes de calcio iónico a los radicales carboxilo e hidroxilo de los fosfolípidos de la membrana plaquetaria, sobre los que tiene lugar el proceso fisiológico de la coagulación. Los anticoagulantes orales que poseen una similitud estructural con la vitamina K interfieren de forma competitiva en el proceso de regeneración de ésta. En ausencia de vitamina K activa, se sintetizan proteínas carentes de residuos del ácido carboxiglutámico, y por lo tanto, incapaces de participar en el proceso de coagulación⁽³⁾. El seguimiento de los mismo se lleva a cabo midiendo el INR, que consiste en un cociente entre el tiempo de protrombina del paciente y un control.

En FA, se ha demostrado el beneficio neto del tratamiento anticoagulante con antagonistas de la vitamina K^(3,4). La indicación de anticoagulación se comprueba mediante la aplicación de la escala CHA₂DS₂-VASc. Una puntuación de 0 identifica a los pacientes que no se benefician de tratamiento anticoagulante, mientras que una puntuación igual o mayor a 2 es indicación de anticoagulación. La indicación en pacientes con puntuación de 1 queda a criterio del facultativo. Incluso aquellos pacientes con riesgo elevado de sangrado deberían estar bajo tratamiento anticoagulante⁽¹²⁾. Es muy importante mantener un estado óptimo de coagulación, dentro del rango terapéutico del INR entre 2 y 3⁽²³⁾. Para estimar la calidad de la anticoagulación se ha propuesto el tiempo en rango terapéutico (TTR) que debe ser >65-70%⁽³⁾.

DABIGATRÁN (Anticoagulante oral)

Dabigatrán es un fármaco anticoagulante oral de acción directa que actúa inhibiendo la trombina (factor IIa). Fue evaluado en dos dosis, 150 mg y 110 mg, ambas 2 veces al día, en pacientes con FA en el ensayo *RE-LY*⁽²⁴⁾. En el objetivo primario de ictus y embolismo sistémico, la dosis de 150 mg fue superior a la warfarina sin diferencias en el sangrado mayor, mientras que la dosis de 110 mg no fue inferior a warfarina, pero originó una reducción del 20% en la tasa de sangrado mayor. Un hallazgo fundamental de este ensayo fue la reducción significativa con ambas dosis de la hemorragia intracraneal, principal la complicación mayor del tratamiento anticoagulante.

APIXABÁN (Anticoagulante oral)

Apixabán pertenece al grupo de los anticoagulantes orales inhibidores directos del factor Xa. El ensayo *ARISTOTLE* consistió en la comparación de Apixabán a dosis

de 5 mg/ 12 horas (2,5 mg en aquellos con edad avanzada, bajo peso o creatinina >1,5 mg/dl), frente a warfarina⁽²⁵⁾. Se demostró una reducción del 21% en el objetivo primario de ictus y embolismo sistémico, con una reducción del sangrado mayor del 31%. Fue muy relevante la reducción del 11% de la mortalidad por cualquier causa⁽²⁵⁾.

RIVAROXABÁN (Anticoagulante oral)

Rivaroxabán también pertenece al grupo de los anticoagulantes orales inhibidores del factor Xa. El ensayo ROCKET-AF aleatorizó a 14.624 pacientes con FA de alto riesgo embólico comparando rivaroxabán frente a warfarina⁽²⁶⁾. La dosis de rivaroxabán fue de 20 mg al día en una única dosis diaria (15 mg en los pacientes con un aclaramiento de creatinina entre 30 y 49 ml/min). Rivaroxabán no fue inferior a warfarina en el objetivo primario de ictus o embolia sistémica, aunque se objetivó una reducción del riesgo relativo de dichos eventos del 21% en los pacientes bajo tratamiento real con rivaroxabán⁽²⁶⁾. Se encontró además una reducción del sangrado fatal y hemorragia intracraneal.

EDOXABÁN (Anticoagulante oral)

Es el último de los anticoagulantes orales inhibidores directos del factor Xa comercializados. Aprobado a raíz del ensayo clínico *ENGAGE AF*, en el que se reclutó a 21.105 pacientes de moderado a alto riesgo embólico. La dosis de edoxabán administrada era 60 mg/día (30 mg en caso de bajo peso, aclaramiento de creatinina de 50-10 ml/min o consumo concomitante de inhibidores de la Glicoproteína-P)⁽²⁷⁾.

La frecuencia anual de sangrado mayor fue 3,43% con warfarina vs. 2,75% con altas dosis de edoxabán (hazard ratio: 0,80; IC 95%, 0,71 a 0,91; P <0,001) y 1,61% con bajas dosis de edoxabán (hazard ratio: 0,47; IC 95%, 0,41 a 0,55; P <0,001). Las correspondientes frecuencias anuales de mortalidad por causas cardiovasculares fueron 3,17% versus 2,74% (hazard ratio: 0,86; IC 95%, 0,77 a 0,97; P = 0,01) y 2,71% (hazard ratio: 0,85; IC 95%, 0,76 a 0,96; P = 0,008), y las correspondientes frecuencias del objetivo secundario (compuesto de ictus, embolia sistémica o muerte de causa cardiovascular) fueron 4,43% versus 3,85% (hazard ratio: 0,87; IC 95%, 0,78 a 0,96; P = 0,005), y 4,23% (hazard ratio: 0,95; IC 95%, 0,86 a 1,05; P = 0,32).

Con estos datos los autores concluyeron que los dos regímenes de una dosis diaria de edoxabán no fueron inferiores a warfarina con respecto a la prevención de ictus o embolia sistémica, y se asociaron con menos sangrados y muerte cardiovascular⁽²⁷⁾.

Tomando como base que los nuevos anticoagulantes orales son al menos tan efectivos como los inhibidores de la vitamina K, tienen un mejor perfil de seguridad, una menor incidencia de sangrado intracraneal y no necesitan un seguimiento tan estrecho del actividad anticoagulante, las guías europeas de FA recomiendan el uso de estos fármacos frente a la warfarina en la mayoría de pacientes, salvo en aquellos con insuficiencia renal avanzada, prótesis valvular mecánica o estenosis mitral severa⁽³⁾.

Existen varios estudios publicados hasta ahora sobre la prescripción y la adherencia a estas terapias, fundamentalmente en otros países. En términos generales, la mayoría de los trabajos publicados hasta el momento revelan una clara tendencia a la infraprescripción teniendo en cuenta las indicaciones de las últimas guías clínicas. Por ejemplo, un estudio americano, tomando como base una muestra de 7.669.844 pacientes diagnosticados de FA, demostró que sólo el 25,1% de los pacientes con puntuación CH₂ADS₂ recibían anticoagulación, descendiendo paradójicamente al 18,8% en los pacientes con CHA₂DS₂-VAsC alto, lo cual revela la clara tendencia a la infraprescripción⁽²⁸⁾ VER ANEXO 1.

También se ha evaluado el consumo de AAS en grupos poblacionales. Un estudio colombiano evaluó las características de los pacientes adscritos a la seguridad social que lo consumían en el año de 2014 en dicho país, obteniendo una DHD de 19,9 por 1.000 habitantes/día⁽⁴⁰⁾.

En el ámbito español también contamos con revisiones de consumo de antiagregantes, como por ejemplo, un estudio catalán que estudia la prevalencia de consumo en población diabética (14% de tasa de consumo en prevención primaria y un 53% de prevención secundaria)⁽⁴¹⁾. Otro estudio valenciano evidenció las tendencias de consumo de AAS y clopidogrel en años sucesivos, observando un aumento del 23% global en cuanto a la prescripción de antiagregantes en 5 años⁽⁴²⁾.

Sin embargo, no existen estudios concretos que analicen el consumo de antiagregantes en población adulta laboralmente activa en el ámbito español.

OBJETIVOS

El objetivo principal de este estudio es analizar el patrón de uso de medicamentos antitrombóticos en una cohorte de trabajadores españoles con baja prevalencia de enfermedad cardiovascular clínicamente manifestada.

Los objetivos específicos del trabajo son los siguientes:

- Determinar el perfil de los sujetos tratados con fármacos antitrombóticos.
- Describir la utilización de los mismos analizando los subgrupos farmacológicos y el volumen de recetas prescritas de cada uno.
- Calcular las tasas de tratamiento con antitrombóticos en la cohorte.
- Investigar el uso de otros fármacos de perfil cardiovascular favorable en dicha población.

