



**Universidad**  
Zaragoza

Trabajo Fin de Grado

**ANÁLISIS RETROSPECTIVO DE LOS EVENTOS  
HEMORRÁGICOS TRAS EL ALTA POR UN EPISODIO DE  
INSUFICIENCIA CARDIACA EN PACIENTES ANTIAGREGADOS  
Y/O ANTICOAGULADOS**

RETROSPECTIVE ANALYSIS OF BLEEDING EVENTS AFTER DISCHARGE FOR  
AN EPISODE OF HEART FAILURE IN ANTI-AGGREGATED AND/OR ANTI-  
COAGULATED PATIENTS

Autor/es

**Andreea Rigmány**

Director/es

**Beatriz Amores Arriaga**

**Vanesa Garcés Horna**

Facultad de Medicina

Curso 2021-2022

# ÍNDICE

|            |   |           |
|------------|---|-----------|
| <b>1.</b>  | <b>ABREVIATURAS.....</b>                                      | <b>3</b>  |
| <b>2.</b>  | <b>RESUMEN .....</b>  | <b>4</b>  |
|            | INTRODUCCIÓN .....  | 4         |
|            | MATERIAL Y METODOS .....                                      | 4         |
|            | RESULTADOS .....  | 4         |
|            | CONCLUSIONES.....   | 4         |
|            | PALABRAS CLAVE .....  | 4         |
| <b>3.</b>  | <b>ABSTRACT.....</b>  | <b>5</b>  |
|            | INTRODUCTION.....   | 5         |
|            | MATERIAL AND METHODS.....                                     | 5         |
|            | RESULTS .....   | 5         |
|            | CONCLUSIONS.....  | 5         |
|            | KEY WORDS .....   | 5         |
| <b>4.</b>  | <b>INTRODUCCIÓN.....</b>                                      | <b>6</b>  |
| <b>5.</b>  | <b>JUSTIFICACIÓN .....</b>                                    | <b>12</b> |
| <b>6.</b>  | <b>HIPÓTESIS.....</b>   | <b>12</b> |
| <b>7.</b>  | <b>OBJETIVOS.....</b>   | <b>13</b> |
| <b>8.</b>  | <b>ASPECTOS ÉTICOS .....</b>                                  | <b>13</b> |
| <b>9.</b>  | <b>MATERIAL Y MÉTODOS.....</b>                                | <b>13</b> |
|            | 9.1 TIPO DE ESTUDIO.....                                      | 13        |
|            | 9.2 SELECCIÓN DE PACIENTES.....                               | 13        |
|            | 9.3 ANÁLISIS DE DATOS .....                                   | 14        |
| <b>10.</b> | <b>RESULTADOS .....</b>                                       | <b>15</b> |
|            | 10.1 CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS.....                        | 15        |
|            | 10.1.1 <i>En el ingreso</i> .....                             | 15        |
|            | 10.2 ANTECEDENTES Y COMORBILIDADES .....                      | 16        |
|            | 10.2.1 <i>Riesgo embólico</i> .....                           | 18        |
|            | 10.3 DATOS ANALITICOS .....                                   | 20        |
|            | 10.4 TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE .....                         | 21        |
|            | 10.4.1 <i>Tratamiento al alta</i> .....                       | 21        |
|            | 10.4.2 <i>Tratamiento en la actualidad (abril 2022)</i> ..... | 23        |
|            | 10.5 SANGRADO .....   | 24        |
|            | 10.5.1 <i>Sangrado mayor</i> .....                            | 25        |
|            | 10.5.2 <i>Sangrado menor</i> .....                            | 26        |
|            | 10.6 ICTUS .....  | 27        |
| <b>11.</b> | <b>DISCUSIÓN.....</b>   | <b>28</b> |
| <b>12.</b> | <b>CONCLUSIONES .....</b>                                     | <b>31</b> |
| <b>13.</b> | <b>LIMITACIONES DEL ESTUDIO.....</b>                          | <b>31</b> |
| <b>14.</b> | <b>BIBLIOGRAFÍA.....</b>                                      | <b>32</b> |

# 1. Abreviaturas

ACOD: anticoagulantes orales de acción directa

ACV: accidente cerebrovascular

AVK: antagonistas de la vitamina K

FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo

FA: Fibrilación auricular

HDA: hemorragia digestiva alta

HDB: hemorragia digestiva baja

HIC: hemorragia intracraneal

HTA: hipertensión arterial

IC: Insuficiencia cardíaca

TTPA: tiempo de tromboplastina parcial activada

## 2. Resumen

**INTRODUCCIÓN** La insuficiencia cardiaca (IC) es un síndrome clínico que aumenta con la edad siendo por ello el principal motivo de ingreso hospitalario en mayores de 65 años. La fibrilación auricular es la arritmia más frecuentemente asociada a la IC por lo que es muy frecuente que ambos trastornos coexistan dando lugar a una situación de mayor riesgo tromboembólico. Para evaluar el riesgo embólico en los pacientes con FA se usa la escala CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc, indicándose la anticoagulación en aquellos pacientes con una puntuación  $\geq 2$ . Para la anticoagulación crónica se usan frecuentemente los antagonistas de la vitamina K (AVK), aunque sus múltiples limitaciones han promovido el desarrollo de nuevos fármacos, los nuevos anticoagulantes de acción directa (ACODs).

**MATERIAL Y METODOS** Se han estudiado de forma retrospectiva 174 pacientes, que fueron ingresados con diagnóstico de insuficiencia cardiaca aguda en el servicio de Medicina Interna del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa desde febrero de 2013 hasta junio de 2018. Se han analizado datos demográficos, analíticos, antecedentes médicos, características clínicas, analíticas y terapéuticas, así como los eventos hemorrágicos en función del tratamiento buscando diferencias significativas entre ambos grupos de anticoagulantes. Test estadísticos utilizados: normalidad (Kolmogorov Smirnov) comparación de medias (t Student si siguen normalidad, U de Mann Whitney si no la siguen), de porcentajes (Chi-cuadrado).

**RESULTADOS** Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la clase funcional de la NYHA y en algunas determinaciones analíticas y en el antecedente de enfermedad renal crónica. En 2012 se comenzaron a prescribir los ACODs, con un aumento del 12% en la prescripción en los 10 años de seguimiento. Se evidenciaron tasas similares de sangrados mayores y menores sin significación estadística.

**CONCLUSIONES** Con las limitaciones y condiciones de la población del estudio en términos generales el anticoagulante que menor riesgo de sangrado presentó fue el Acenocumarol.

**PALABRAS CLAVE** Insuficiencia cardiaca, sangrado mayor, sangrado menor, antagonistas de la vitamina K, nuevos anticoagulantes orales.

### 3. Abstract

**INTRODUCTION** Heart failure (HF) is a clinical syndrome that increases with age and is therefore the main reason for hospital admission in patients over 65 years of age. Atrial fibrillation is the arrhythmia most frequently associated with HF, so it is very common for both disorders to coexist, giving rise to a situation of increased thromboembolic risk. The CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc scale is used to assess embolic risk in patients with AF, and anticoagulation is indicated in those patients with a score of 2 or higher. Vitamin K antagonists (VKA) are frequently used for chronic anticoagulation, although their multiple limitations have led to the development of new drugs, the new direct-acting anticoagulants (ACODs).

**MATERIAL AND METHODS** We retrospectively studied 174 patients who were admitted with a diagnosis of acute heart failure in the Internal Medicine Department of the Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa from February 2013 to June 2018. We analyzed demographic, analytical data, medical history, clinical, analytical and therapeutic characteristics, as well as bleeding events as a function of treatment looking for significant differences between both groups of anticoagulants.

**RESULTS** Statistically significant differences were found in NYHA functional class and in some analytical determinations and in the history of chronic kidney disease. Prescription of NOACs began in 2012, with a 12% increase in prescription over the 10 years of follow-up. Similar rates of major and minor bleeding were observed, without statistical significance. Statistical test used: normality (Kolmogorov Smirnov), comparison of means (Student's t if it follows normality, Mann Whitney U if it does not), of percentages (Chi-square).

**CONCLUSIONS** With our population characteristics in general terms, the anticoagulant with the lowest risk of bleeding was Acenocoumarol.

**KEY WORDS** Heart failure, major bleeding, minor bleeding, vitamin K antagonists, new oral anticoagulants.

## 4. Introducción

La **Insuficiencia Cardíaca (IC)**, según las nuevas guías de la Sociedad Europea de Cardiología<sup>1</sup>, podemos definirla como “un síndrome clínico con síntomas y/o signos causados por una anomalía cardíaca estructural y/o funcional y corroborados por niveles elevados de péptidos natriuréticos y/o evidencia objetiva de congestión pulmonar o sistémica”. Podemos clasificar la insuficiencia cardíaca en función de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) en tres tipos (Tabla 1). Otra manera de clasificar la insuficiencia cardíaca es en función de los síntomas que presentan los pacientes al realizar actividad física, mediante la escala Clasificación funcional de la New York Heart Association (NYHA) (Tabla 2)<sup>2</sup>. Para aumentar la objetividad de la clasificación NYHA, se agregaron 4 nuevas clasificaciones (A, B, C y D) a la clasificación anterior en función de la presencia o ausencia de evidencia de enfermedad cardiovascular (Tabla 3). La evaluación de la estructura y función cardíaca se realizaba con pruebas específicas (ECG, radiografía, ecocardiografía, prueba de esfuerzo y cateterismo cardíaco). Teniendo en cuenta que los síntomas causados por enfermedades del corazón no siempre se correlacionan con su gravedad, los dos grupos de categorías se utilizarán en cualquier combinación dependiendo de la condición del paciente. Así, por ejemplo, un paciente con estenosis aórtica severa puede tener síntomas leves o nulos (estado funcional I, evaluación objetiva D). La objetividad de esta nueva clasificación está limitada por el hecho de que, en última instancia, también se basa en el juicio personal, ya que no existe una definición precisa de enfermedad "leve", "moderadamente grave" y "grave"<sup>3</sup>.

Los criterios clínicos de Framingham (Tabla 4), son los de uso más extendido y aceptado para establecer el diagnóstico de IC, donde se requiere la presencia de 2 criterios mayores o 1 criterio mayor y 2 menores<sup>4</sup>. Los criterios menores serán aceptados siempre y cuando no puedan ser atribuidos a otra condición médica que no sea la IC. Esta patología aumenta con la edad y tiene una prevalencia de entre 8-16,1% en mayores de 65 años, siendo por ello el principal motivo de ingreso hospitalario en dicha población<sup>5</sup>.

**Tabla 1. Tipo de IC en función de la FEVI**

|      | IC-FEVIr | IC-FEVIlr | IC-FEVIc |
|------|----------|-----------|----------|
| FEVI | ≤ 40%    | 41-49 %   | ≥ 50%    |

Tabla1. FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IC: insuficiencia cardíaca; IC-FEVIc: insuficiencia cardíaca con fracción de eyección conservada; IC-FEVIlr: insuficiencia cardíaca con fracción de eyección levemente reducida; IC-FEVIr: insuficiencia cardíaca con fracción de eyección de reducida.

