

Título del estudio:

“Beneficio clínico neto de los antagonistas de la vitamina K versus anticoagulantes orales de acción directa en fibrilación auricular no valvular”

Promotor:

Sección de Innovación y Organización del Servicio Navarro de Salud-Osasunbidea

Equipo Investigador:

Investigador principal: Luis Carlos Saiz Fernández (1)

Resto del equipo investigador: Iván Méndez López (2), M^a Luisa Antelo Caamaño (3), M^a Concepción Herrera Isasi (4), Beatriz Zandío Amorena (4), Javier Zamora Romero (5), Aida Ribera Solé (6), Juan Erviti López (1)

El equipo investigador pertenece a los siguientes departamentos:

- (1) Sección de Innovación y Organización, Servicio Navarro de Salud-Osasunbidea, Navarra, España
- (2) Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario de Navarra, Servicio Navarro de Salud-Osasunbidea, Navarra, España
- (3) Servicio de Apoyo a la Gestión Clínica y Continuidad Asistencial, Hospital Universitario de Navarra, Servicio Navarro de Salud-Osasunbidea, Navarra, España
- (4) Servicio de Neurología, Hospital Universitario de Navarra, Servicio Navarro de Salud-Osasunbidea, Navarra, España
- (5) Unidad de Bioestadística Clínica, Hospital Ramón y Cajal, Servicio Madrileño de Salud, Madrid, España
- (6) Grupo de Investigación en Envejecimiento, Fragilidad y Transiciones, Vall d’Hebron Institut de Recerca, Barcelona, España

Centro: Servicio Navarro de Salud-Osasunbidea

Versión del protocolo: Versión 4

Fecha de la versión: 6 de mayo de 2022

Resumen:

Objetivo principal: Evaluar el beneficio clínico neto (riesgo combinado de sufrir episodios aterotrombóticos agudos no fatales, hemorragia mayor o muerte) asociado a la exposición a antagonistas de la vitamina K (AVK) o a anticoagulantes de acción directa (ACOD) en pacientes con fibrilación auricular no valvular (FANV).

Diseño: Estudio retrospectivo de cohortes a partir de la información de la base de datos española de atención primaria BIFAP. Sujetos del estudio: adultos con FANV y al menos una prescripción de AVK y/o ACOD entre el año 2010 y 2021. Variable principal combinada: riesgo de sufrir episodios aterotrombóticos no fatales, hemorragia mayor o muerte con AVK o ACOD. Variable principal de eficacia: riesgo de sufrir episodios aterotrombóticos fatales o no fatales. Variable principal de seguridad: riesgo de sufrir hemorragia mayor. Variables secundarias de resultado: riesgo de la variable principal combinada para cada principio activo. Riesgo de cada componente individual de la variable principal combinada.

Análisis de los datos: 1) Incidencia de las variables de resultado por 1000 personas-año según sexo y grupo de edad. 2) Análisis de las variables mediante modelos de supervivencia multinivel. 3) Análisis de las variables por subgrupos: >74 años, naïve a anticoagulantes, prevención secundaria, insuficiencia renal crónica. 4) Análisis de sensibilidad de la variable principal combinada en función de: momento de la exposición al anticoagulante, dosis diaria de ACOD, grado efectivo de anticoagulación con AVK, riesgo isquémico y hemorrágico. 5) Análisis de la variable principal combinada para edoxabán atendiendo a la función renal. 6) Análisis de sensibilidad de las hemorragias mayores excluyendo a las hemorragias mayores de causa traumática.

Antecedentes y estado actual del tema:

Relevancia del problema:

La fibrilación auricular (FA) constituye la arritmia más frecuente en la práctica clínica. Se denomina fibrilación auricular no valvular (FANV) al tipo de fibrilación no relacionada con patología en las válvulas cardíacas (1).

Se estima que la prevalencia mundial de FA en el año 2010 era de 33,5 millones de personas, con una mayor tasa de incidencia y prevalencia en los países desarrollados (2). En estos países, en los cuales convergen el envejecimiento de la población y cambios en el estilo de vida, la FA constituye un problema de gran magnitud. Se estima que, en Europa y EEUU, 1 de cada 4 adultos de mediana edad desarrollará FA. Según datos de la *European Society of Cardiology* (ESC), en el año 2030 habrá 14-17 millones de personas diagnosticadas de FA en la Unión Europea, lo que supondría entre 120.000 y 215.000 nuevos diagnósticos cada año (2).

La prevalencia de FA aumenta progresivamente con la edad y es superior en pacientes con ciertas comorbilidades como hipertensión, insuficiencia cardiaca, arteriopatía coronaria, enfermedad valvular cardiaca, obesidad, diabetes mellitus o enfermedad renal crónica (2). Esta patología conlleva altas tasas de hospitalización, habitualmente para el manejo de la FA, pero con frecuencia también debido a complicaciones asociadas al tratamiento. Durante los últimos 20 años se ha reportado un incremento de un 66% en la tasa de hospitalización debido a FA, lo que supone un impacto significativo tanto a nivel clínico como económico (1,2).