MATERIAL Y MÉTODOS

TIPO DE ESTUDIO

Estudio observacional descriptivo, con el objetivo de estimar la prevalencia y el patrón de uso de fármacos antitrombóticos en una población de trabajadores aragoneses durante el año 2016⁽³³⁾.

POBLACIÓN ESTUDIADA Y FUENTES DE INFORMACIÓN

El Aragon Workers' Health Study (AWHS) es un estudio prospectivo longitudinal diseñado para caracterizar los factores cardiometabólicos y evaluar la aterosclerosis subclínica en una población de trabajadores de mediana edad del área mediterránea. El estudio se basa en los datos de los exámenes de salud ordinarios anuales de los trabajadores de una planta de fabricación de automóviles situada en Figueruelas, Zaragoza, que aceptaron voluntariamente participar en el estudio. El reclutamiento de la cohorte se llevó a cabo entre febrero de 2009 y mayo de 2010, con un total de 5.400 trabajadores. A los participantes de 40–55 años, se les invitó además a participar en los exámenes de diagnóstico por imagen realizados cada 3 años para evaluar la presencia de aterosclerosis subclínica y a que respondieran a cuestionarios adicionales detallados sobre los factores CV y de estilo de vida. La mayoría de los trabajadores de la cohorte realizaban trabajos de tipo manual (el 86,5% de los varones y el 60,5% de las mujeres). La cohorte mostró alta prevalencia de factores de riesgo CV y de aterosclerosis subclínica, pero una prevalencia baja de enfermedad CV clínica. Puede consultarse información más detallada sobre el AWHS en la publicación de Casasnovas et al⁽³³⁾.

Para alcanzar los objetivos de este estudio, se trabajó con aquellos sujetos pertenecientes al estudio AWHS que recibieron, al menos, una dispensación del subgrupo terapéutico B01 (fármacos antitrombóticos) en el año 2016. Se asume el hecho de que, si un paciente retira una receta a lo largo del periodo de estudio, se encuentra bajo tratamiento con dichos medicamentos, sin entrar a valorar el grado de cumplimiento terapéutico.

En relación a la dispensación farmacéutica en la comunidad autónoma de Aragón, desde el año 2004 es obligatoria la dispensación de recetas vinculadas al registro electrónico de la Tarjeta de Identificación Sanitaria (TIS) del paciente. Todos los

fármacos dispensados en las farmacias con receta médica oficial se recogen en el Sistema de Información de Consumo Farmacéutico de Aragón (Farmasalud)⁽³⁴⁾. No obstante, quedan excluidos en este método de registro los medicamentos emitidos por parte de prescriptores pertenecientes a mutuas o seguros privados, los fármacos intrahospitalarios y los medicamentos dispensados sin receta.

Para la identificación de los medicamentos dispensados se emplea el código ATC/DDD [Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification system and Defined Daily Dose (DDD)], elaborado por la Organización Mundial de la Salud (OMS).

El código ATC se estructura en los siguientes niveles:

- Nivel 1, referido al órgano o sistema en el que actúa el fármaco, referido con una letra.
- Nivel 2 o subgrupo terapéutico, identificado por dos cifras.
- Nivel 3 o subgrupo farmacológico, identificado por una letra.
- Nivel 4 o subgrupo químico, identificado por un número.
- Nivel 5, nombre del principio activo, identificado por un número de dos cifras⁽³⁵⁾.

Por otra parte, la dosis diaria definida (DDD) se define como la unidad técnica de medida y comparación que equivale a la dosis media diaria de mantenimiento cuando se utiliza en su indicación principal en adultos, por una vía de administración determinada, expresada en cantidad de principio activo. Para calcular el número de DDDs correspondiente a un envase, se suma la cantidad de principio activo de la presentación comercial y se divide por la cantidad que se consume como media al día. Con ello se obtiene el número de DDD consumidas de ese principio activo, lo que equivaldría al número de tratamientos diarios en curso con ese principio activo. El número de DDD es adimensional, lo que significa que se pueden comparar entre sí las DDD consumidas de diferentes principios activos, y por tanto saber si un medicamento es más consumido que otro, así como conocer la utilización relativa de los principios activos de un subgrupo terapéutico. Los valores de la Dosis Diaria de Definida de cada medicamento son establecidos por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y se publican anualmente⁽³⁶⁾. ANEXO 2

A partir de la DDD puede calcularse la DHD (dosis diaria definida por mil habitantes y día). Este parámetro tiene como finalidad comparar el consumo de medicamentos expresado en número de DDD, para diferentes ámbitos geográficos y/o períodos de tiempo. Se calcula multiplicando el número de DDD consumidas por mil (habitantes) y dividiendo por el número de días del período considerado y por el número

de habitantes. Con esta unidad podemos comparar el consumo de un determinado medicamento o subgrupo entre los pacientes de un mismo Centro de Salud, entre diferentes provincias, o países⁽³⁶⁾. ANEXO 2

VARIABLES ESTUDIADAS

Se analizaron las siguientes variables de los sujetos seleccionados:

- Edad: Variable cuantitativa continua. Categorizada posteriormente en subgrupos [(<49 años); (50-54 años); (55-59 años); (>59 años)].
- Sexo: Variable cualitativa dicotómica.
- Sector de salud al que pertenecen los pacientes: Variable cualitativa no dicotómica.
- Origen de la prescripción: Variable cualitativa dicotómica. La prescripción puede tener su origen en atención primaria o en atención especializada.
- Principios activos según la clasificación ATC: Variable cualitativa no dicotómica.
- Costes de las recetas: Variable cuantitativa continua.
- DDD: Variable cuantitativa continua.
- DHD: Variable cuantitativa continua.

ANÁLISIS DE LOS DATOS

Se recogieron todas las prescripciones farmacéuticas registradas en FarmaSalud durante el año 2016 correspondientes a aquellos sujetos pertenecientes a la cohorte AWHS que habían tenido, al menos, una receta para un fármaco antitrombótico (B01 según la clasificación ATC) en el periodo de estudio. Como se ha comentado previamente, esta fuente no recoge todas las recetas que ha podido recibir cada sujeto, ya que no incluye información sobre medicamentos emitidos por parte de

prescriptores pertenecientes a mutuas o seguros privados, los fármacos intrahospitalarios y los fármacos dispensados sin receta.

Se describieron, en primer lugar, las características basales de los sujetos que habían tenido alguna prescripción para un fármaco antitrombótico en función de la edad, sexo, área de salud y origen de la receta.

Posteriormente se analizó la distribución de las recetas de antitrombóticos por principios activos, con cada uno de los mismos. Se calculó la media de los costes de las recetas de medicamentos antitrombóticos.

Más adelante se calcularon las tasas de tratamiento con fármacos antitrombóticos expresadas por cada 1000 habitantes, de forma global y estratificadas por edad, sexo y edad y sexo de forma conjunta. Para el cálculo de los intervalos de confianza al 95 (IC 95%) se empleó el método aproximado para las tasas de hombres, mientras que para las mujeres se empleó el método exacto, asumiendo que en la mayoría de casos el número de sujetos sería <30. Finalmente se calculó el número de DHD de todos los principios activos prescritos.

También se analizó la dispensación de otros medicamentos de perfil cardiovascular favorable prescritos en estos pacientes: Beta Bloqueantes (subgrupo terapéutico C07); Inhibidores de la enzima convertidora de Angiotensina (IECA)/ Antagonistas del receptor de la Angiotensina II (ARA-II) (subgrupo terapéutico C09); Antialdosterónicos (C03DA); Ivabradina (C01EB17).

Todos los análisis se realizaron con el programa STATA versión 12.1 (StataCorp; College Station, Texas, Estados Unidos). Para la creación de tablas y gráficos se empleó el programa Excel de Microsoft Office.