**Tabla 2. Clasificación funcional de la New York Heart Association**

|                |   |
|----------------|---|
| <b>Clase I</b> | No limitación de la actividad física. La actividad ordinaria no ocasiona excesiva fatiga, palpitaciones, disnea o dolor anginoso. |
|----------------|---|

|                  |  |
|------------------|--|
| <b>Clase II</b>  | Ligera limitación de la actividad física. Confortables en reposo. La actividad ordinaria ocasiona fatiga, palpitaciones, disnea o dolor anginoso.  |
| <b>Clase III</b> | Marcada limitación de la actividad física. Confortables en reposo. Una actividad física menor que la ordinaria ocasiona fatiga, palpitaciones, disnea o dolor anginoso.  |
| <b>Clase IV</b>  | Incapacidad para llevar a cabo cualquier actividad física sin discomfort. Los síntomas de insuficiencia cardíaca o de síndrome anginoso pueden estar presentes incluso en reposo. Si se realiza cualquier actividad física, el discomfort aumenta. |

**Tabla 3. Valoración objetiva de la New York Heart Association**

|                |  |
|----------------|--|
| <b>Clase A</b> | No evidencia objetiva de enfermedad cardiovascular                   |
| <b>Clase B</b> | Evidencia objetiva de mínima enfermedad cardiovascular               |
| <b>Clase C</b> | Evidencia objetiva de moderadamente severa enfermedad cardiovascular |
| <b>Clase D</b> | Evidencia objetiva de severa enfermedad cardiovascular               |

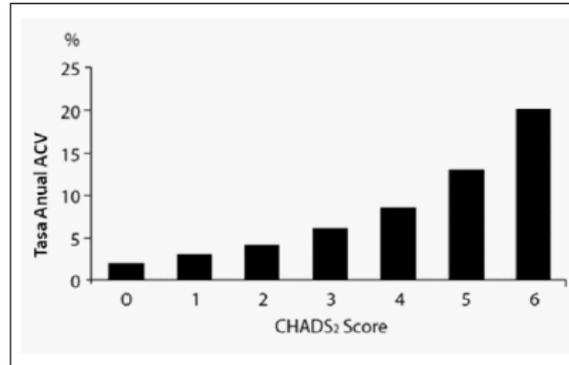
**Tabla 4. Criterios clínicos de Framingham**

| <b>Criterios mayores</b>   | <b>Criterios menores</b>   |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>- Disnea paroxística nocturna u ortopnea</li> <li>- Distensión venosa yugular</li> <li>- Crepitantes</li> <li>- Cardiomegalia</li> <li>- Edema agudo de pulmón</li> <li>- Galope por S3</li> <li>- Reflujo hepatoyugular</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Edema en MMII</li> <li>- Tos nocturna</li> <li>- Disnea de esfuerzo</li> <li>- Hepatomegalia</li> <li>- Derrame pleural</li> <li>- Taquicardia (&gt;120 lpm)</li> </ul> |

La **fibrilación auricular (FA)** es considerada la arritmia cardíaca más común en los países occidentales, asociándose con una alta mortalidad y morbilidad. Es la principal causa de eventos tromboembólicos, y su aparición también está asociada con la presentación de insuficiencia cardíaca y deterioro cognitivo, además de disminución de calidad de vida. El evento embólico más común es el accidente cerebrovascular (ACV), relacionado con la discapacidad y alta dependencia, lo que significa un aumento significativo en el coste económico y en el uso del sistema de salud. La identificación de estos pacientes es importante porque el uso de anticoagulantes para prevenir ACVs ha demostrado ser una medida efectiva en pacientes de alto riesgo. Los estudios de prevalencia poblacional de FA, con criterios homogéneos, aportan información valiosa para una adecuada planificación de las estrategias de prevención y tratamiento de esta patología<sup>6</sup>. Al igual que la IC, aumenta su prevalencia con la edad y ambas presentan factores de riesgo comunes, como la hipertensión, diabetes o enfermedad arterial coronaria, lo cual predispone a que ambos trastornos coexistan. La severidad de la IC es directamente proporcional a la prevalencia de FA, llegando a afectar al 50% de los pacientes con clase funcional NYHA IV. Además de coexistir, estos trastornos, son dañinos entre sí, llegando a crear un círculo vicioso en el que la IC predispone la entrada del paciente en FA y ésta exacerba los síntomas de IC<sup>7,8</sup>. El *Score* de riesgo de eventos isquémicos más utilizado es CHADS<sub>2</sub> (acrónimo: *Congestive heart failure, Hypertension, Age,*

*Diabetes Mellitus and Stroke*). Es muy útil para establecer un riesgo de embolia y en cuanto a ello poder seleccionar una terapia antitrombótica apropiada<sup>9</sup>.

**Fig. 1.** Riesgo anual de ACV según Índice CHADS<sub>2</sub> en pacientes con FA no anticoagulados<sup>10</sup>



Así, pues, la clasificación más simple es CHADS<sub>2</sub> donde la valoración de riesgo se ha desarrollado a partir de criterios de FA según un sistema de puntuación, como vemos en la tabla 5<sup>11</sup>.

| Puntuación | Factores de riesgo                |
|------------|-----------------------------------|
| 1          | Insuficiencia cardiaca congestiva |
| 1          | Hipertensión                      |
| 1          | Edad > 75 años                    |
| 1          | Diabetes Mellitus                 |
| 2          | Episodio anterior de ACV          |

Además del riesgo de embolia, en estos pacientes es importante estimar el riesgo de sangrado, para lo cual utilizamos instrumentos como el *Score* de Riesgo de Sangrado de HAS BLED, donde 1 punto representa un riesgo de 1,02%/año, 2 puntos 1,88%/año y 3 puntos 3,74%/año. (tabla 6)<sup>12</sup>

|   | VARIABLE                            | PUNTUACIÓN |
|---|-------------------------------------|------------|
| H | Hipertensión arterial               | 1          |
| A | Alteración función renal o hepática | 1-2        |
| S | ACV                                 | 1          |
| B | Historia de sangrado                | 1          |
| L | INR lábil                           | 1          |
| E | Edad > 65 años                      | 1          |
| D | Drogas/Alcohol                      | 1-2        |

Como la clasificación CHADS<sub>2</sub> no incluye factores de riesgo de ACV, debemos incorporar factores de riesgo mayores y factores de riesgo no mayores clínicamente relevantes (tabla 7), para así poder elaborar una evaluación integral del riesgo de ACV<sup>11</sup>.

| Tabla 7. Factores de riesgo de ACV y tromboembolias en FA |   |
|---|---|
| Factores de riesgo mayores                                | Factores de riesgo no mayores clínicamente relevantes   |
| ACV o accidente isquémico transitorio anterior            | Insuficiencia cardiaca o disfunción sistólica ventricular izquierda moderada-grave (FEVI < 40%) |
| Tromboembolia   | Hipertensión  |
| Edad > 75 años  | Diabetes Mellitus   |
|   | Sexo femenino   |
|   | Edad 65-74 años   |
|   | Enfermedad vascular   |

Así que, con todo ello, podemos encontrar el *score* CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc donde se agrupan los diferentes factores de riesgo con una puntuación determinada y así poder emitir una valoración ajustada para los ACV (tabla 8). Con este nuevo esquema de puntuación conseguimos diferenciar mejor a los pacientes con ACV de riesgo bajo-moderado de los de moderado-grave<sup>11</sup>.

| Tabla 8. Puntuación CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc |   |
|--|---|
| Puntuación   | Factores de riesgo  |
| 1  | Insuficiencia cardiaca o disfunción sistólica ventricular izquierda |
| 1  | Hipertensión  |
| 2  | Edad > 75 años  |
| 1  | Diabetes Mellitus   |
| 2  | ACV, AIT o tromboembolia  |
| 1  | Enfermedad vascular   |
| 1  | Edad 65-74 años   |
| 1  | Sexo femenino   |

La **anticoagulación oral (ACO)** es un tratamiento esencial en pacientes con FA que cumplan criterios de la escala CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, antecedente de ACV o enfermedad cardioembólica. Los ACO actúan como antagonistas de la vitamina K, de modo que inhiben el sistema enzimático que está encargado de convertirla a la forma activa, actuando, así, como cofactor en la gamma-carboxilación de los residuos terminales del ácido glutámico de factores II, VII, IX y X, y además de las proteínas C y S; la ausencia de estos residuos hace que los factores se encuentren inactivos, por su incapacidad de ligar el calcio<sup>13</sup>.

Fue en 2008 cuando se aprobaron y empezaron a comercializar los primero anticoagulantes orales de acción directa (ACODs), hasta entonces la principal opción terapéutica eran los antagonistas de la vitamina K (AVK).<sup>14</sup>

Sobre los fármacos antagonistas de la vitamina K (AVK), podemos destacar acenocumarol (Sintrom<sup>®</sup>) y warfarina (Aldocumar<sup>®</sup>). Son fármacos derivados de la 4-hidroxicumarina, diferenciándose en la semivida, donde la de la warfarina es más larga que la del acenocumarol (29-45 horas vs 0,5-9 horas). En general, la warfarina es considerada un fármaco más estable, que precisa menos controles, sobre todo en tratamientos de larga duración. Para poder monitorizar

el tratamiento con AVK se realiza a través de la ratio internacional normalizada (INR), estandarizando el tiempo de protrombina a través del índice de sensibilidad internacional (ISI) de la tromboplastina, usada como reactivo para realizar el tiempo de protrombina, del paciente y de un plasma control. Los rangos terapéuticos pueden ser modificables de forma individual y a criterio médico, sobre todo teniendo en cuenta un uso terapéutico efectivo y seguro que tenga una intensidad de anticoagulación adecuada y que mantenga la mayor parte del tiempo una INR dentro del margen terapéutico 2-3, con excepción de las prótesis valvulares mecánicas en el cual es de 2,5-3,5<sup>15</sup>.

Debemos de tener en cuenta que existen contraindicaciones absolutas y relativas (tabla 9) para la anticoagulación estando relacionadas con el riesgo hemorrágico, siendo preciso objetivar el diagnóstico de certeza por el cual se inicia la anticoagulación<sup>15</sup>.

| <b>Tabla 9. Contraindicaciones para la anticoagulación</b> |                                       |
|--|---------------------------------------|
| <b>Absolutas</b>   | <b>Relativas</b>                      |
| Diátesis hemorrágica grave                                 | Retinopatía hemorrágica               |
| Procesos hemorrágicos activos                              | Úlcus gastroduodenal activo           |
| Hipertensión arterial grave no controlada                  | Mala absorción intestinal             |
| Hemorragia intracraneal reciente                           | Alcoholismo activo                    |
| Aneurisma intracerebral                                    | Imposibilidad de tratamiento correcto |
| Gestación (primer y tercer trimestre)                      | Epilepsia                             |
|  | Pericarditis con derrame              |

El efecto en los AVK comienza a aparecer a partir de 2-3 días, dependiendo de la dosis administrada, pudiendo ser que sea una dosis infraterapéutica y no modifique la INR. Las dosis oscilan entre 2-4 mg/día de acenocumarol o 5-10 mg/día de warfarina. El primer control de INR se realiza al tercer o cuarto día, tras el inicio del tratamiento, y así los controles se irán prolongando en el tiempo, siempre y cuando, el resultado de INR se encuentre entre el margen terapéutico, modificando la dosis según el resultado del mismo<sup>15</sup>.

En los últimos años, se han encontrado fármacos con efecto anticoagulante que puedan sustituir a los AVK. Su administración es oral con un inicio de actividad precoz y una diana específica y directa, son los denominados nuevos anticoagulantes orales o anticoagulantes de acción directa (ACODs)<sup>16</sup>.

Entre ellos podemos encontrar diferentes tipos, diferenciándose principalmente por su mecanismo de acción.

- **Inhibidores de la trombina (factor IIa)**

- Dabigatrán

Se administra Dabigatrán etexilato, el cual por las esterases del intestino se metaboliza pasando a su forma activa; la cual se une a la trombina de forma selectiva, reversible y competitiva. De esta manera disminuye la producción de fibrina lo que reduce la retroalimentación positiva del flujo de coagulación, inhibe la activación plaquetaria mediada por la trombina y finalmente disminuye la inhibición de la fibrinólisis. Tiene una absorción rápida y con un pico de concentración a las 2h, su vida media oscila entre 12 y 14 horas. No presenta apenas interacciones farmacológicas porque no se metaboliza por las enzimas de citocromo P450, pero al ser sustrato de la glucoproteína P sí que hay ciertos fármacos que la inhiben y pueden aumentar su concentración, como el Verapamilo, la amiodarona o la quinidina.

- **Inhibidores de factor Xa**

Estos fármacos actúan en una etapa previa en la cascada de coagulación, inhibiendo al factor Xa, parte del complejo protrombinasa (FXa-FV) y al factor Xa asociado a trombina. Como hablábamos en los ACODs inhibidores de trombina, no necesitan monitorización de niveles de anticoagulación y se administran a dosis fija. El inconveniente es que carecen de antídoto específico. Los cuatro ACODs con desarrollo clínico más avanzado son Rivaroxabán, Apixabán, Endoxabán y Betrixabán. Su inicio de acción es rápido como pueden serlo las heparinas subcutáneas. Existen otros fármacos pero no tienen estudios de fase III finalizados, como es el Darexabán y el Betrixabán (inhibidores del factor Xa y de la trombina).

- Rivaroxabán

Es un inhibidor potente y selectivo del factor Xa. Se une al sitio activo del factor Xa y lo inhibe de forma reversible y competitiva. Inhibe los factores libres Xa y Xa unidos en el complejo de protrombinasa. Absorción oral, biodisponibilidad superior al 80%. Los alimentos no interfieren en su absorción. El pico plasmático se alcanza a las 3 horas y la vida media es de 5 a 9 horas en los jóvenes y de 11 a 13 horas en los ancianos. Un tercio se excreta por los riñones sin metabolismo, y el resto se excreta en los riñones y las heces de forma inactiva. Al igual que otros inhibidores directos del factor Xa, rivaroxabán prolonga el tiempo de protrombina y reduce el tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPA). La mejor prueba para controlar su concentración en plasma es la dosis de unidades inhibitoras del factor Xa (anti-Xa). No existe antídoto, pero consta evidencia preclínica de que la administración de concentrado de factor complejo de protrombina

puede ser útil para corregir cambios biológicos en la hemostasia. Sin embargo, esto puede no reflejar su eficacia para el sangrado inducido por rivaroxabán.