Por otra parte, este tipo de arritmia continúa siendo una de las principales causas de ictus, insuficiencia cardiaca, muerte súbita y morbilidad cardiovascular en el mundo. Además, está asociada de manera independiente con un incremento del riesgo basal de mortalidad del doble en mujeres y de 1,5 veces en hombres (2).

La anticoagulación oral reduce marcadamente el riesgo de ictus y mortalidad en pacientes con FA. Los antagonistas de la vitamina K (AVK) han constituido durante décadas el único tratamiento anticoagulante oral para la prevención de complicaciones tromboembólicas de la FA. En los últimos años los ensayos clínicos sobre anticoagulantes orales directos (ACOD) han obtenido en general resultados favorables (3-6), lo que ha conllevado su introducción en el mercado. Esto ha implicado a su vez la modificación de las guías de práctica clínica (2,7). El primer fármaco del grupo de ACOD se comercializó en España en el año 2011 y al año siguiente la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) publicó el primer Informe de Posicionamiento Terapéutico sobre los ACOD.

Antecedentes y estado actual de los conocimientos científico-técnicos:

Los datos presentados en los ensayos clínicos pivotaes por las compañías que comercializan los ACOD presentan numerosos problemas de calidad. En el estudio RE-LY (6) que llevó a la comercialización de dabigatrán, la compañía ocultó la información relativa al análisis de las concentraciones plasmáticas del fármaco llevado a cabo en un subgrupo de pacientes, la cual fue posteriormente publicada a raíz de un proceso judicial en EEUU. Se observó que el rango (concentración máxima/mínima) de las concentraciones plasmáticas de dabigatrán era de 5,5 (8). Este hecho pone de manifiesto que el empleo de dosis fijas de dabigatrán implica un riesgo potencial de infradosificación o sobredosificación, lo que pone en duda la ausencia de necesidad de monitorización de niveles plasmáticos de dabigatrán. Por otro lado, la FDA observó una posible infranotificación de eventos y numerosos errores en el data set del estudio, que impidieron llevar a cabo una revisión adecuada del mismo. Posteriormente, por requerimiento de la FDA, la compañía declaró nuevos casos de infarto de miocardio y de hemorragia mayor, inicialmente no notificados (9).

En lo referente al ensayo pivotal ROCKET-AF llevado a cabo para la comercialización de rivaroxabán (9), tras la publicación de los datos del estudio se conoció que gran cantidad de los dispositivos empleados para la medición del INR en los pacientes en el brazo de warfarina contenían un error en el software, que produjo una lectura de INR inferior al dato real (10), lo que pudo tener un impacto relevante en los resultados obtenidos. Del mismo modo, a pesar de que se trataba de un estudio doble ciego, la FDA constató que el estadístico de la compañía había roto el ciego del estudio. Además, el plan de análisis estadístico se diseñó casi 1 año después del comienzo del reclutamiento de los pacientes, realizando la última modificación del mismo poco antes de concluir el ensayo (11).

En cuanto a apixabán, la FDA constató la manipulación de historias clínicas relativas al ensayo pivotal ARISTOTLE (5,12). En relación a edoxabán, técnicos de la FDA observaron que la warfarina se encontraba infradosificada en el ensayo de fase II llevado a cabo de forma previa al ensayo pivotal. Este hecho, tuvo como consecuencia que la dosis de edoxabán seleccionada para el ensayo fase III ENGAGE-AF a su vez se encontrara infradosificada (13).

En términos generales, la bibliografía disponible hasta la fecha pone de manifiesto que los ACOD serían no inferiores a los AVK en relación al riesgo de ictus en pacientes con FANV (14). Sin embargo, existe incertidumbre acerca del balance beneficio-riesgo considerando el riesgo de eventos tanto isquémicos como hemorrágicos.

En España, en el año 2015 se publicó un resumen de un estudio llevado a cabo en Valencia entre el año 2011 y 2014 en el que se evaluaba la efectividad y seguridad de los anticoagulantes orales en pacientes naïve con diagnóstico de FA (15). A pesar de que el estudio completo no ha sido publicado, al igual que el anterior, incluía únicamente pacientes naïve y en el mismo no se dispone de datos acerca de tratamientos basados en edoxabán ni apixabán. En este estudio no se observaron diferencias significativas en cuanto a la incidencia de ictus y mortalidad, y se obtuvieron resultados discordantes en cuanto a la incidencia de hemorragias, ya que dabigatrán estuvo asociado a un menor riesgo de hemorragia intracraneal y a un mayor riesgo de hemorragia gastrointestinal en comparación con acenocumarol. Por otra parte, la baja potencia del estudio dificulta la obtención de resultados concluyentes. En los últimos años los mismos autores han publicado otros estudios que incluían, al igual que el anterior, únicamente la población valenciana. Dichos estudios analizan únicamente adherencia y patrones o tendencias en relación al tratamiento anticoagulante oral, sin evaluar resultados clínicos finales (16, 17).