ASPECTOS ÉTICOS

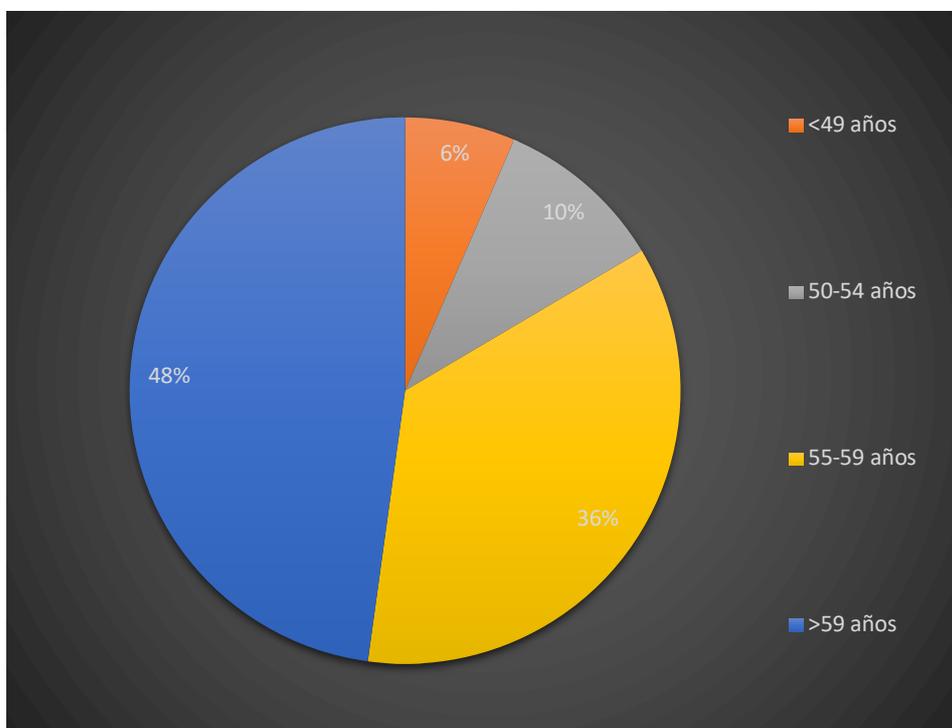
Los datos obtenidos de FarmaSalud se encuentran anonimizados, no pudiendo realizarse la identificación de los sujetos. Además, los participantes en el estudio AWHs aportaron su consentimiento informado por escrito en el momento de incorporación al estudio. Por último, el protocolo del estudio AWHs ha sido autorizado por el Comité de Ética de Investigación Clínica de Aragón.

RESULTADOS

Del total de la población de la cohorte AWHs, 602 sujetos recibieron al menos una receta del subgrupo terapéutico B01 durante el año 2016 (tasa de tratamiento del 10,65%; IC95% 9,85-11,45). De estos 602 sujetos, 581 eran hombres (96,51%) frente a 21 mujeres (3,49%).

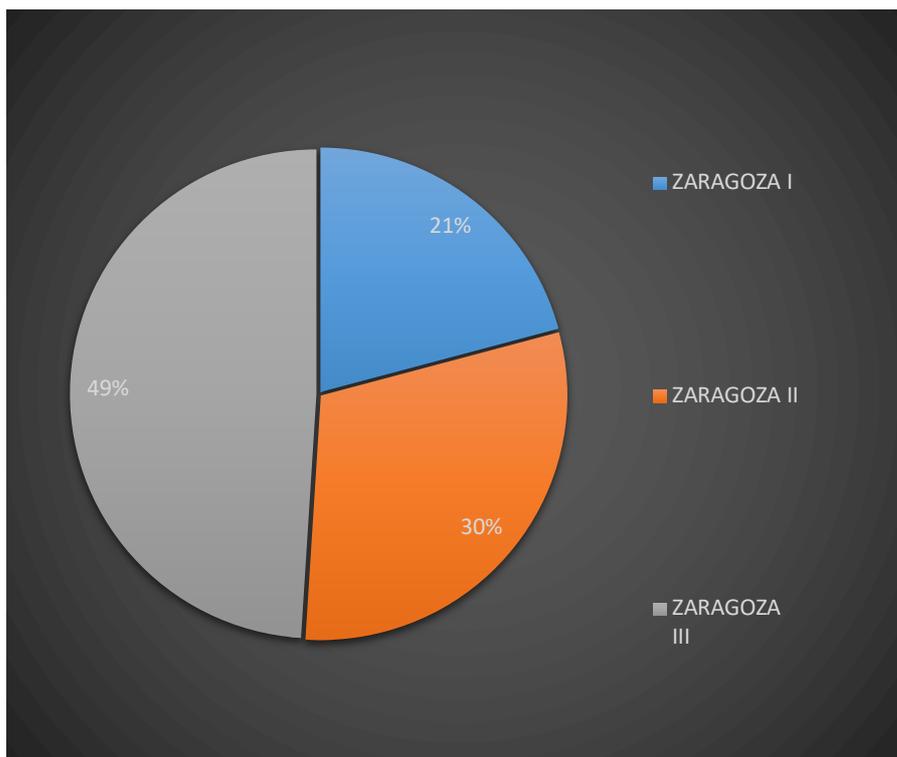
Los sujetos tratados tenían una edad media de 58,57 años (IC 95% 58,06-59,08) siendo el sujeto más joven de 26 años frente al más mayor de 69 años. La mayoría de los sujetos tenían más de 50 años. El grupo más numeroso fue el de mayores de 59 años seguido del grupo de 55 a 59 años (Gráfico 1).

Gráfico 1: Distribución de los sujetos de la cohorte por grupos de edad.



El gasto medio por receta de un fármaco antitrombótico fue de 9,98 euros (IC95% 9,33-10,63). En cuanto a la prescripción de estos fármacos, el 97,83% fueron prescritos a hombres, frente a sólo un 2,17% prescritos a mujeres. El 0,51% de las recetas B01 se dispensaron a personas menores de 40 años, el 44,18% a personas de entre 40 y 59 años y el 55,31% a personas mayores de 60 años. En el gráfico 2 se puede observar la distribución de las recetas por sectores sanitarios. De este modo la mayor parte de las recetas fueron prescritas en áreas de Zaragoza.

Gráfico 2: Distribución de las recetas por área de salud.



*No representados los sectores de Barbastro y Calatayud por pequeña representación (<0,5% del total)

El 98,95% de las recetas procedieron de atención primaria, frente a sólo un 1,05% que fueron prescritas desde atención especializada.

Dentro de los subgrupos químicos, los agentes inhibidores de la agregación plaquetaria (B01AC) aglutinaron el mayor porcentaje de recetas (79,23% del total). De ellas, el 80,22% eran de AAS y el 11,26 % de clopidogrel. El resto de principios activos (prasugrel, ticagrelor, triflusal y cilostazol) tuvieron una prescripción anecdótica, de entre el 1,16% al 2,25 %.

El 9,64% de las recetas pertenecían al subgrupo químico B01AA (antagonistas de la Vitamina K) siendo dentro de este subgrupo el 97,24 % de las recetas de acenocumarol frente al 2,76% de warfarina.

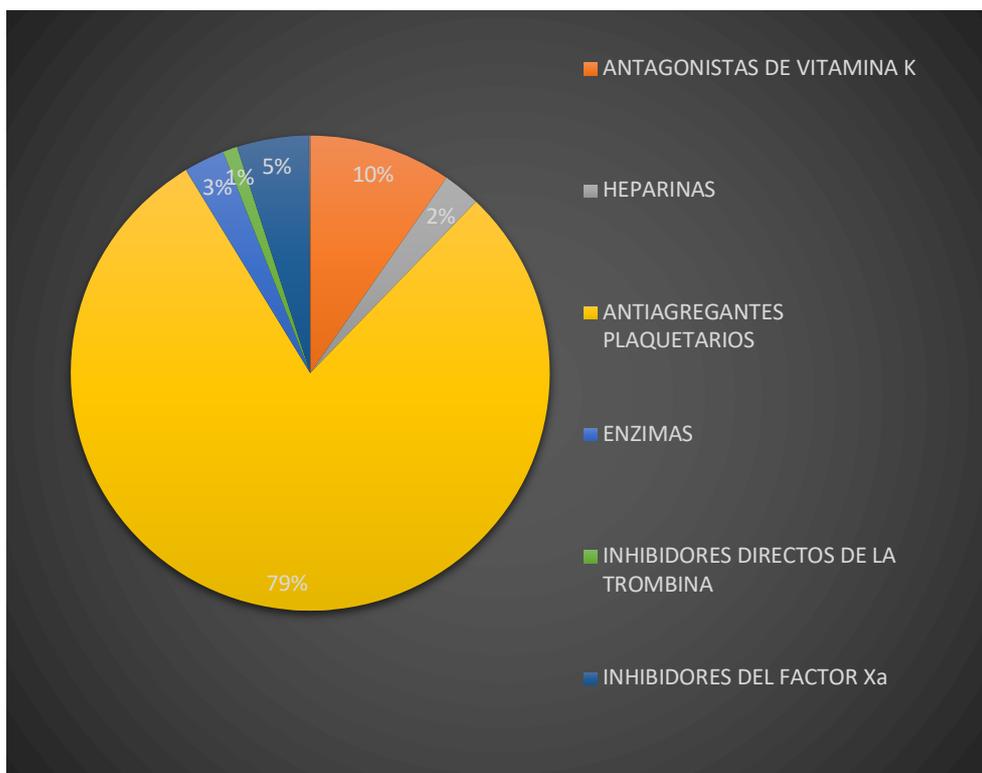
El 4,85% de las recetas pertenecían al subgrupo terapéutico B01AF (Inhibidores directos del factor X activado). De ellas, el 51,48 % eran recetas de rivaroxabán, 47,68% eran de apixabán y sólo el 2% de edoxabán.