- Apixabán

Inhibidor reversible, directo y altamente selectivo del factor Xa, inhibiendo indirectamente la agregación plaquetaria inducida por la trombina. Previene la formación de trombina y formación de trombos. Es absorbido rápidamente por vía oral. Un 87% se une a proteínas plasmáticas, un 27% es excretado por vía renal y tiene una semivida de 12 horas. La exposición a apixaban puede verse duplicada por la interacción con fármacos como pueden ser los inhibidores potentes del CYP3A4 y de la P-gp o inhibidores de la proteasa del VIH (ritonavir). La exposición puede ser reducida en un 50% por los inductores potentes del CYP3A4 y de la P-gp<sup>17</sup>.

- Edoxabán

Inhibidor directo, selectivo, reversible y competitivo del factor Xa. Produce una reducción, dependiente de la dosis, la generación de trombina y formación del trombo. En un 55% se une a las proteínas plasmáticas y tiene un volumen de distribución de 1,51l/kg. Se elimina en la orina sin sufrir una biotransformación en la orina en un 50%. El otro 50% es eliminado por vía biliar/fecal. Tiene una semivida de 10-14 horas. Los fármacos inductores/inhibidores de CYP3A4/5 apenas interaccionan con el Edoxabán, ya que solo un pequeño porcentaje del fármaco (<10%) sufre procesos de hidrólisis, oxidación y conjugación en el hígado<sup>18</sup>.

## 5. Justificación

En este estudio se pretenden comparar el riesgo de sangrado, ictus y eventos hemorrágicos mayores en pacientes con IC y FA que estén anticoagulados y/o antiagregados.

## 6. Hipótesis

Existe un aumento de los eventos hemorrágicos en pacientes anticoagulados y/o antiagregados con insuficiencia cardiaca, que dicho aumento sea inferior en aquellos anticoagulados con ACODs respecto a la Warfarina/Acenocumarol.

## 7. Objetivos

Analizar los eventos hemorrágicos tras el alta por un episodio de insuficiencia cardiaca en pacientes antiagregados y/o anticoagulados.

Comparar el tipo de hemorragia que presentaron los pacientes según el tratamiento anticoagulante pautado

## 8. Aspectos éticos

Se trata de un estudio que ha sido autorizado por parte de la Dirección Médica del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa y por el comité de ética e investigación de la comunidad autónoma (CEICA).

Durante la elaboración del siguiente estudio los datos se van a obtener mediante la consulta de la base de datos gestionada por el **Grupo de investigación GII43: Grupo de Investigación en Insuficiencia Cardiaca**. Esta base será facilitada por las tutoras del TFG. Para verificar la corrección de los datos introducidos en esta base de datos cada paciente recibió un número consecutivo en orden de introducción. La estudiante no va a tener acceso a datos personales de los pacientes, tan solo a la base de datos pseudonimizada y bajo supervisión de las tutoras.

Las personas que han sido atendidas en el HCULB, en la consulta de Insuficiencia Cardiaca, y cuyos datos han sido empleados por motivo asistencial eran conocedoras de que dichos datos pueden ser manejados con un fin distinto al asistencial (investigación).

## 9. Material y métodos

### 9.1 TIPO DE ESTUDIO

El estudio clínico es observacional, analítico, retrospectivo y unicéntrico en el que se incluye una muestra de 174 pacientes seguidos en consulta de insuficiencia cardiaca en HCULB desde febrero 2013 hasta abril 2022.

### 9.2 SELECCIÓN DE PACIENTES

Se seleccionaron de la base de datos gestionada por el Grupo de investigación GII43: Grupo de Investigación en Insuficiencia Cardiaca a los pacientes anticoagulados y/o antiagregados.

Los eventos hemorrágicos van a ser divididos en mayores y menores, refiriéndose los primeros a hemorragias intracraneales y digestivas, tanto altas como bajas, mientras que los segundos a epistaxis, hemoptisis, hematoquecia o hematuria entre otros.

### 9.3 ANÁLISIS DE DATOS

El análisis estadístico se efectuó mediante el paquete estadístico SPSS 25.0.

Se han realizado estudios descriptivos de frecuencia para conocer las características de la muestra. Los datos se muestran como porcentaje, mediante gráficos circulares y diagramas de barras.

Primero, mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov, se determina cuáles de las variables cuantitativas siguen una distribución normal.

La comparación entre variables cuantitativas se realiza con la prueba de Chi cuadrado ( $\chi^2$ ) y si existe asociación el grado se calcula con la prueba estadística V de Cramer. La comparación de medias con variables de distribución normal utilizamos t Student y U de Mann Whitney para las que no siguen una distribución normal.

El coeficiente de correlación de Pearson fue utilizado al relacionar dos variables cuantitativas. En todos los contrastes de hipótesis, los valores de  $p < 0.05$  se consideraron como estadísticamente significativos.

Las variables cuantitativas se describieron como valores medios ( $\pm$  desviación estándar) con su correspondiente mediana, mientras que las variables cualitativas se mostraron como distribución de frecuencias o mediante sus respectivos porcentajes acompañándolas de gráficos circulares, de barras o histogramas.

En cuanto a la discusión y análisis de los resultados, se ha llevado a cabo la búsqueda de otros estudios de investigación en PubMed y Cochrane, sistemas de libre acceso a una colección de bases de datos sobre ensayos clínicos y resúmenes de artículos de investigación biomédica.

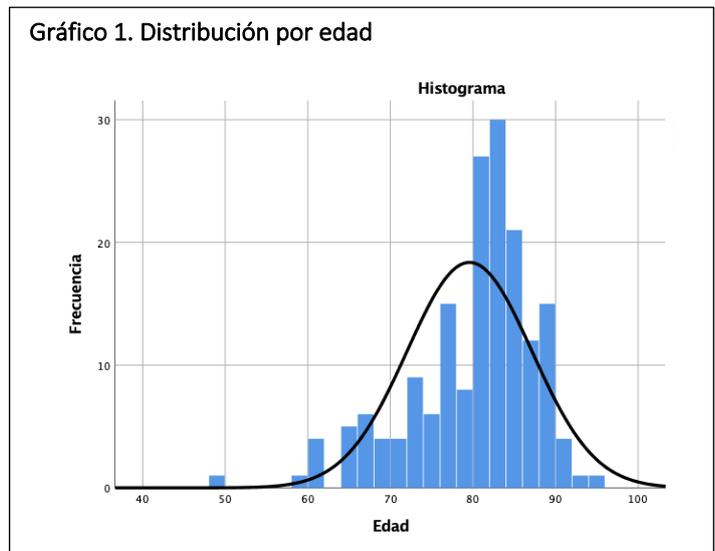
El estudio ha sido aprobado por el comité de ética local (CEICA)(ANEXO)

## 10. Resultados

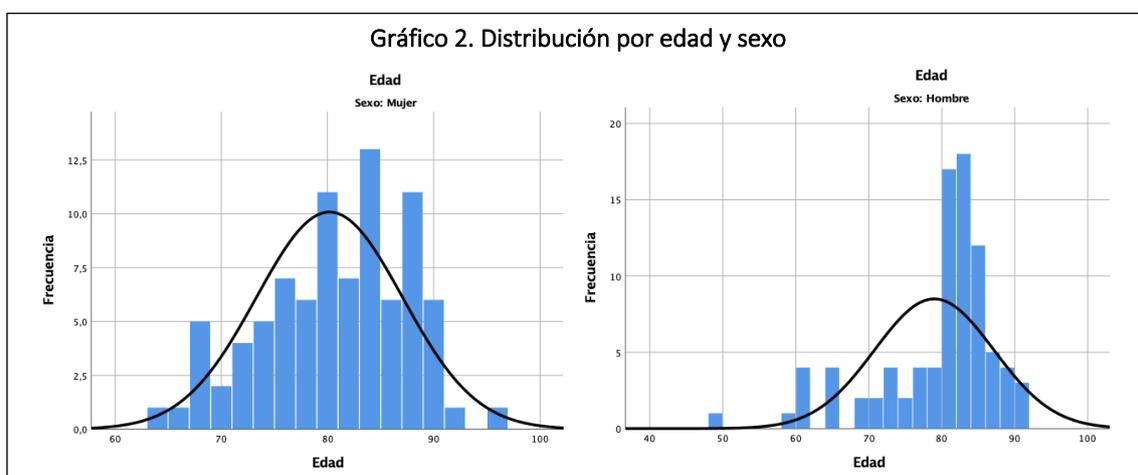
### 10.1 CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS

#### 10.1.1 En el ingreso

Se incluyeron datos de 174 pacientes, constatándose una **población** muy envejecida, con una **edad media de  $79,57 \pm 7,55$** . El 93,7% de los pacientes tenían más de 65 años y un 54% más de 80 años. Sin embargo, el intervalo de edad resultó ser amplio, de 49 a 95 años (**Gráfico 1**).



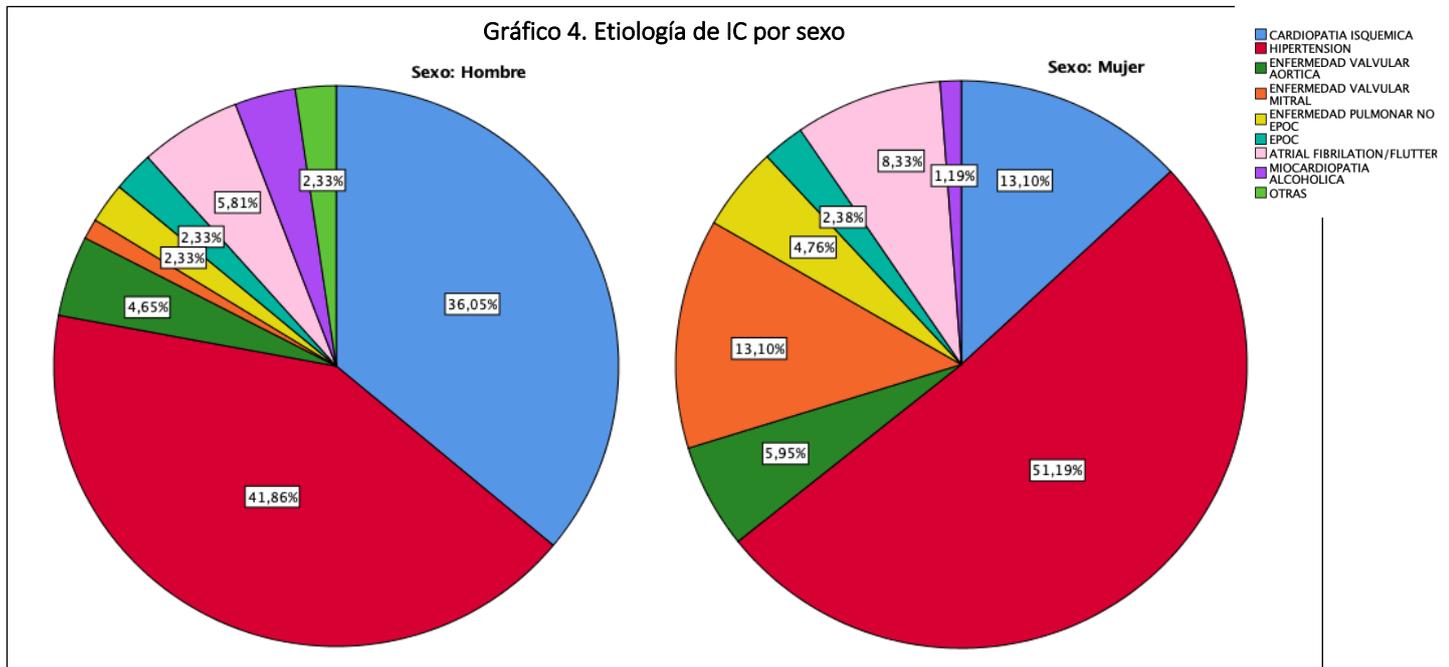
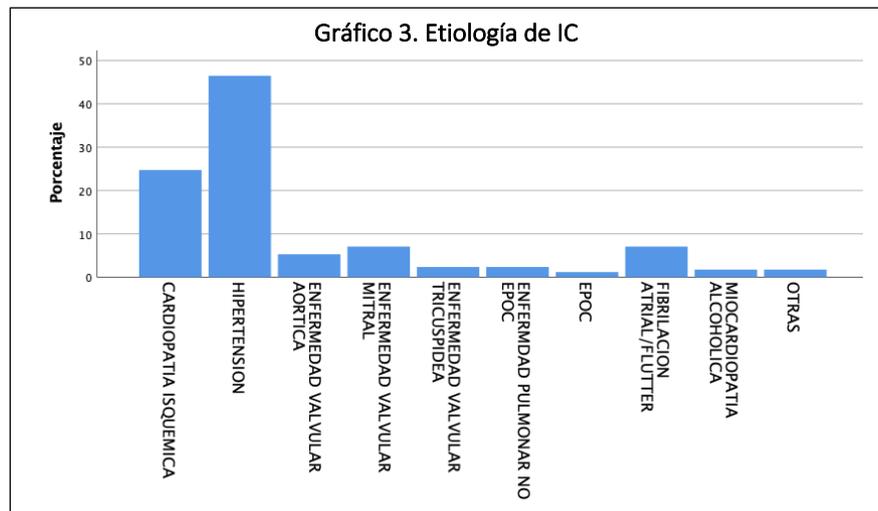
Tanto el grupo de las mujeres como el de hombres representaban el 50% de la muestra, con 87 sujetos cada grupo. La media de edad en las **mujeres** fue de  **$80,18 \pm 6,88$  años** y una mediana de 81, mientras que en los **hombres** la media de edad fue de  **$78,97 \pm 8,16$  años** y una mediana de 81 años también (**Gráfico 2**). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,289$ ).



La media de días de ingreso hospitalario fueron  $10,64 \pm 8,05$  en mujeres, siendo el mínimo 2 días y el máximo 43. En los hombres la estancia media fue de  $10,99 \pm 10,38$  con un mínimo de 2 días y un máximo de 84. Sin embargo, la mediana en ambos grupos fue de 8 días. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a los días de estancia hospitalaria analizadas con las variables sexo ( $p=0,886$ ) y tratamiento con acenocumarol o ACOD ( $p=0,826$ ).

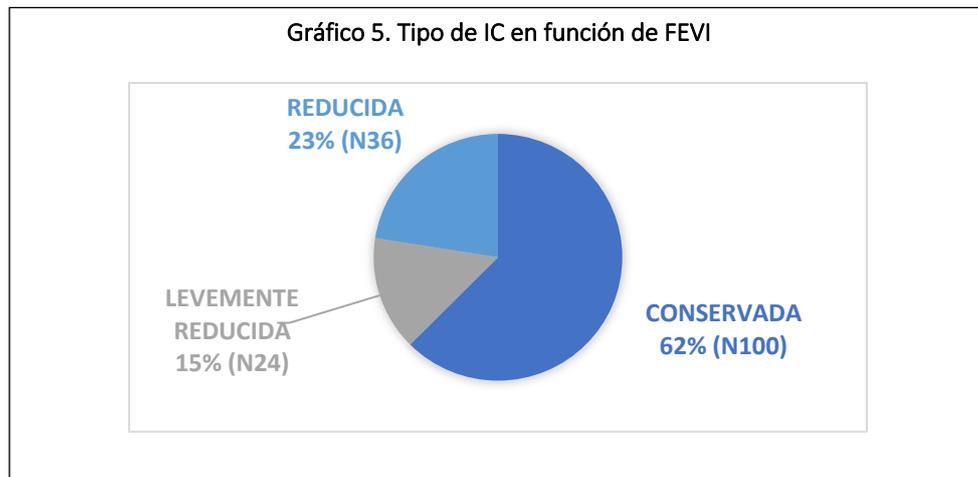
## 10.2 ANTECEDENTES Y COMORBILIDADES

En los gráficos 3 y 4 se analiza el origen de la insuficiencia cardiaca en porcentaje, donde vemos que la etiología que predomina es la hipertensión (46,5%) seguida de la cardiopatía isquémica (24,7%). Si estos datos los analizamos en función del género, vemos que en las mujeres predomina mucho más la insuficiencia de origen hipertensivo (51,19%) mientras que en los hombres son similares la hipertensión (41,86%) y la cardiopatía isquémica (36,05%). Se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas en la variable sexo ( $p=0,001$ ) y un grado de asociación moderado (0,41).



En cuanto al tipo de IC en función de la FEVI la podemos calcular en 160 de los pacientes de nuestra muestra. En el Gráfico 5 analizamos su prevalencia, evidenciándose el predominio de la IC con FEVI conservada; dentro de ésta predominan las mujeres y los pacientes anticoagulados

con Acenocumarol. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en relación con el sexo ( $p=0.0001$ ), con un grado de asociación moderado (0,348) (Tabla 10).



**Tabla 10. Distribución del tipo de IC-FEVI por sexo y grupo de tratamiento anticoagulante**

|                       |              | IC-FEVIc    | IC-FEVIlr     | IC-FEVIr      | Valor p | V de Cramer |
|-----------------------|--------------|-------------|---------------|---------------|---------|-------------|
| <b>SEXO</b>           | Hombres      | 37%<br>(37) | 62,5%<br>(15) | 77,8%<br>(28) | 0,0001  | 0,348       |
|                       | Mujeres      | 63%<br>(63) | 37,5%<br>(9)  | 22,2%<br>(8)  |         |             |
| <b>ANTICOAGULANTE</b> | Acenocumarol | 85%<br>(85) | 91,7%<br>(22) | 91,7%<br>(33) | 0,467   |             |
|                       | ACOD         | 15%<br>(15) | 8,3% (2)      | 8,3% (3)      |         |             |

En la **tabla 11** vemos los **antecedentes** en porcentaje de nuestra muestra, donde encontramos algunos de ellos muy prevalentes, como la fibrilación auricular e hipertensión arterial presentes hasta en el 90,2 y 89,7% de los pacientes respectivamente. Ambos antecedentes resultaron ser los únicos mayoritarios en el sexo femenino, sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas.

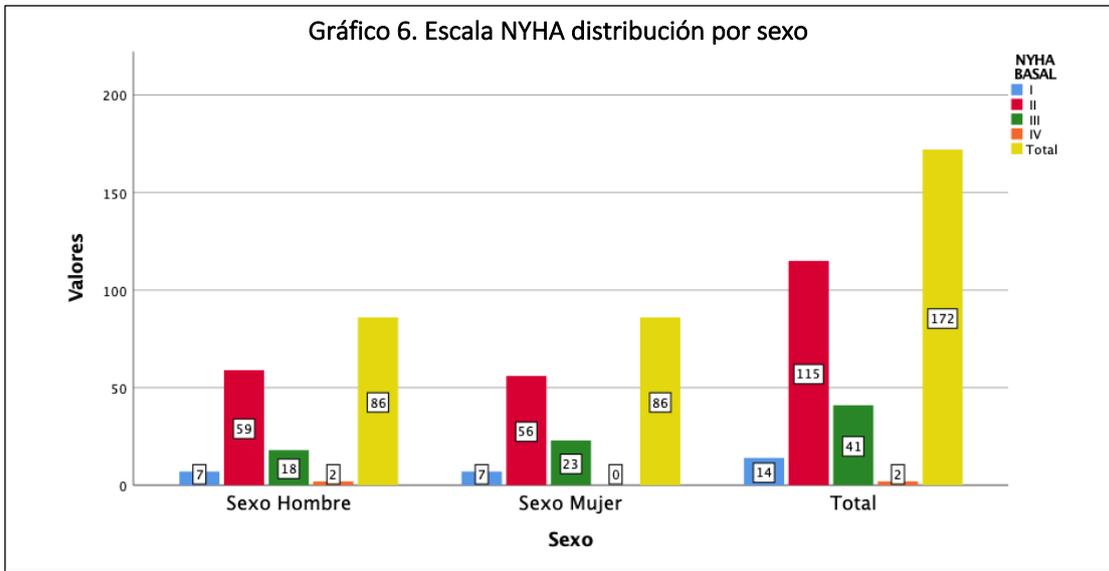
Si embargo, se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la insuficiencia cardíaca isquémica, dislipemia, EPOC y enfermedad renal crónica, resultando ser más frecuentes en el sexo masculino. En todas estas variables estudiadas el grado de asociación fue débil ( $<0,3$ ).

Para la insuficiencia cardíaca congestiva no se han calculado estadísticos porque es una constante, es decir, el 100% de los sujetos la presentan.

Tabla 11. Antecedentes

|                                   | TOTAL      | HOMBRES   | MUJERES   | Valor p | V de Cramer |
|-----------------------------------|------------|-----------|-----------|---------|-------------|
| INSUFICIENCIA CARDIACA CRONICA    | 69% (120)  | 73,6%(64) | 64,4%(56) | 0,19    |             |
| INSUFICIENCIA CARDIACA ISQUEMICA  | 31,6%(55)  | 42,5%(37) | 20,7%(18) | 0,002   | 0,235       |
| INSUFICIENCIA CARDIACA CONGESTIVA | 100%(174)  | 50%(87)   | 50%(87)   |         |             |
| DISLIPEMIA                        | 49,4%(86)  | 57,5%(50) | 41,4%(36) | 0,034   | 0.161       |
| EPOC                              | 16,7%(29)  | 27,6%(24) | 5,7%(5)   | 0,0001  | 0,293       |
| ENFERMEDAD RENAL CRONICA          | 28,3%(49)  | 36,8%(32) | 19,8%(17) | 0,013   | 0,189       |
| MARCAPASOS                        | 12,1%(21)  | 14,9%(13) | 9,2%(8)   | 0,245   |             |
| FA                                | 90,2%(157) | 89,7%(78) | 90,8%(79) | 0,798   |             |
| DM                                | 43,1%(75)  | 47,1%(41) | 39,1%(34) | 0,284   |             |
| HTA                               | 89,7%(156) | 87,4%(76) | 92%(80)   | 0,319   |             |

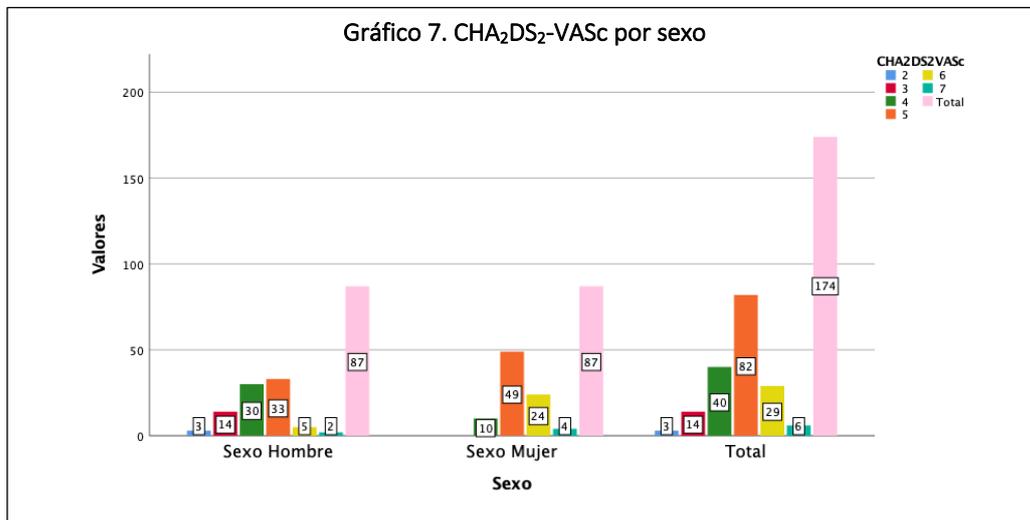
En el **Gráfico 6** podemos analizar la distribución de los pacientes por sexo en función de la puntuación que tienen en la **escala NYHA**. Tanto en hombres como en mujeres predomina una escala NYHA de 2 puntos, constituyendo el 66,86 % de la población. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos sexos ( $p=0,724$ ).



### 10.2.1 Riesgo embólico

En el **grafico 7** vemos la distribución por sexo de la puntuación en la escala CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc. En el grupo masculino la mayoría de los sujetos tienen un CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc de 4 y 5 con 30 y 33 sujetos respectivamente, mientras que en el grupo femenino 49 sujetos se encuentran con un

CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc de 5 puntos. Encontrándose diferencias estadísticamente significativas entre hombres y mujeres (p=0,0001), siendo mayor en mujeres.