El 2,76 % de las recetas pertenecían al subgrupo químico B01AD (Enzimas).

El subgrupo farmacológico químico (Grupo de las Heparinas) representaba el 2,54% de las recetas dispensadas, dentro del cual el 71,77% se trataban de recetas de enoxaparina, el 1,61% recetas de bemiparina y el 26,61% recetas de nadroparina.

Por último el subgrupo químico B01AE (Inhibidores directos de la trombina) figuraba en el 0,98% de las recetas pertenecientes al subgrupo terapéutico B01, todas ellas de dabigatrán etexilato (Gráfico 3).

Gráfico 3: Distribución de las recetas B01 entre los distintos subgrupos químicos



La tabla 1 muestra las tasas poblacionales de tratamiento antitrombótico (global, por sexo, por edad y por edad y sexo). La tasa global de tratamiento es de 1 de cada 10 pacientes aproximadamente. No obstante, cabe destacar las importantes diferencias entre sexos (la tasa de tratamiento de los hombres dobla a la de mujeres). Asimismo las tasas de tratamiento aumenta a medida que aumenta la edad de los subgrupos, independientemente del sexo de los sujetos.

Tabla 1: Tasas poblacionales de tratamiento antitrombótico en la cohorte AWHs. Resultados globales estratificados por edad, sexo y por grupos de edad y sexo.

Columna1	INTERVALO DE	
	TASA X 1000	CONFIANZA 95%
GLOBAL	106,5	98,5 - 114,5
HOMBRES	111,5	103,0 – 120,0
MUJERES	57,0	41,3 - 72,7
GRUPOS DE EDAD		
<= 49 años	29,8	20,2 - 39,4
50-54 años	79,4	60,6 - 98,2
55-59 años	114,2	99,5 - 128,9
>59	163,3	146,1 - 180,5
GRUPOS DE EDAD EN HOMBRES		
<=49	32,2	21,2 - 43,2
50-54	78,8	58,8 - 98,8
55-59	116,3	98,5 - 134,1
>59	166,7	149 - 184,4
GRUPOS DE EDAD EN MUJERES		
<=49	21,9	0,5 - 43,3
50-54	107,1	21,1 - 193,1
55-59	89,7	23,2 - 156,2
>59	78,4	1,6 - 155,2

Las DHD fueron calculadas para cada principio activo. Los resultados se pueden consultar en la tabla 2. De este modo observamos que el medicamento con una mayor DHD de manera notable es el AAS, con un valor de 45 DHD, lo que se interpretaría como que cada día de 2016 45 de cada 1.000 habitantes de la población recibieron una dosis diaria de AAS. Le sigue de lejos el clopidogrel con una DHD de 6,41. Por último observamos que la DHD del acenocumarol es superior a la de cualquier otro anticoagulante oral de acción directa.

Tabla 2: DHD para los distintos principios activos de los fármacos antitrombóticos.

PRINCIPIO ACTIVO	DHD
AAS (B01AC06)	45,123
Clopidogrel (B01AC04)	6,412
Acenocumarol (B01AA07)	3,553
Apixabán (B01AF02)	1,935
Rivaroxabán (B01AF01)	1,567
Enoxaparina (B01AB05)	1,251
Cilostazol (B01AC23)	1,181
Triflusal (B01AC18)	0,957
Ticagrelor (B01AC24)	0,828
Dabigatrán (B01AE07)	0,698
Prasugrel (B01AC22)	0,611
Bemiparina (B01AB12)	0,359
Warfarina (B01AA03)	0,336
Edoxabán (B01AF03)	0,027
Nadroparina (B01AB06)	0,009

En el grupo de pacientes seleccionados para este estudio, en que todos ellos habían recibido al menos una receta de un fármaco antitrombótico durante el año 2016, se retiraron un total de 31.374 recetas durante dicho periodo y 4.887 (15,6%) de estas recetas pertenecían a fármacos antitrombóticos. Concomitantemente a la prescripción de antitrombóticos, se dispensaron recetas de otros fármacos de los que existe amplia evidencia sobre su papel en el aumento de la supervivencia en el ámbito cardiovascular^(43,44,45) (Tabla 3).

Tabla 3: Recetas de antitrombóticos y de otros fármacos cardioprotectores prescritos en la población AWHs bajo tratamiento antitrombótico.

FÁRMACO	Nº RECETAS	% DEL GLOBAL DE RECETAS
ANTITROMBÓTICOS (B01)	4887	15,57%
β BLOQUEANTES (C07)	3444	10,98%
IECA/ARA-II (C09)	2469	7,87%
ANTIALDOSTERONA (C03DA)	135	0,43%
IVABRADINA (C01EB17)	44	0,14%
RESTO DE RECETAS	20260	64,56%
TOTAL	31374	100,00%

IECA: Inhibidores de la enzima convertora de la angiotensina. ARA-II: Antagonistas de los receptores de la Angiotensina II.

DISCUSIÓN

Los resultados de este estudio corresponden a una población de edad media laboralmente activa de una empresa de fabricación automovilística de la provincia de Zaragoza en Aragón, España. Por lo tanto, a priori, se esperaría encontrar unas tasas bajas de tratamiento con los fármacos a estudio (antitrombóticos), utilizados fundamentalmente en el ámbito de la prevención secundaria a nivel cardiovascular (SCA y FA, sobre todo), aunque si bien es cierto pueden emplearse en otras entidades, como es el caso del AAS (pericarditis, como antiinflamatorio común o en la prevención secundaria del ictus, etc.) o los anticoagulantes (tratamiento del tromboembolismo pulmonar, trombopprofilaxis en la cirugía mayor ortopédica, etc.). No obstante, como iremos detallando a continuación, las tasas no son despreciables y se asemejan a las de la población general.

En este estudio, como en muchos otros a nivel cardiovascular, existe un importante desequilibrio de sexo^(46,47,48), siendo la mayor parte de la población analizada, hombres (96,51%). La forma en la que la EC se manifiesta difiere ampliamente en hombres y mujeres, especialmente en relación a la edad de presentación y la sintomatología (más síntomas atípicos en mujeres). En nuestro caso, al ser una

población de mediana edad se evidencia la gran desigualdad en la prescripción de antitrombóticos a hombres y mujeres (tasa de tratamiento en mujeres de 57 x 1000 habitantes frente a la de hombres, de 111,5 x 1000 habitantes). La enfermedad coronaria se desarrolla en las mujeres una media de 7-10 años más tarde que en los varones. Por ejemplo los SCA son 3 o 4 veces más frecuentes en los varones menores de 60 años, pero a partir de los 75 la mayoría de estos pacientes son mujeres⁽⁴⁶⁾. Añadido a esto, algunos estudios apuntan que las mujeres reciben menos intervenciones que los varones y que el tratamiento del SCA es menos frecuentemente aplicado entre ellas^(47,48,49), lo cual también va a favor de la desigualdad mostrada.

Del total de recetas prescritas del subgrupo antitrombóticos, el 18,01% de ellas pertenecían a fármacos anticoagulantes (antagonistas de vitamina K, heparinas, inhibidores directos de la trombina o inhibidores de factor Xa). Observamos que de este porcentaje, la mitad pertenecen a fármacos antagonistas de vitamina K (acenocumarol y warfarina). Podemos deducir, asumiendo que la mayoría de las indicaciones fueron por FA⁽⁵²⁾, que todavía existe una prevalencia a la baja de prescripción de medicamentos anticoagulantes directos frente a antivitamina K, habiendo demostrado los primeros al menos una misma eficacia con menor tasa de sangrado y una menor necesidad de controles periódicos⁽³⁹⁾.