En la **Tabla 12** se representa el porcentaje de pacientes **fallecidos** a fecha abril 2022. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre hombres y mujeres (p=0,372).

|    |         | % (N)      | TOTAL (N)   |
|----|---------|------------|-------------|
| SI | HOMBRES | 51% (74)   | 83,3% (145) |
|    | MUJERES | 49% (71)   |             |
| NO | HOMBRES | 44,8% (13) | 16,7% (29)  |
|    | MUJERES | 55,2% (16) |             |

En la **tabla 13** vemos los datos de **supervivencia**, en meses tras el alta hospitalaria, en función del sexo y del tipo de anticoagulante. La **media** de supervivencia tras el alta fue de **34 ± 27meses**, con una **mediana de 27 meses**. No se evidencian diferencias estadísticamente significativas para ninguna de las dos variables, resultando la p=0,392 al analizar la supervivencia por sexo y p=0,242 al analizarla por tipo de anticoagulante.

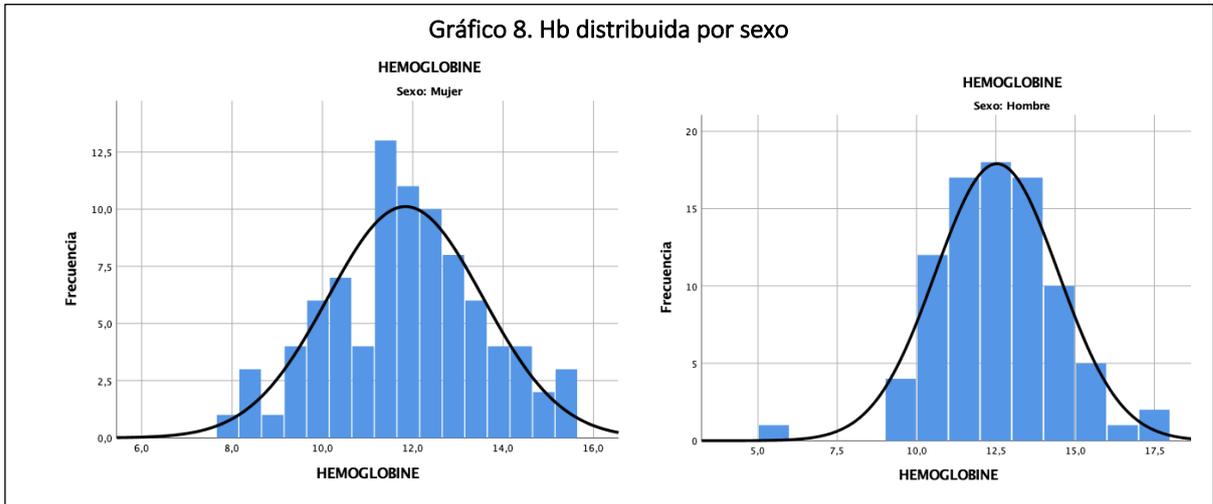
| Sexo         |       |     |        |        |        |         |
|--------------|-------|-----|--------|--------|--------|---------|
|              | Media | N   | DS     | Mínimo | Máximo | Mediana |
| Hombre       | 30,93 | 74  | 23,554 | 0      | 94     | 25,50   |
| Mujer        | 36,61 | 71  | 29,404 | 0      | 100    | 31,00   |
| Total        | 33,71 | 145 | 26,639 | 0      | 100    | 27,00   |
| AVKvsACOD    |       |     |        |        |        |         |
|              | Media | N   | DS     | Mínimo | Máximo | Mediana |
| ACENOCUMAROL | 32,61 | 126 | 26,068 | 0      | 96     | 25,50   |
| ACOD         | 41,00 | 19  | 29,891 | 5      | 100    | 36,00   |
| Total        | 33,71 | 145 | 26,639 | 0      | 100    | 27,00   |

### 10.3 DATOS ANALITICOS

En la **tabla 14** se resumen los principales **datos analíticos**. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las variables hemoglobina, colesterol total, potasio, triglicéridos, creatinina y GGT en función del sexo tomando como referencia un valor de  $p < 0,05$ . El resto de las variables fueron similares para ambos grupos. La diferencia en el tamaño muestral de los diferentes parámetros medidos se debe a que no se pidieron los mismos datos analíticos en todos los pacientes.

| Tabla 14. Datos analíticos comparados con la variable sexo |        |    |       |      |         |
|--|--------|----|-------|------|---------|
|  |        | N  | Media | DS   | Valor p |
| HEMATOCRITO  | HOMBRE | 87 | 38    | 7    | 0,052   |
|  | MUJER  | 87 | 36    | 5    |         |
| HEMOGLOBINA  | HOMBRE | 87 | 12,5  | 1,9  | 0,013   |
|  | MUJER  | 87 | 11,8  | 1,7  |         |
| COLESTEROL TOTAL   | HOMBRE | 85 | 130   | 29   | 0,0001  |
|  | MUJER  | 84 | 151   | 35   |         |
| POTASIO  | HOMBRE | 86 | 4,17  | 0,45 | 0,002   |
|  | MUJER  | 86 | 3,93  | 0,55 |         |
| PROTEINAS TOTALES  | HOMBRE | 84 | 6,45  | 0,54 | 0,967   |
|  | MUJER  | 83 | 6,46  | 0,6  |         |
| TRIGLICERIDOS  | HOMBRE | 85 | 90    | 43   | 0,003   |
|  | MUJER  | 83 | 106   | 42   |         |
| NTPPROBNP  | HOMBRE | 85 | 6392  | 6495 | 0,052   |
|  | MUJER  | 87 | 4933  | 6841 |         |
| UREA   | HOMBRE | 84 | 0,66  | 0,31 | 0,110   |
|  | MUJER  | 86 | 0,57  | 0,24 |         |
| CREATININA   | HOMBRE | 87 | 1,34  | 0,43 | 0,0001  |
|  | MUJER  | 87 | 1,04  | 0,41 |         |
| ACIDO URICO  | HOMBRE | 86 | 8,43  | 2,19 | 0,009   |
|  | MUJER  | 86 | 7,52  | 2,43 |         |
| SODIO  | HOMBRE | 86 | 141   | 4    | 0,701   |
|  | MUJER  | 87 | 142   | 3    |         |
| ALBUMINA   | HOMBRE | 80 | 3,16  | 0,44 | 0,867   |
|  | MUJER  | 79 | 3,16  | 0,34 |         |
| AST  | HOMBRE | 85 | 22    | 13   | 0,102   |
|  | MUJER  | 81 | 20    | 8    |         |
| ALT  | HOMBRE | 85 | 20    | 12   | 0,948   |
|  | MUJER  | 83 | 22    | 21   |         |
| GGT  | HOMBRE | 86 | 76    | 68   | 0,010   |
|  | MUJER  | 83 | 61    | 65   |         |
| ADE  | HOMBRE | 87 | 16    | 2    | 0,287   |
|  | MUJER  | 87 | 16    | 2    |         |
| ESTANCIA HOSPITALARIA                                      | HOMBRE | 87 | 11    | 10   | 0,886   |
|  | MUJER  | 87 | 11    | 8    |         |

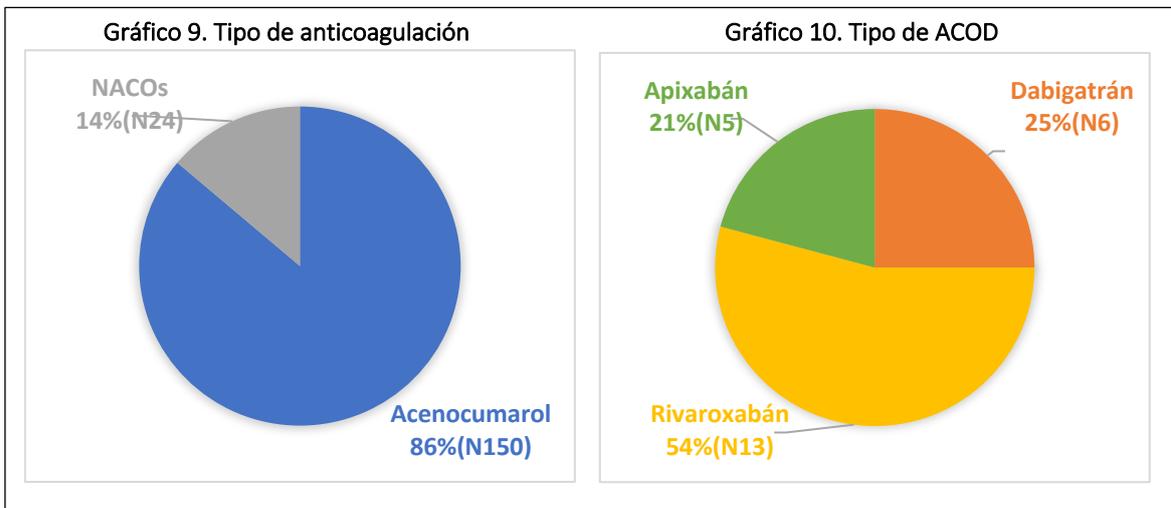
En cuanto a la anemia se calculó con los valores de la Hemoglobina, considerándose anemia cuando el valor de esta era inferior a 13,8 en hombre y 12,1 en mujeres (según criterios de la OMS); 60,9% de los hombres y 55,2 % de las mujeres tenían anemia en el momento del ingreso. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre las variables sexo y Hb ( $p=0,013$ )(Gráfico 8).



## 10.4 TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE

### 10.4.1 Tratamiento al alta

En los **Gráficos 9 y 10** se muestra el tratamiento anticoagulante que tomaban los pacientes en el momento del alta donde se evidencia el predominio de tratamiento con Acenocumarol. De los 24 pacientes anticoagulados con alguno de los ACODs, ninguno llevaba pautado Edoxabán.



Vamos a analizar en la **tabla 15** los **antecedentes** de nuestros pacientes según el grupo anticoagulante. vemos que en ambos grupos las patologías más frecuentes son la HTA y FA sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas. Sin embargo, sí que se encontraron diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,005$ ) en la enfermedad renal crónica siendo mucho más prevalente en el grupo de los pacientes con Acenocumarol.

|                                  | ACODs              | AVK             | Valor p                          |
|----------------------------------|--------------------|-----------------|----------------------------------|
| INSUFICIENCIA CARDIACA CRONICA   | 66,7% (16)         | 69,3% (104)     | 0,793                            |
| INSUFICIENCIA CARDIACA ISQUEMICA | 29,2% (7)          | 32% (48)        | 0,782                            |
| DISLIPEMIA                       | 66,7% (16)         | 46,7% (70)      | 0,069                            |
| EPOC                             | 12,5% (3)          | 17,3% (26)      | 0,555                            |
| <b>ENFERMEDAD RENAL CRONICA</b>  | <b>4,2% (1)</b>    | <b>32% (48)</b> | <b>0,005 (V de Cramer 0,215)</b> |
| MARCAPASOS                       | 12,5% (3)          | 12% (18)        | 0,944                            |
| FA                               | 91,7% (22)         | 90% (135)       | 0,798                            |
| DM                               | 45,8% (11)         | 42,7% (64)      | 0,771                            |
| HTA                              | 95,8 (23)          | 88,7% (133)     | 0,284                            |
| FEVI                             | CONSERVADA         | 60,7%           | 75%                              |
|                                  | LEVEMENTE REDUCIDA | 15,7%           | 10%                              |
|                                  | REDUCIDA           | 23,6%           | 15%                              |

En la **tabla 16** analizamos las **escalas NYHA y CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc** donde vemos un predominio de una puntuación de II en la escala NYHA en ambos grupos, aunque encontrándose diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,033$ ) pero con un bajo grado de asociación (0,225). En cuanto al riesgo trombótico, medido con la escala CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc la mayoría de nuestros pacientes tenían 5 puntos, sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

|                                       |     | ACOD   | AVK   | Valor p                             |
|---------------------------------------|-----|--------|-------|-------------------------------------|
| NYHA                                  | I   | 20,8%  | 6,1%  | <b>0,033</b><br>(0,225 V de Cramer) |
|                                       | II  | 45,8%  | 70,3% |                                     |
|                                       | III | 33,3%  | 22,3% |                                     |
|                                       | IV  | 0%     | 1,4%  |                                     |
| CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> VASc | 2   | 0%     | 2%    | 0,473                               |
|                                       | 3   | 12,5 % | 7,3%  |                                     |
|                                       | 4   | 8,3%   | 25,3% |                                     |
|                                       | 5   | 58,3%  | 45,3% |                                     |
|                                       | 6   | 16,7%  | 16,7% |                                     |
|                                       | 7   | 4,3%   | 3,3%  |                                     |

En la **tabla 17** se analizan los **datos analíticos en función del tipo de anticoagulación** que toman los pacientes. No se observaron diferencias estadísticamente significativas para ninguno de los datos ( $p>0,05$ ) excepto para la variable GGT ( $p=0,02$ ).