El subgrupo químico de los antiagregantes es el que más recetas abarca (79,23%) siendo dentro de ellos el AAS el principio activo más utilizado (80,22%). Este resultado es esperable debido a la indicación universal de por vida de AAS en pacientes con cardiopatía isquémica como prevención secundaria, salvo contraindicación⁽⁴⁾. Observamos que el clopidogrel es el segundo más prescrito de este grupo (11,26% de las recetas) respecto a ticagrelor (1,58%) y prasugrel (1,16%). Como ya se ha comentado en la introducción, son de elección ticagrelor y clopidogrel en los SCA añadido respecto a clopidogrel. No obstante, al desconocer los diagnósticos de los pacientes no es posible conocer si todas las recetas de clopidogrel pertenecen a casos de pacientes que hayan sufrido o SCA, o si por el contrario sustituye al AAS en la indicación de prevención secundaria de la ECV (pacientes alérgicos o intolerantes al AAS y antecedentes de ictus o enfermedad vascular periférica, donde se prefiere clopidogrel)^(11,14).

La revisión más reciente sobre consumo de fármacos antiagregantes y anticoagulantes en España por parte del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e

Igualdad se remonta al año 2006⁽⁵⁰⁾. En dicho año, las DHD fueron de 32,89 para AAS, 6,54 para clopidogrel, 4,99 para en acenocumarol y 2,97 para las heparinas⁽⁵⁰⁾. Estas cifras son menores que las encontradas en nuestro estudio. Dicha discordancia de resultados podría explicarse por dos causas fundamentalmente. Por una parte, cada vez se tiene una mayor consciencia de la EC por parte del personal sanitario y se optimiza mejor el tratamiento de los pacientes, por lo que mayor porcentaje de pacientes se encuentran adecuadamente tratados con antitrombóticos cuando tienen indicación para recibirlos. Por otra parte, nuestro estudio analiza a sujetos laboralmente activos con trabajos de tipo manual, lo que podría explicar cierto empleo del AAS como antiinflamatorio para dolores osteoarticulares.

Del informe anual del Sistema Nacional de Salud del año 2016⁽⁵¹⁾ pueden extraerse algunos datos de fármacos antitrombóticos en la población española. El DHD para el subgrupo farmacológico inhibidores de la agregación plaquetaria excluyendo heparina (B01AC) fue de 55,2, frente al 48,6 de nuestra población. El DHD del grupo de la Heparina (B01AB) fue de 6,0, frente al 1,6 de nuestra cohorte. Estas pequeñas diferencias pueden explicarse en el caso del AAS porque las cifras de DHD de toda la población global española abarca a población de mayor edad con altas tasas de prevalencia de EC en comparación con las de la población de nuestro estudio. A su vez, la menor tasa de tratamiento con heparinas podría explicarse por una mayor tasa de patología osteoarticular y cirugía ortopédica en la población general, especialmente la anciana, con respecto a población laboralmente activa desempeñando actividades mecánicas.

Como hemos comentado en la introducción, existe una tendencia a la infraprescripción de estos medicamentos a pesar de estar indicados⁽²⁸⁾. Un estudio coreano demuestra que entre los años 2008 a 2015 cada vez mayor proporción de pacientes recibían anticoagulantes en general, y anticoagulantes no antivitamina K en particular⁽⁵³⁾. No obstante, pese a esta tendencia positiva (que tiende a ser uniforme en países desarrollados), todavía existía un 50% de pacientes no tratados⁽⁵³⁾.

Aunque la utilidad del tratamiento anticoagulante para la prevención de ictus en FA está ampliamente demostrada, existen grandes variaciones de prescripción en función de la zona geográfica. En un estudio llevado a cabo en 15.092 pacientes diagnosticados de novo de FA a lo largo del mundo, se demostró que el uso global de anticoagulación oral era de 79,9%, siendo las tasas mayores en Europa (90,1%),

seguido de África y Oriente medio (87,4%), Latinoamérica (85,3%), Norteamérica (78,3%) y Asia (55,2%)⁽⁵⁴⁾. Además, se observa que los fármacos antivitamina K son progresivamente desplazados por los anticoagulantes orales de acción directa, habiéndose convertido ya de primera opción en todas las regiones, con el mayor uso en Norteamérica (66,5% del total) y el menor en Asia (50,2% del total)⁽⁵⁴⁾.

Los B bloqueantes son unos de los pilares del tratamiento de la insuficiencia cardíaca y la cardiopatía isquémica. Numerosos estudios han demostrado mejorar la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, la clase funcional, disminuir las hospitalizaciones y aumentar la supervivencia en pacientes con insuficiencia cardíaca y cardiopatía isquémica. Los fármacos de los que existen resultados más concluyentes son carvedilol, metoprolol, bisoprolol y nebivolol^(57,58,59). Respecto a los IECAs y ARA-II se tratan de medicamentos vasodilatadores mixtos (arteriales y venosos). Su empleo se ha asociado en varios ensayos un aumento de la supervivencia tanto en la insuficiencia cardíaca como en la cardiopatía isquémica. También se emplean como medicamentos antihipertensivos. Los más usados son enalapril, ramipril y lisinopril^(60,61). Los antialdosterónicos son medicamentos diuréticos que revierten los efectos deletéreos de la aldosterona en el corazón (fibrosis vascular, activación simpática, reducción de la distensión arterial e incremento del sodio corporal)⁽⁶²⁾.

Según los datos obtenidos en los pacientes tratados con antiagregantes o anticoagulantes de la cohorte estudiada, existe una elevada prescripción de medicamentos cardioprotectores de forma (B-bloqueantes, IECAs, ARA-II, etc.). Esto refleja la repercusión progresiva de la ECV en una serie de sujetos con alta prevalencia de enfermedad aterosclerótica subclínica al inicio del estudio AWHs⁽³³⁾.

Este estudio presenta una serie de limitaciones. La principal es que desconocemos el motivo concreto de la indicación de los fármacos antitrombóticos, si fue por FA o por cualquier otro estado protrombótico (tromboembolismo pulmonar, postoperatorio de cirugía ortopédica, etc.). Tampoco conocemos el CHADS-VASc de los pacientes, por lo que no se puede comparar la prevalencia de la prescripción de anticoagulantes respecto a otras cohortes poblacionales en función de la indicación de la anticoagulación por CHADS-VASc. Del mismo modo, tampoco sabemos el motivo de prescripción de los fármacos cardioprotectores, los cuales tienen múltiples indicaciones (HTA, temblor esencial, taquiarritmias, insuficiencia cardíaca, etc.), las cuales no se limitan sólo al ámbito de la prevención secundaria cardiovascular. Al estimar el consumo

de medicación antitrombótica a partir del registro de recetas dispensadas, estamos asumiendo que el paciente toma de forma adecuada el tratamiento una vez retirado, lo cual puede no corresponderse con la realidad. Además, perdemos la cuantificación de los medicamentos prescritos a nivel hospitalario, los prescritos en centros sanitarios privados, y los retirados sin receta, por lo que presumiblemente tendemos a infravalorar las tendencias de consumo. Las recetas correspondientes a centros privados representan un porcentaje muy bajo del tratamiento en España debido a la sanidad pública universal, por lo que no deberían existir grandes desviaciones debido a este motivo. El recoger las prescripciones hospitalarias podría aumentar la tasa de tratamiento, debido a que el inicio del medicamento antitrombótico se produce en el ámbito hospitalario, por el hecho de que suele prescribirse en el momento del diagnóstico de la patología en medio hospitalario.

Una limitación muy importante de la población del estudio es la escasa validez externa, siendo difícil extrapolar los datos a otras poblaciones. Esto se debe a dos motivos fundamentales. Por una parte, existe una muy baja representación de mujeres, lo que genera un importante sesgo de sexo. Por otra parte las características particulares de la cohorte AWHS (trabajadores a priori sanos y laboralmente activos) limita su generalización en otros ámbitos poblacionales.

Respecto a la estimación del consumo mediante la DDD, debe tomarse únicamente como una unidad técnica de medida y comparación. Nunca refleja, por definición, la dosis terapéutica recomendada. La DDD se establece de forma arbitraria según las recomendaciones de las publicaciones científicas, de los laboratorios fabricantes y la experiencia acumulada. A veces un mismo principio activo tiene más de una indicación, con dosis diferentes para cada una. Por ello, la DDD no equivale necesariamente a la dosis media prescrita ni a la dosis media ingerida, por la diferente biodisponibilidad de las formas farmacéuticas. Además, es poco útil para reflejar el consumo de medicamentos cuando se trata de combinaciones a dosis fijas de dos o más principios activos⁽³⁶⁾.

A pesar de todo lo afirmado con anterioridad, la calidad de recogida de datos mediante el registro de prescripción es elevada, y ya ha sido utilizada previamente para llevar a cabo estudios de utilización de medicamentos, considerándose una fuente con una validez importante ^(33,36,55).

Sabemos que el cumplimiento no es óptimo para ninguna terapia en general. En el caso de los antitrombóticos, destaca el acenocumarol por su compleja pauta de tratamiento (cambio de dosis diaria para ajuste). Un estudio valenciano realizado en 2015 con 76 pacientes ambulatorios demostró que 6 de cada 10 pacientes que están en tratamiento con acenocumarol se encuentran fuera de rango, y casi 2 de cada 10 pacientes fuera de rango no cumplen el tratamiento con acenocumarol⁽⁶³⁾. Por otra parte, el principal efecto adverso de este grupo farmacológico son las hemorragias, lo que puede motivar al paciente a abandonar el tratamiento sin consulta médica.

Por la alta carga de enfermedad cardiovascular, tanto clínica como subclínica en la población, es interesante la realización de este tipo de estudios con idea de analizar las tendencias de consumo en determinadas poblaciones y ser la base para que surjan nuevas hipótesis (cumplimiento terapéutico, adecuación de la prescripción a la patología, dosis óptima, tiempo de tratamiento recomendado, estudios farmacoeconómicos etc.). Una baja prevalencia de consumo de dichos medicamentos podría indicar una tendencia a la infraprescripción, mientras que una alta dispensación de los mismos sugeriría una alta carga de enfermedad cardiovascular en dicha población. Estas hipótesis mencionadas serían la base a futuros estudios, con la finalidad de mejorar el conocimiento de los patrones de consumo de los antitrombóticos y aplicarlos a la hora de la prescripción, buscando mejorar el cumplimiento terapéutico de unos fármacos que como se ha reflejado anteriormente, son cruciales en la modificación de la historia natural de la enfermedad cardiovascular. Por ejemplo, la discontinuación del uso de AAS en pacientes consumidores de largo tiempo, en ausencia de cirugía mayor o sangrado importante, se asocia a un aumento mayor del 30% de eventos cardiovasculares⁽⁵⁶⁾.

Por lo tanto, sería interesante ampliar en un futuro este estudio recogiendo los diagnósticos de los pacientes por los que se les prescriben las recetas, para así comparar con otros grupos poblacionales la tasa de tratamiento de las enfermedades, su indicación y la adecuación del principio terapéutico al diagnóstico. Otra continuación lógica a este estudio consistiría en averiguar el cumplimiento terapéutico de los fármacos antitrombóticos, debido a la importancia que tienen para evitar eventos adversos CV y de esta manera generar propuestas para la mejora del mismo.

CONCLUSIONES

- Los fármacos antitrombóticos son unos medicamentos ampliamente prescritos entre los sujetos de la cohorte AWHs, constituida por jóvenes laboralmente activos.
- Las tasas de tratamiento presentan diferencias relevantes en función del sexo, siendo de manera general superiores en hombres, y de la edad, mostrando los grupos de edad mayor una utilización superior.
- El AAS es el medicamento más prescrito y utilizado seguido de clopidogrel y acenocumarol.
- Otros fármacos con efecto cardioprotector frecuentemente prescritos en la cohorte son B bloqueantes e IECA/ARA-II.
- Persiste una clara tendencia a la baja prescripción de anticoagulantes orales de acción directa.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lüscher TF. Epidemiology of cardiovascular disease: the new ESC Atlas and beyond. *Eur Heart J*. 2018 Feb 14;39(7):489-492.
2. Ferreira-Gonzalez I. Epidemiología de la enfermedad coronaria. *Rev Esp Cardiol*. 2014;67(2):139-144.
3. Ustrell-Roig X, Serena-Leal J. Ictus. Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades cerebrovasculares. *Rev Esp Cardiol*. 2007;60(7):753-69.
4. Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, Bax J, Boersma E, Bueno H, et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST- segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2011;32:2.9999-3.054.
5. Steg PG, James SK, Atar D, Baldano LP, Lundqvist CB, Borger MA, et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST- segment elevation: The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2012; 33:2569-2619.
6. Sinnaeve PR, Van der Wer FJ. Fibrinolytic, antithrombotic, and antiplatelet drugs in acute coronary syndrome. *The ESC Textbook of Intensive and Acute Cardiac Care*. Oxford University Press, 2011.
7. Davi G, Patrono C. Platelet activation and atherothrombosis. *N Engl J Med* 2007; 357: 2.482-2494.
8. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, Hindricks G, Kirchhof P; ESC Committee for Practice Guidelines (GPC). 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J* 2013; 34:790.
9. Eikelboom JW, Hirsh J, Spencer FA, Baglin TP, Weitz JL. Antiplatelet drugs: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141(2 Suppl): e98S-119S.
10. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative metaanalysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of myocardial infarction, and stroke in high risk death patients. *BMJ*;2002; 324: 71-86.
11. CURRENT-OASIS 7 Investigators, Mehta SR, Bassand JP, Chrolavicius S, Diaz R, Eikelboom JW et al. Dose comparisons of clopidogrel and aspirin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2010; 363: 930-942.

12. Oelsen JB, Lip GY, Lindhardsen J, Lane DA, Ahlehoff O, Hansen ML, et al. Risks of thromboembolisms and bleeding with thromboprophylaxis in patients with atrial fibrillation: a net clinical benefit analysis using a 'real world' nationwide cohort study. *Thromb Haemost* 2011; 106: 739-749.
13. DJ Angiolillo, JL Ferreiro. Inhibición del receptor plaquetario P2Y₁₂ de ADP: efecto beneficioso y limitaciones de las estrategias terapéuticas actuales y perspectivas futuras. *Rev Esp Cardiol* 2010; 63: 60-76.
14. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK, et al. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndrome without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001; 345: 494-502.
15. Dargas G, Mehran R, Guagliumi G, Caixeta A, Witzembicher B, Aoki J, et al. Role of clopidogrel loading dose in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary angioplasty: results from HORIZONS-AMI (harmonizing outcomes with revascularization and stents in acute myocardial infarction) trial. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54 1438-1446.
16. Marín F, Gonzalez-Conejero r, Capranzano P, Bass TA, Roldán V, Agiolillo DJ, Pharmacogenetics in cardiovascular antithrombotic therapy. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 1.041-1.057.
17. Bauer T, Bouman HJ, van Werkun JW, Ford NF, ten Berg JM, Taubert D. Impact of CYP2C19 variant genotypes on clinical efficacy of antiplatelet treatment with clopidogrel systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2011; 343: d4588.
18. Muñoz-Esparza C, Jover E, Hernández- Romero D, Saura D, Valdés M, Lip GY, et al. Interactions between clopidogrel and proton pump inhibitors: a review of the evidence. *Curr Med Chem* 2011; 18:2386-2400.
19. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Eng J Med* 2012; 367: 1297-1309.
20. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelson H, Held C, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndrome. *N Eng J Med* 2009; 361: 1045-1057.
21. Hirsh J, Rascke R. Heparin and low-molecular-weight heparin: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126 (3 Suppl): 1885-2035.
22. Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, Afzal R, Pogue J, Granger CB, et al. Comparison of Fondaparinux and enoxaparin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2006; 354: 1464-1476.
23. Gallagher AM, Setakis E, Plumb JM, Clemens A, van Staa TP. Risks of stroke and mortality associated with suboptimal anticoagulation in atrial fibrillation patients. *Thromb Haemost* 2011; 106: 968-977.

24. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran vs. Warfarina in patients with atrial fibrillation. *N Eng J Med* 2009; 361: 1.139-1.151.
25. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al. ARISTOTLE Committes and Investigators Apixaban vs. Warafarin in patients with atrial fibrillation. *N Eng J Med* 2011; 345: 981-992.
26. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Singer DE, Hacke W, Brethardt G, et al. ROCKET-AF Investigators. Rivaroxaban vs Warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Eng J Med* 2011; 365: 883-891.
27. Robert P, Giugliano, M.D, Christian T. Ruff, M.D, M.P.H., Eugene Braunwald, M.D, Sabina A. Murphy, M.P.H., Stephen D. Wiviott, M.D., Jonathan L. Halperin, M.D., Albert L. Waldo, M.D., Michael D. Ezekowitz, M.D., D.Phil., Jeffrey I. Weitz, M.D., Jindřich Špinar, M.D., Witold Ruzylo, M.D., Mikhail Ruda, M.D., Yukihiko Koretsune, M.D., Joshua Betcher, Ph.D., Minggao Shi, Ph.D., Laura T. Grip, A.B., Shirali P. Patel, B.S., Indravadan Patel, M.D., James J. Hanyok, Pharm.D., Michele Mercuri, M.D., et al. Edoxaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation *N Engl J Med* 2013; 369:2093-2104.
28. Scott A. Chapman, Catherine A. St Hill, Meg M. Little, Michael T. Swanoski, Shellina R. Scheiner, Kenric B. Ware, M. Naval Lutfiyya. Adherence to treatment guidelines: the association between stroke risk stratified comparing CHA2DS2 and CHA2DS2-VASc score levels and warfarin prescription for adult patients with atrial fibrillation.
29. Eagle KA, Kline-Rogers E, Goodman SG, Gurfinkel EP, Avezum A, Flather MD, Granger CB, Erickson S, White K, Steg PG. Adherence to evidencebased therapies after discharge for acute coronary syndromes: an ongoing prospective, observational study. *Am J Med.* 2004;117:73–81.
30. Sud A, Kline-Rogers EM, Eagle KA, Fang J, Armstrong DF, Rangarajan K, Otten RF, Stafkey-Mailey DR, Taylor SD, Erickson SR. Adherence to medications by patients after acute coronary syndromes. *Ann Pharmacother.* 2005;39:1792–1797. 9. Kulkarni SP, Alexander KP, Lytle B, Heiss G, Peterson ED. Long-term adherence with cardiovascular drug regimens. *Am Heart J.* 2006;151:185–191.
31. Mostaza JM, Lahoz C, Martín-Jadraque R, Sanmartín MA, Vicente I, Tranche S, Taboada M, Mantilla T, Monteiro B, Sanchez-Zamorano MA; PRESENAP Study. Factors associated with the discontinuation of evidence- based cardiovascular therapies in patients with stable coronary artery disease: a primary care perspective. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2009;16:34–38.
32. Herlitz J, Tóth PP, Naesdal J. Low-dose aspirin therapy for cardiovascular prevention: quantification and consequences of poor compliance or discontinuation. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2010;10:125–141.
33. JA Casasnovas ,V Alcaide ,F Civeira , et al. Aragon workers' health study–design and cohort description. *BMC Cardiovasc Disord.* 2012;12:45.

34. Isabel Aguilar-Palacio, Patricia Carrera-Lasfuentes, Beatriz Poblador-Pou, Alexandra Prados-Torres, M. José Rabanaque-Hernández. Morbilidad y consumo de fármacos. Comparación de resultados entre la Encuesta Nacional de Salud y los registros electrónicos. *Gac Sanit.* 2014;28(1):41-47.
35. WHO: Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology [Internet]. Oslo: Nowegian institute of Public Health; [cited 2017 December 20]. Aviable from: https://www.whocc.no/atc_ddd_index.
36. M^a Mercedes Aza Pascual-Salcedo. Curso Diplomado en Sanidad, Zaragoza, Febrero 2010.
37. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GYH, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2010;31:2369-3429.
38. Damián Barris Blundel. Estudios de utilización de medicamentos. Cuestión de Recursos. *Farmacia Profesional* 2001;03:23-35.
39. Michał Mazurek. Menno V. Huisman. Kenneth J. Rothman Miney Paquette. Christine Teutsch. Hans-Christoph. Diener Sergio J. Dubner Jonathan L. Halperin Chang. Sheng Ma. Kristina Zint. Amelie Elsaesser. Shihai Lu. Gregory Y. H. Lip. Regional Differences in Antithrombotic Treatment for Atrial Fibrillation: Insights from the GLORIA-AF. Phase II Registry. *Thrombosis and Haemostasis* Vol. 117 No. 12/2017.
40. Jorge E. Machado-Alba, Santiago García, L Felipe Calvo-Torres, Alejandra M. Bañol-Giraldo. Patrones de prescripción del ácido acetilsalicílico. *Revista Colombiana de Cardiología.* 2015;22:127-135.
41. Beatriz Román Llamosí, Rocío Broseta Solaz, Joan Quiles Izquierdo, Amalia Úbeda Pascual. Tendencia en la utilización de antiagregantes en la Comunidad Valenciana (2000-2005). *Rev Esp Salud Pública* 2017 81;3.
42. Enric Esmatjes, Conxa Castell, Josep Franch, Emma Puigoriol, Rubén Hernández. Consumo de ácido atecilsalicílico en pacientes con diabetes mellitus. *Medicina Clínica,* 2004;122:96-98.
43. Ibanez B, Macaya C, Sanchez-Brunete V, Pizarro G, Fernandez-Friera L, Mateos A, Fernandez-Ortiz A, Garcia-Ruiz JM, Garcia-Alvarez A, Iniguez A, Jimenez- Borreguero J, Lopez-Romero P, Fernandez-Jimenez R, Goicolea J, Ruiz-Mateos B, Bastante T, Arias M, Iglesias-Vazquez JA, Rodriguez MD, Escalera N, Acebal C, Cabrera JA, Valenciano J, Perez de Prado A, Fernandez-Campos MJ, Casado I, Garcia- Rubira JC, Garcia-Prieto J, Sanz-Rosa D, Cuellas C, Hernandez-Antolin R, Albarran A, Fernandez-Vazquez F, de la Torre-Hernandez JM, Pocock S, Sanz G, Fuster V. Effect of early metoprolol on infarct size in ST-segment-elevation myocardial infarction patients undergoing primary percutaneous coronary intervention: the Effect of Metoprolol in Cardioprotection During an Acute Myocardial Infarction (METOCARD-CNIC) trial. *Circulation.* 2013;128(14):1495–1503.

44. ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. ISIS-4: a randomised factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58,050 patients with suspected acute myocardial infarction. *Lancet*. 1995;345(8951):669–685.
45. Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B, Bittman R, Hurley S, Kleiman J, Gatlin M, Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study Investigators. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2003;348(14):1309–1321.
46. Mahmood SS, Levy D, Vasan RS, Wang TJ. The Framingham Heart Study and the epidemiology of cardiovascular disease: a historical perspective. *The Lancet*. 2014 Mar 21;383(9921):999-1008.
47. EUGenMed Cardiovascular Clinical Study Group, Regitz-Zagrosek V, Oertelt-Prigione S, Prescott E, Franconi F, Gerds E, Foryst-Ludwig A, Maas AH, Kautzky-Willer A, Knappe-Wegner D, Kintscher U, Ladwig KH, Schenck-Gustafsson K, Stangl V. Gender in cardiovascular diseases: impact on clinical manifestations, management, and outcomes. *Eur Heart J*. 2016;37(1):24–34.
48. Nguyen JT, Berger AK, Duval S, Luepker RV. Gender disparity in cardiac procedures and medication use for acute myocardial infarction. *Am Heart J*. 2008;155(5):862–868.
49. Hvelplund A, Galatius S, Madsen M, Rasmussen JN, Rasmussen S, Madsen JK, Sand NP, Tilsted HH, Thayssen P, Sindby E, Hojbjerg S, Abildstrom SZ. Women with acute coronary syndrome are less invasively examined and subsequently less treated than men. *Eur Heart J*. 2010;31(6):684–690.
50. Francisco J. de Abajo y Javier García del Pozo. Utilización de antiagregantes y anticoagulantes en España (1992-2006). Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.
51. Ministerio de Sanidad, Servicios sociales e igualdad. Informe anual del Sistema Nacional de Salud. Disponible en:
<http://www.msssi.gob.es/estadEstudios/estadisticas/sisInfSanSNS/tablasEstadisticas/InfAnSNS.htm>
52. José Luis Segú. Acceso a los anticoagulantes orales de acción directa en España. *Rev Esp Cardiol Supl*. 2016;16(A):55-9 - Vol. 16 Núm.Supl.A.
53. Lee S-R, Choi E-K, Han K-D, Cha M-J, Oh S, Lip GYH (2017) Temporal trends of antithrombotic therapy for stroke prevention in Korean patients with non-valvular atrial fibrillation in the era of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants: A nationwide population-based study. *PLoS ONE* 12(12): e0189495.
54. Michał Mazurek, Menno V. Huisman, Kenneth J. Rothman, Miney Paquette, Christine Teutsch, Hans-Christoph Diener, Sergio J. Dubner, Jonathan L. Halperin, Chang Sheng Ma, Kristina Zint, Amelie Elsaesser, Shihai Lu, Gregory Y. H. Lip on behalf of the GLORIA-AF Investigators. Regional Differences in Antithrombotic Treatment for Atrial Fibrillation: Insights from the GLORIA-AF Phase II Registry. *Thrombosis and Haemostasis* Vol. 117 No. 12/2017. 2376-2388.