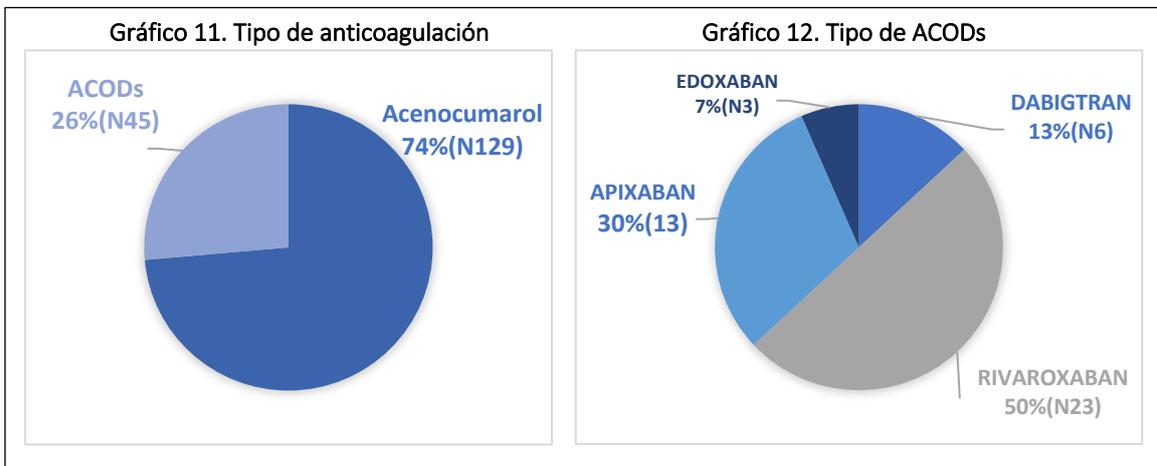
| Tabla 17. Datos analíticos en función del tratamiento anticoagulante |              |     |         |          |         |                   |
|--|--------------|-----|---------|----------|---------|-------------------|
|  |              | N   | Media   | DS       | Valor p | Prueba            |
| HEMATOCRITO  | ACENOCUMAROL | 150 | 37,197  | 6,00     | 0,872   | t de Student      |
|  | ACOD         | 24  | 36,983  | 5,93     |         |                   |
| HEMOGLOBINA  | ACENOCUMAROL | 150 | 12,203  | 1,84     | 0,747   |                   |
|  | ACOD         | 24  | 12,071  | 1,97     |         |                   |
| COLESTEROL TOTAL   | ACENOCUMAROL | 146 | 139,86  | 32,36    | 0,422   |                   |
|  | ACOD         | 23  | 145,91  | 40,30    |         |                   |
| POTASIO  | ACENOCUMAROL | 149 | 4,0599  | 0,53     | 0,556   |                   |
|  | ACOD         | 23  | 3,9917  | 0,39     |         |                   |
| PROTEINAS TOTALES  | ACENOCUMAROL | 144 | 6,4769  | 0,57     | 0,210   |                   |
|  | ACOD         | 23  | 6,3165  | 0,50     |         |                   |
| TRIGLICERIDOS  | ACENOCUMAROL | 145 | 96,52   | 42,55    | 0,237   | U de Mann Whitney |
|  | ACOD         | 23  | 107,78  | 43,345   |         |                   |
| NTPPROBNP  | ACENOCUMAROL | 148 | 5739,69 | 6958,109 | 0,740   |                   |
|  | ACOD         | 24  | 5127,03 | 4828,290 |         |                   |
| UREA   | ACENOCUMAROL | 147 | 0,6197  | 0,28180  | 0,569   |                   |
|  | ACOD         | 23  | 0,5813  | 0,27076  |         |                   |
| CREATININA   | ACENOCUMAROL | 150 | 1,20    | 0,45     | 0,310   |                   |
|  | ACOD         | 24  | 1,09    | 0,34     |         |                   |
| ACIDO URICO  | ACENOCUMAROL | 148 | 8,11    | 2,34     | 0,250   |                   |
|  | ACOD         | 24  | 7,12    | 2,29     |         |                   |
| SODIO  | ACENOCUMAROL | 149 | 141,72  | 3,45     | 0,262   |                   |
|  | ACOD         | 24  | 140,39  | 4,59     |         |                   |
| ALBUMINA   | ACENOCUMAROL | 137 | 3,16    | 0,38     | 0,510   |                   |
|  | ACOD         | 22  | 3,08    | 0,40     |         |                   |
| AST  | ACENOCUMAROL | 145 | 21,71   | 11,72    | 0,133   |                   |
|  | ACOD         | 21  | 18,04   | 3,94     |         |                   |
| ALT  | ACENOCUMAROL | 146 | 21,43   | 17,77    | 0,360   |                   |
|  | ACOD         | 22  | 19,54   | 13,44    |         |                   |
| GGT  | ACENOCUMAROL | 147 | 71,57   | 67,31    | 0,020   |                   |
|  | ACOD         | 22  | 47,72   | 60,81    |         |                   |
| ADE  | ACENOCUMAROL | 150 | 16,24   | 2,04     | 0,868   |                   |
|  | ACOD         | 24  | 16,26   | 2,21     |         |                   |
| SUPERVIVENCIA  | ACENOCUMAROL | 126 | 33      | 26       | 0,242   |                   |
|  | ACOD         | 19  | 41      | 30       |         |                   |
| ESTANCIA HOSPITALARIA  | ACENOCUMAROL | 150 | 11      | 10       | 0,826   |                   |
|  | ACOD         | 24  | 11      | 7        |         |                   |

#### 10.4.2 Tratamiento en la actualidad (abril 2022)

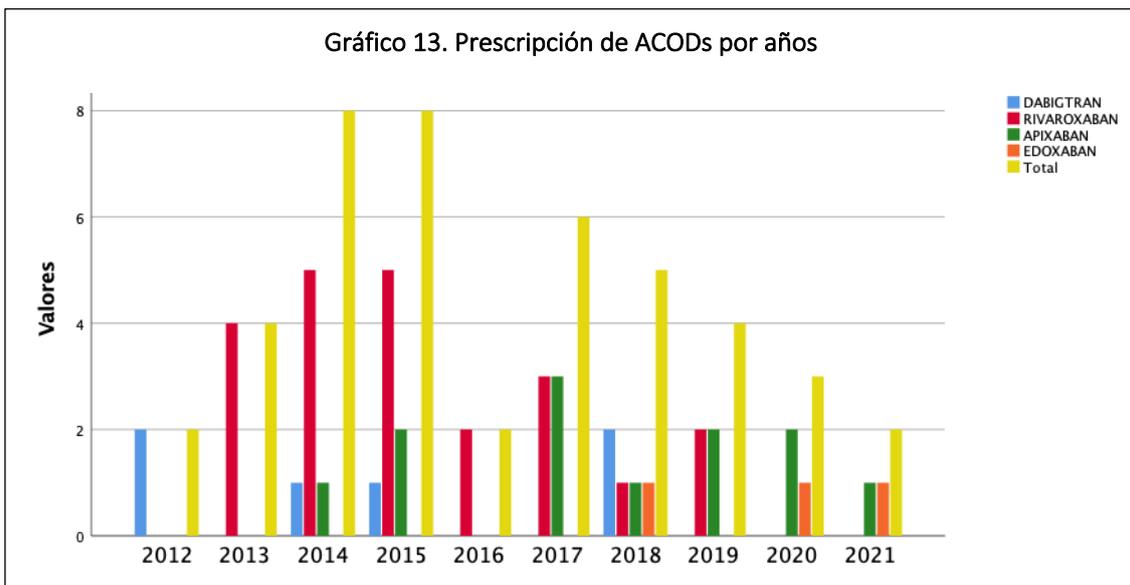
En los Gráficos 11 y 12, se muestra la distribución de pacientes según tipo de fármaco anticoagulante que toman en la actualidad. Se evidencia el **predominio del tratamiento** anticoagulante con **Acenocumarol** y dentro de los ACODs predomina el tratamiento con Rivaroxabán.

Desde el inicio del estudio y durante el seguimiento ha aumentado en un 12% la prescripción con ACODs. Además, en la actualidad un 7% de los pacientes anticoagulados con

ACODs toman Edoxaban mientras que en el inicio del estudio ninguno de nuestros pacientes lo tenía pautado.



En el siguiente grafico se agrupan por año de prescripción los ACODs. Vemos como se inicia en el 2012 la prescripción de Dabigatrán y en el 2013 la de Rivaroxabán y va aumentando su prescripción hasta el 2015; momento en el que vuelve a descender su prescripción.



## 10.5 SANGRADO

Los eventos hemorrágicos ocurrieron en 62 de los 174 pacientes seguidos en la consulta, de los cuales 33 fueron clasificados como sangrados mayores y 38 como sangrados menores. En 9 de los pacientes tuvieron lugar ambos tipos de eventos hemorrágicos (Tabla 18).

|              | Frecuencia | Porcentaje |
|--------------|------------|------------|
| ACENOCUMAROL | 50         | 80,64%     |
| DABIGATRAN   | 3          | 4,83%      |
| RIVAROXABAN  | 6          | 9,67%      |
| APIXABAN     | 3          | 4,83%      |
| Total        | 62         | 100%       |

En la **tabla 19** analizamos el porcentaje de sangrado en cada tipo de anticoagulante. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los distintos tipos de anticoagulantes ( $p=0,760$ ).

|              |   | SANGRADO |       |       |       |
|--------------|---|----------|-------|-------|-------|
|              |   | NO       | SI    |       |       |
|              |   |          | Total | Mayor | Menor |
| Acenocumarol | % | 65,5%    | 34,5% | 18,9% | 20,9% |
| Dabigatran   | % | 50%      | 50%   | 50%   | 16%   |
| Rivaroxaban  | % | 64,3%    | 35,7% | 7,1%  | 28,6% |
| Apixaban     | % | 50%      | 50%   | 16,7% | 33,3% |
| TOTAL        | % | 64,4%    | 35,6% | 19%   | 21,8% |

En la siguiente tabla no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en relación con la edad de los pacientes y el sangrado.  $P= 0,647$

|          |    | Edad  |       |
|----------|----|-------|-------|
|          |    | <75   | ≥75   |
| Sangrado | SI | 38,9% | 34,8% |
|          | NO | 61,1% | 65,3% |

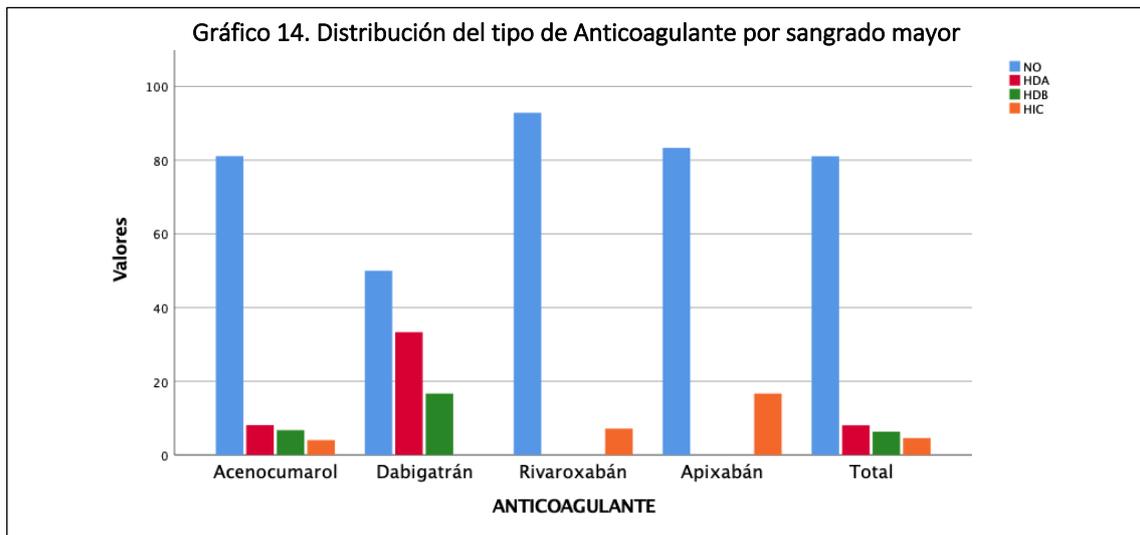
### 10.5.1 Sangrado mayor

En el **Gráfico 14** analizamos el tipo de sangrado que presentó el paciente asociado al tratamiento anticoagulante que llevaba pautado. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,206$ ).

Presentaron **sangrado mayor** un **19%** del total de los pacientes de nuestra muestra:

- En el grupo tratado con **Acenocumarol** presentaron sangrado mayor un **18,9 %** de los pacientes, de los cuales 42,86% fueron HDA, 35,71% HDB y 21,43% HIC.

- En el grupo tratado con **Dabigatrán** presentaron sangrado mayor un **50 %** de los pacientes, de los cuales 66,6% fueron HDA, 33,33% HDB y no se registró ningún dato de HIC.
- En el grupo tratado con **Rivaroxabán** presentaron sangrado mayor un **7,1 %** de los pacientes, de los cuales 100 % fueron HIC.
- En el grupo tratado con **Apixabán** presentaron sangrado mayor un **16,7 %** de los pacientes, de los cuales 100 % fueron HIC.



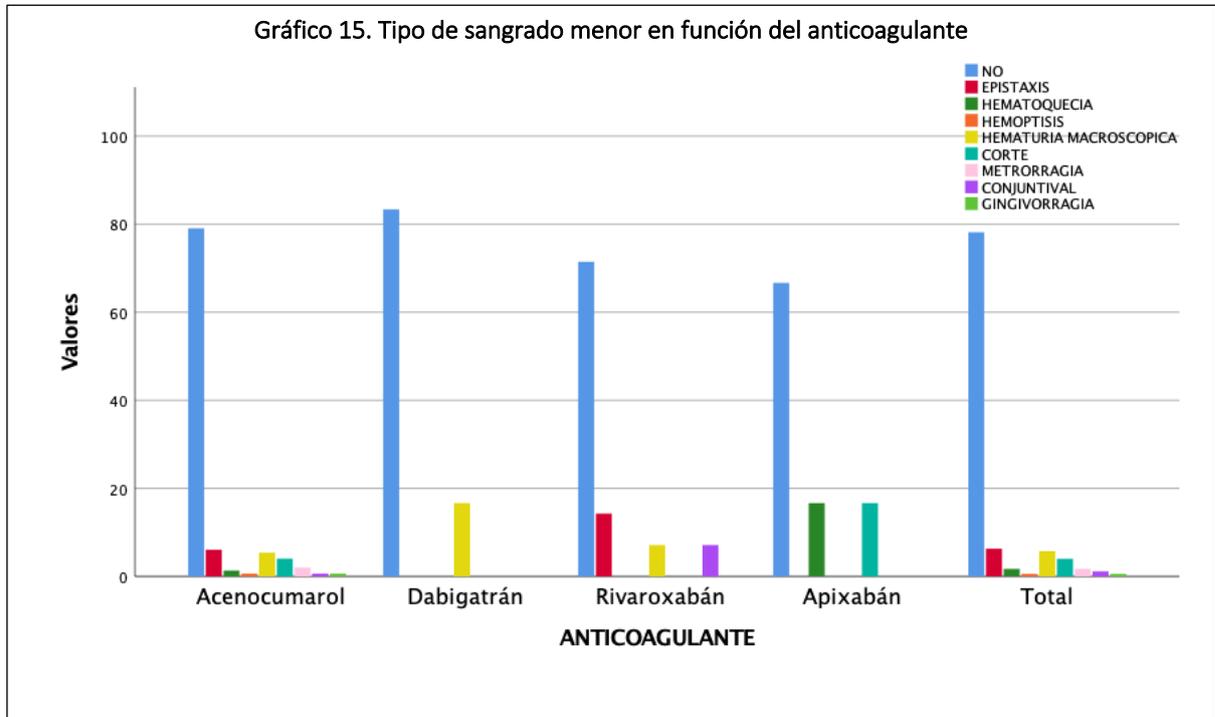
### 10.5.2 Sangrado menor

En el **Gráfico 15** analizamos el tipo de sangrado que presentó el paciente en función del tipo de anticoagulante. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,629$ ).

Presentaron **sangrado menor** un **21,8%** del total de los pacientes de nuestra muestra

- En el grupo tratado con **Acenocumarol** presentaron sangrado menor un **20,9 %** de los pacientes, de los cuales epistaxis 29,3%, hematoquecia 6,45%, hemoptisis 3,22%, hematuria macroscópica 25,8%, cortes y heridas con sangrado intenso 19,35%, metrorragia 9,68%, hemorragia conjuntival 3,22%, gingivorragia 3,22%.
- En el grupo tratado con **Dabigatrán** presentaron sangrado menor un **16,7 %** de los pacientes siendo el 100% hematuria macroscópica.
- En el grupo tratado con **Rivaroxabán** presentaron sangrado menor un **28,6 %** de los pacientes, de los cuales epistaxis 50%, hematuria macroscópica 25% y hemorragia conjuntival 25%.

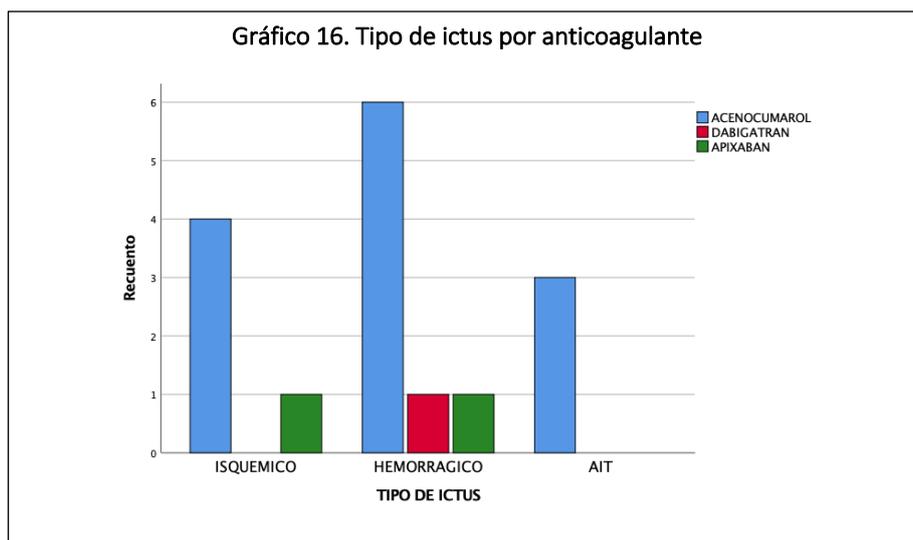
- En el grupo tratado con **Apixabán** presentaron sangrado mayor un **33,3 %** de los pacientes, de los cuales 50 % fueron hematoquecias y 50% cortes o heridas con sangrado intenso.



## 10.6 ICTUS

En la **tabla 21** vemos los diferentes **tipos de ictus** en función del anticoagulante que tomaban. En el Acenocumarol el 46% fueron hemorrágicos, en el Dabigatrán el 100% y con el Apixabán el 50%. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,77$ ).

|             | ACENOCUMAROL | DABIGATRAN | APIXABAN |
|-------------|--------------|------------|----------|
| ISQUEMICO   | 4 (30,8%)    | 0          | 1 (50%)  |
| HEMORRAGICO | 6 (46,2%)    | 1 (100%)   | 1 (50%)  |
| AIT         | 3 (23,1%)    | 0          | 0        |



## 11. Discusión

En este estudio se ha analizado a los pacientes con IC ingresados en la Unidad de Medicina Interna del HCULB que tras el alta fueron seguidos en consultas externas. La media de edad de los pacientes de nuestra muestra era de 79,57 años, superior a la de los pacientes del registro BADAPIC<sup>19</sup>, (base de datos de pacientes con IC), cuya media era de 66 años. Estos datos nos indican que nos encontramos ante una población envejecida, siendo además la IC la principal causa de ingreso hospitalario en mayores de 65 años<sup>20</sup>. Esta edad avanzada, sumada a la comorbilidad de los pacientes, en muchas ocasiones condicionan los tratamientos que se le pautan a los pacientes.

Con respecto a la etiología, en el momento de la recogida de datos, se definían dos modalidades de IC, una con la FEVI conservada y más asociada a la HTA y otra con FEVI deprimida, más asociada a la cardiopatía isquémica<sup>5</sup>. En nuestra muestra la mayoría de las mujeres presentan el primer patrón, mientras que en el grupo de los hombres están ambos patrones presentes, aunque ciertamente se ve un claro predominio de la FEVI reducida.

Existen múltiples comorbilidades asociadas a la IC, las cuales además pueden participar en su desarrollo, contribuir a la progresión del síndrome e incluso desencadenar un peor pronóstico<sup>21</sup>. Las enfermedades asociadas más frecuentemente encontradas en nuestra muestra son la FA y la HTA. En el estudio CARDIOPRES<sup>22</sup> salen datos similares en cuanto a la HTA (84,3% en el suyo y 89,7%). Sin embargo en nuestra muestra salen datos mucho más altos de FA (90,2%) en comparación con los estudios BADAPIC<sup>19</sup> y CARDIOPRES donde la presentan el 29% y 39% de su población respectivamente.

La clasificación funcional de la NYHA cataloga a los enfermos en función de su clínica, en conjunto, la mayoría de nuestros pacientes presentan una NYHA de clase 2, es decir, tienen ligera limitación de la actividad física y se sienten confortables en reposo. Esta puntuación no se ha visto relacionada con el sexo, pero sí con el manejo farmacológico, principalmente en aquellos individuos en tratamiento con Acenocumarol.

Varios estudios han relacionado la IC con mayor riesgo de complicaciones tromboembólicas, pero la presencia de IC con FEVI reducida o conservada no es definida como criterio para iniciar tratamiento anticoagulante ya que no hay evidencia de que los pacientes se beneficien de él<sup>23</sup>. Sin embargo, en la FA sí que se utiliza la escala CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc para calcular el riesgo tromboembólico y valorar si los pacientes pudieran beneficiarse del tratamiento anticoagulante<sup>11</sup>. Al calcular esta escala en nuestros pacientes todos cumplían criterios de anticoagulación ( $\geq 2$ )<sup>24</sup> ya que el mínimo valor encontrado fue de 3 puntos, con lo cual estaban correctamente anticoagulados la totalidad de estos.

Menos del 10% de los pacientes no presentan FA y su tratamiento anticoagulante es debido a otro motivo como trombosis venosa profunda, embolia pulmonar y tromboembolismos previos<sup>9</sup>.

La determinación de los datos analíticos revisada por sexo dio como resultado que un mayor porcentaje de varones presentaba anemia. Se ha visto relación entre los bajos niveles de Hb y el peor pronóstico y una mayor mortalidad en los pacientes con IC<sup>9</sup>.

En cuanto al tratamiento anticoagulante, la mayoría de nuestros pacientes están anticoagulados con Acenocumarol, esto es debido a que los ACODs son de reciente comercialización, iniciándose en 2008 con el Dabigatrán y Rivaroxabán y posteriormente en el 2011 y 2015 aparecieron el Apixabán y Edoxabán respectivamente<sup>14</sup>. A nuestros pacientes se les empezó a prescribir entre 4 y 5 años tras su comercialización. Esto puede ser debido a que es necesario un visado en inspección donde se recogen las condiciones clínicas definidas en el Informe de Posicionamiento Terapéutico (IPT) de 2013 de la Agencia Española del Medicamento el cual se actualizó en 2016. Además, su uso, en la mayor parte de los casos, se limita a un tratamiento de segunda línea dado que estas recomendaciones no coinciden con la Sociedad europea de cardiología<sup>25</sup>. Otros factores a tener en cuenta es que la consulta es atendida por distintos prescriptores y además, la resistencia al cambio que podrían presentar algunos pacientes al confundir y malinterpretar la ausencia de monitorización en los ACODs con un menor control asistencial<sup>26</sup>. En nuestra muestra se registra un incremento del 12% en la prescripción de

los ACODs en un periodo de casi 10 años, aun así, se siguen utilizando en menor proporción que los AVK.

A primera vista, el 80% de los sangrados fueron en pacientes anticoagulados con Acenocumarol, pero teniendo en cuenta que la mayoría de los pacientes fueron tratados con este fármaco se analizó el porcentaje de sangrado dentro de cada tipo de anticoagulante. Resultando Apixabán y Dabigatrán los que mayor porcentaje de sangrado global presentaron, con un 50% cada uno.