55. Persistencia con estatinas en prevención primaria de enfermedad cardiovascular: resultados en una cohorte de trabajadores españoles. Sara Malo, Isabel Aguilar-Palacio, Cristina Feja, Enrica Menditto, María, Jesús Lallana, Elena Andrade, José Antonio Casasnovas, María José Rabanaque. *Rev Esp Cardiol.* 2018;71:26-32.
56. Low-Dose Aspirin Discontinuation and Risk of Cardiovascular Events. A Swedish Nationwide, Population-Based Cohort Study. Johan Sundström, MD, PhD. Jakob Hedberg, MD, PhD. Marcus Thuresson, PhD. Pernilla Aarskog, MSc. Kasper Munk Johannesen, MSc Jonas Oldgren, MD, PhD. *Circulation.* 2017;136:1183–1192.
57. Pfisterer M, Cox JL, Granger CB, Brener SJ, Naylor CD, Califf RM, van de Werf F, Stebbins AL, Lee KL, Topol EJ, Armstrong PW. Atenolol use and clinical outcomes after thrombolysis for acute myocardial infarction: the GUSTO-I experience. Global Utilization of Streptokinase and TPA (alteplase) for Occluded Coronary Arteries. *J Am Coll Cardiol.* 1998;32(3):634–640.
58. Chatterjee S, Chaudhuri D, Vedanthan R, Fuster V, Ibanez B, Bangalore S, Mukherjee D. Early intravenous beta-blockers in patients with acute coronary syndrome—a meta-analysis of randomized trials. *Int J Cardiol.* 2013;168(2):b915–921.
59. Ibanez B, Macaya C, Sanchez-Brunete V, Pizarro G, Fernandez-Friera L, Mateos A, Fernandez-Ortiz A, Garcia-Ruiz JM, Garcia-Alvarez A, Iniguez A, Jimenez-Borreguero J, Lopez-Romero P, Fernandez-Jimenez R, Goicolea J, Ruiz-Mateos B, Bastante T, Arias M, Iglesias-Vazquez JA, Rodriguez MD, Escalera N, Acebal C, Cabrera JA, Valenciano J, Perez de Prado A, Fernandez-Campos MJ, Casado I, Garcia-Rubira JC, Garcia-Prieto J, Sanz-Rosa D, Cuellas C, Hernandez-Antolin R, Albarran A, Fernandez-Vazquez F, de la Torre-Hernandez JM, Pocock S, Sanz G, Fuster V. Effect of early metoprolol on infarct size in ST-segment-elevation myocardial infarction patients undergoing primary percutaneous coronary intervention: the Effect of Metoprolol in Cardioprotection During an Acute Myocardial Infarction (METOCARD-CNIC) trial. *Circulation.* 2013;128(14):1495–1503.
60. Pfeffer MA, Greaves SC, Arnold JM, Glynn RJ, LaMotte FS, Lee RT, Menapace FJ, Jr, Rapaport E, Ridker PM, Rouleau JL, Solomon SD, Hennekens CH. Early versus delayed angiotensin-converting enzyme inhibition therapy in acute myocardial infarction. The healing and early afterload reducing therapy trial. *Circulation.* 1997;95(12):2643–2651.
61. Kober L, Torp-Pedersen C, Carlsen JE, Bagger H, Eliassen P, Lyngborg K, Videbaek J, Cole DS, Auclert L, Pauly NC. A clinical trial of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Trandolapril Cardiac Evaluation (TRACE) Study Group. *N Engl J Med.* 1995;333(25):1670–1676.
62. Girerd N, Collier T, Pocock S, Krum H, McMurray JJ, Swedberg K, Van Veldhuisen DJ, Vincent J, Pitt B, Zannad F. Clinical benefits of eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms when initiated shortly after hospital discharge: analysis from the EMPHASIS-HF trial. *Eur Heart J.* 2015;36(34).

63. F.J. Precioso Costa, M.J. Larré Muñoz, F.M. Navarro Ros, Y.A. Silvero, L. Garrido Sepúlveda, J.L. Llisterra Caro. Grado de control y cumplimiento terapéutico de la anticoagulación con acenocumarol en Atención Primaria. *Semergen* 2016;42:363-9.

ANEXO 1

CHA₂DS₂-VASc SCORE^{(37)*}

- C- Insuficiencia Cardíaca Congestiva: 1 punto
- H- Hipertensión Arterial: 1 punto
- A₂- Edad > o igual a 75 años: 2 puntos
- D- Diabetes Mellitus: 1 punto
- S₂- Ictus o Accidente Isquémico Transitorio previo: 2 puntos
- V- Enfermedad arterial Aórtica, Coronaria, Carotídea o periférica: 1 punto
- A- Edad entre 65-74 años: 1 punto
- Sc- Sexo femenino: 1 punto

*Para pacientes con fibrilación auricular de causa no valvular, independientemente de si la FA es paroxística o permanente, todos ellos deben recibir anticoagulación oral si el score es mayor o igual a 1 en hombres o si es mayor o igual a 2 en mujeres. No se debe tratar a los pacientes si el score es 0 o si es 1 y el punto asignado se debe al hecho de ser mujer.

ANEXO 2

CÁLCULO DEL INDICADOR DHD⁽³⁸⁾

El cálculo de las DHD se realiza de la siguiente manera:

$$\text{DHD} = \frac{\text{n}^{\circ} \text{ env} \times \text{n}^{\circ} \frac{\text{FF}}{\text{env}} \times \frac{\text{C}}{\text{FF}} \times 1000}{\text{DDD} \times \text{n}^{\circ} \text{ hab} \times 365}$$

Nº env: Número de envases dispensados en 1 año

FF/env: Número de formas farmacéuticas por envase

C/FF: Contenido en principio activo por forma farmacéutica

DDD= Dosis Diaria Definida

Nº hab: Número de habitantes de la población a estudio

ANEXO 3

FÁRMACOS SELECCIONADOS SEGÚN LA CLASIFICACIÓN ATC⁽³⁵⁾

- B01 AGENTES ANTITROMBÓTICOS
 - B01A AGENTES ANTITROMBÓTICOS
 - B01AA ANTAGONISTAS DE LA VITAMINA K
 - B01AA03 Warfarina
 - B01AA07 Acenocumarol
 - B01AB GRUPO DE HEPARINAS
 - B01AB05 Enoxaparina
 - B01AB06 Nadroparina
 - B01AB12 Bemiparina
 - B01AC INHIBIDORES DE LA AGREGACIÓN PLAQUETARIA EXCLUYENDO HEPARINAS
 - B01AC04 Clopidogrel
 - B01AC06 AAS
 - B01AC18 Triflusal
 - B01AC22 Prasugrel
 - B01AC23 Cilostazol
 - B01AC24 Ticagrelor
 - B01AC30 Combinaciones
 - B01AD ENZIMAS
 - B01AE INHIBIDORES DIRECTOS DE LA TROMBINA
 - B01AE07 Dabigatrán etexilato
 - B01AF INHIBIDORES DIRECTOS DEL FACTOR Xa
 - B01AF01 Rivaroxabán
 - B01AF02 Apixabán
 - B01AF03 Edoxabán
 - B01AX OTROS AGENTES ANTITROMBÓTICOS
 - B01AX05 Fondaparinux