En cuanto al sangrado mayor, el anticoagulante que mayor riesgo de sangrado presentó fue el Dabigatrán seguido del Acenocumarol y Apixabán. Siguiendo la misma línea, el Dabigatrán fue el que más se asoció a mayor tasa de HDA y HDB. En cuanto a la hemorragia intracraneal el 100% de los pacientes tratados con Rivaroxabán o Apixabán presentaron HIC. Aunque hay que tener en cuenta que dada la poca muestra de pacientes con cada tipo de ACOD, estos datos pueden estar sesgados.

Por otra parte, analizando el sangrado menor, los anticoagulantes que mayor riesgo de sangrado presentaron fueron el Apixabán seguido del Rivaroxabán. Además, la totalidad de los pacientes tratados con Dabigatrán presentaron hematuria macroscópica. Es cierto que en la literatura se ha recomendado reducir la dosis de aquellos pacientes que presenten un riesgo alto de sangrado si tienen una filtración entre 30 y 50 ml/min y está contraindicado en filtraciones <30 ml/min<sup>27</sup>.

En cuanto al ictus, el Dabigatrán fue el que más se asoció al ictus hemorrágico, seguido del Apixabán y el Acenocumarol. De los pacientes tratados con Edoxabán no se registró ningún tipo de ictus.

En el metaanálisis de Miller et al.<sup>28</sup> se observó en los ACODs una reducción del riesgo para todas las causas de ictus, embolia sistémica y hemorragia intracraneal. Sin embargo, los datos sobre hemorragia grave y digestiva no fueron concluyentes. En el metaanálisis de Ruff et al.<sup>14</sup> de los 4 ensayos principales se constató que los ACODs, en comparación con Warfarina, reducen significativamente la tasa de accidente cerebrovascular y la embolia sistémica; salvo la excepción de Apixabán, los ACODs se asociaron con un aumento del riesgo de hemorragia gastrointestinal.

Es cierto que la limitada muestra de pacientes tratados con ACOD, por el alto riesgo de sangrado dado el predominio de 5 puntos en la escala CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, la elevada media de edad y las múltiples comorbilidades que asociaban los pacientes son factores que podrían interferir en

los resultados y hacer que nuestros datos no coincidan con los de los estudios mencionados anteriormente.

## 12. Conclusiones

- Los eventos hemorrágicos más frecuentemente observados tras el alta fueron sangrados menores, principalmente epistaxis, hematuria macroscópica y hematoquecia asociados a un tratamiento generalmente con Rivaroxabán.
- Menos del 20% de los pacientes presentaron sangrado mayor con clínica de HDA asociados a un tratamiento con Dabigatrán.
- Los pacientes que presentaron ictus fue del tipo mayoritariamente hemorrágico asociados al tratamiento con Acenocumarol, no obstante, la totalidad de pacientes tratados con Rivaroxabán y Apixabán presentaron HIC.
- Sin embargo, el número de sujetos analizados con los ACODs y en especial con Edoxabán y Dabigatrán no son concluyente.
- En términos generales al anticoagulante que menor riesgo de sangrado presentó fue el Acenocumarol, siempre que los pacientes sigan un riguroso control y se encuentren en rangos de INR adecuados la mayor parte del tiempo.

## 13. Limitaciones del estudio

Dadas las características de diseño del estudio, no se ha podido encontrar causalidad por ser un estudio retrospectivo y al tratarse de un estudio unicéntrico no se ha conseguido un número mayor de pacientes ni de datos suficientes que puedan respaldar nuestros resultados, en este sentido, sería necesario plantear estudios longitudinales, prospectivos y multicéntricos que obtengan mayor fuerza estadística. Además, se perdieron datos analíticos no siendo posible reclutarlos a posteriori.

## 14. Bibliografía

1. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Vol. 42, *European Heart Journal*. Oxford University Press; 2021. p. 3599-726.
2. Bozkurt B, Coats AJS, Tsutsui H, Abdelhamid CM, Adamopoulos S, Albert N, et al. Universal definition and classification of heart failure: a report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition o. *Eur J Heart Fail*. 2021;23(3):352-80.
3. Villar R, Meijide H, Castelo L, Mema A, Serrano J, Vares M<sup>a</sup>, Ramos V. Escalas en práctica clínica: cardiología. *Galicia Clin* 2010; 71 (1): 31-36) - Buscar con Google [Internet]. [citado 30 de mayo de 2022]. Disponible en: [https://www.google.com/search?client=safari&rls=en&q=Villar+R%2C+Meijide+H%2C+Castelo+L%2C+Mema+A%2C+Serrano+J%2C+Vares+M%2C+Ramos+V.+Escalas+en+práctica+clínica%3A+cardiología.+Galicia+Clin+2010%3B+71+\(1\)%3A+31-36\)&ie=UTF-8&oe=UTF-8](https://www.google.com/search?client=safari&rls=en&q=Villar+R%2C+Meijide+H%2C+Castelo+L%2C+Mema+A%2C+Serrano+J%2C+Vares+M%2C+Ramos+V.+Escalas+en+práctica+clínica%3A+cardiología.+Galicia+Clin+2010%3B+71+(1)%3A+31-36)&ie=UTF-8&oe=UTF-8)
4. McKee PA, Castelli WP, McNamara PM, Kannel WB. The natural history of congestive heart failure: the Framingham study. *N Engl J Med* [Internet]. 23 de diciembre de 1971 [citado 8 de mayo de 2022];285(26):1441-6. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5122894/>
5. Sayago Silva I, García López F, Segovia Cubero J. Epidemiología de la insuficiencia cardiaca en España en los últimos 20 años. *Rev Española Cardiol*. 4 de julio de 2013;66(8):649-56.
6. Gómez Doblas JJ, Muñiz J, Alonso Martin JJ, Rodríguez Roca G, Lobos JM, Awamleh P, et al. Prevalencia de fibrilación auricular en España. Resultados del estudio OFRECE. *Rev Española Cardiol*. abril de 2014;67(4):259-69.
7. Maisel WH, Stevenson LW. Atrial fibrillation in heart failure: epidemiology, pathophysiology, and rationale for therapy. *Am J Cardiol*. 20 de marzo de 2003;91(6):2-8.
8. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 1 de enero de 2016;37(38).
9. Grigorian Shamagian L, Varela Román A, Mazón Ramos P, Pedreira Pérez M, Rigueiro Veloso P, González Juanatey JR. [Anemia as a new predictor of mortality in patients hospitalized with congestive heart failure]. *Med Clin (Barc)* [Internet]. 12 de noviembre de 2005 [citado 29 de mayo de 2022];125(17). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16324493/>
10. Sebastián Prieto, Pablo Young, José M. Ceresetto EOB. Terapia anticoagulante en fibrilación auricular [Internet]. *Medicina (B.Aires)*. 2011 [citado 28 de mayo de 2022]. p. 274-82. Disponible en: [http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0025-76802011000500017](http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0025-76802011000500017)
11. Guindo Soldevila J, Dolores Martínez Ruíz M, Duran Robert I, Tornos P, Martínez-Rubio A. Evaluación de riesgo tromboembólico y hemorrágico de los pacientes con fibrilación auricular. *Rev Española Cardiol*. 2013;13:9-13.
12. Seguel R. EM. NUEVOS ANTICOAGULANTES ORALES EN FIBRILACIÓN AURICULAR. *Rev Médica Clínica Las Condes* [Internet]. 1 de marzo de 2015 [citado 30 de mayo de 2022];26(2):223-33. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-medica-clinica-las-condes-202-articulo-nuevos-anticoagulantes-orales-en-fibrilacion-S0716864015000437>
13. Parrondo CD, Moreno CR, Tato Herrero F, Alonso Vence N, Lado FLL, Anticoagulation O. Anticoagulación oral. *AN MED INTERNA*. 2003;20(7):377-84.

14. 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 (London, England)* [Internet]. 2014 [citado 14 de marzo de 2022];383(9921):955-62. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24315724/>
15. Expósito MC. Tratamiento con anticoagulantes orales: inicio, ajuste y precauciones en su utilización. *Av en Diabetol* [Internet]. 1 de febrero de 2010 [citado 30 de mayo de 2022];26(1):17-20. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-avances-diabetologia-326-articulo-tratamiento-con-anticoagulantes-orales-inicio-S1134323010610046>
16. Lobos Bejarano JM, Díaz Sánchez S. Nuevos anticoagulantes orales. *Angiología*. 1 de enero de 2010;62(1):26-32.
17. Martínez Camacho M GMD. Apixabán. Hoja de Evaluación de Medicamentos de Castilla-La Mancha [Internet]. [citado 30 de mayo de 2022]. Disponible en: <https://sanidad.castillalamancha.es/sites/sescam.castillalamancha.es/files/documentos/farmacia/4.apixaban.pdf>
18. Tamargo J. Edoxabán. Propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas. *Rev Española Cardiol* [Internet]. 1 de enero de 2016 [citado 30 de mayo de 2022];16:60-6. Disponible en: <http://www.revespcardiol.org/es-edoxaban-propiedades-farmacocineticas-farmacodinamicas-articulo-S1131358716300176>
19. Anguita Sanchez M. Características clínicas, tratamiento y morbimortalidad a corto plazo de pacientes con insuficiencia cardíaca controlados en consultas específicas de insuficiencia cardíaca. Resultados del Registro BADAPIC. *Rev Española Cardiol* [Internet]. 1 de diciembre de 2004 [citado 30 de mayo de 2022];57(12):1159-69. Disponible en: <http://www.revespcardiol.org/es-caracteristicas-clinicas-tratamiento-morbimortalidad-corto-articulo-13069862>
20. Rodríguez-Artalejo F, Banegas Banegas JR, Guallar-Castillón P. Epidemiología de la insuficiencia cardíaca. *Rev Española Cardiol* [Internet]. 1 de febrero de 2004 [citado 29 de mayo de 2022];57(2):163-70. Disponible en: <http://www.revespcardiol.org/es-epidemiologia-insuficiencia-cardiaca-articulo-13057268>
21. Castro Fernández A, Fernández Vivancos Marquina C. Comorbilidades e insuficiencia cardiaca. *Cardiocre* [Internet]. 1 de enero de 2015 [citado 29 de mayo de 2022];50(1):17-21. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-cardiocre-298-articulo-comorbilidades-e-insuficiencia-cardiaca-S1889898X1400125X>
22. Rodríguez Roca GC, Barrios Alonso V, Aznar Costa J, Llisterri Caro JL, Alonso Moreno FJ, Escobar Cervantes C, et al. Características clínicas de los pacientes diagnosticados de insuficiencia cardíaca crónica asistidos en Atención Primaria. Estudio CARDIOPRES. *Rev Clínica Española* [Internet]. 1 de julio de 2007 [citado 30 de mayo de 2022];207(7):337-40. Disponible en: <https://www.revclinesp.es/es-caracteristicas-clinicas-pacientes-diagnosticados-insuficiencia-articulo-13107945>
23. Ponikowski P, Jankowska EA. Anticoagulation for Heart Failure Patients in Sinus Rhythm, Common in Clinical Practice But Still Not Evidence-based. *Rev Española Cardiol* [Internet]. 1 de agosto de 2012 [citado 29 de mayo de 2022];65(8):687-9. Disponible en: <http://www.revespcardiol.org/en-anticoagulation-for-heart-failure-patients-articulo-S1885585712001612>
24. Pueo E, Campos B, Anguita M, Worner F. ¿La clasificación CHA2DS2-VASc selecciona a los pacientes que más van a beneficiarse de la anticoagulación? *Rev Española Cardiol*. 1 de mayo de 2014;67(5):417-8.

25. Llisterri Caro JL, Cinza-Sanjurjo S, Polo Garcia J, Prieto Díaz MA. Utilización de los anticoagulantes orales de acción directa en Atención Primaria de España. Posicionamiento de SEMERGEN ante la situación actual. *Med Fam Semer* [Internet]. 1 de septiembre de 2019 [citado 30 de mayo de 2022];45(6):413-29. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-medicina-familia-semergen-40-articulo-utilizacion-anticoagulantes-orales-accion-directa-S1138359319301935>
26. Segú JL. Acceso a los anticoagulantes de acción directa en España. *Rev Española Cardiol* [Internet]. 1 de enero de 2016 [citado 30 de mayo de 2022];16:55-9. Disponible en: <http://www.revespcardiol.org/es-acceso-anticoagulantes-accion-directa-espana-articulo-S1131358716300164>
27. Belmar Vega L, de Francisco ALM, Bada da Silva J, Galván Espinoza L, Fernández Fresnedo G. Nuevos anticoagulantes orales en pacientes con enfermedad renal crónica. *Nefrología*. 1 de mayo de 2017;37(3):244-52.
28. 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*. 1 de agosto de 2012;110(3):453-60.