En 2017 BMJ Open publicó un estudio llevado a cabo por Carrasco-Garrido *et al.* en el cuál se analizaba el Conjunto Mínimo Básico de Datos correspondiente a hospitalizaciones debidas a anticoagulantes (CIE-9-MC E934.2) en España (18). Se observó un aumento en la incidencia de hospitalizaciones debidas a anticoagulantes desde el año 2010 al año 2013. Esto coincide en el tiempo con el inicio de la utilización de ACOD en España, hecho que podría haber condicionado el aumento de ingresos hospitalarios debido

a anticoagulantes observado. En este mismo estudio se identificó además al subgrupo de pacientes ancianos como una población especialmente susceptible de sufrir hospitalizaciones debido a anticoagulantes.

La tendencia al aumento en el número de hospitalizaciones debidas a anticoagulantes observada por Carrasco-Garrido *et al.* se sigue manteniendo a partir del año 2013 si analizamos la evolución de los datos correspondientes al CIE-9-MC E934.2 obtenidos a través del portal estadístico del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad del Gobierno de España (19). Adicionalmente, se observa que estos eventos afectan en mayor medida al subgrupo de pacientes mayores de 74 años.

En 2018 se han publicado tres ensayos clínicos con rivaroxabán que generan incertidumbres sobre este medicamento. En el ensayo NAVIGATE ESUS se comparó frente a aspirina en la prevención de ictus recurrente tras ictus embólico de origen desconocido. El rivaroxabán no mostró ser mejor que la aspirina y casi triplicó el riesgo de hemorragia grave (20). En Octubre de 2018, la compañía Bayer notificó la suspensión prematura del ensayo GALILEO en pacientes con reemplazo de la válvula aórtica transcáteter por un aumento de la mortalidad por todas las causas y de los acontecimientos tromboembólicos y hemorrágicos en los pacientes tratados con rivaroxabán en comparación con clopidogrel. Finalmente, se evaluó la eficacia y seguridad de rivaroxabán vs warfarina en pacientes de alto riesgo de tromboembolismo con síndrome antifosfolípido. El riesgo de episodios tromboembólicos, sangrado grave o muerte de origen vascular (variable principal) fue 7 veces superior en los pacientes tratados con rivaroxabán (21). Por otro lado, este mismo año la EMA denegó la autorización de comercialización de betrixaban, otro fármaco inhibidor del factor Xa, para la prevención de tromboembolismo venoso en pacientes hospitalizados en base a los resultados del ensayo APEX. En dicho estudio no se hallaron diferencias entre enoxaparina y betrixaban en cuanto a la variable principal de eficacia, y la incidencia de hemorragia mayor o hemorragia no mayor clínicamente relevante fue superior para betrixaban. Por tanto, la EMA concluyó que el balance beneficio-riesgo para dicho fármaco era desfavorable (22).

A nivel europeo, la EMA ha llevado a cabo un estudio observacional a través de 4 bases de datos europeas (entre ellas BIFAP) acerca del riesgo de hemorragia grave en pacientes con diagnóstico de FANV naïve a tratamiento con AVK o ACOD, cuyos resultados se han publicado en 2020. El riesgo de sangrado mayor de ACOD vs AVK variaba en función de la base de datos utilizada, siendo menor para ACOD en la base danesa pero mayor en la británica. En el caso particular del sangrado gastrointestinal, dabigatrán y rivaroxabán presentaron riesgos superiores a los AVK en todas las bases excepto la danesa, sin mostrarse con apixabán un riesgo mayor. No obstante, dicho estudio presenta ciertas limitaciones a destacar. Por un lado, el objetivo principal se basó en analizar el riesgo de hemorragia mayor, pero el estudio no contempló el análisis de los eventos isquémicos, cuya prevención constituye la indicación principal de los AVK y ACOD. Por otro lado, el proyecto abarcó únicamente pacientes naïve, los cuales representan un porcentaje reducido respecto al total de pacientes en tratamiento con anticoagulación

oral. En concreto los pacientes que quedaron excluidos del estudio por no tratarse de pacientes naïve, constituyen el grupo con mayor riesgo de complicaciones, debido a que presentan una exposición al tratamiento anticoagulante más prolongada (23).

Finalmente, en 2021, un estudio de cohortes realizado en una base de datos poblacional noruega, concluyó que el uso de ACOD en pacientes con FANV ≥ 75 años se asociaba con un riesgo de ictus y embolismo sistémico similar al de warfarina, siendo el riesgo de sangrado similar o menor con los ACOD (24).

Todo lo anterior justifica la necesidad de realizar un estudio en vida real con mayor seguimiento de los pacientes y que cuente con un diseño metodológico más robusto.

Finalidad del proyecto:

La finalidad del presente proyecto consiste en generar una evidencia robusta sobre la efectividad y seguridad de los ACOD en España y en comparación con AVK para pacientes con FANV, abarcando tanto los eventos isquémicos como hemorrágicos y mortalidad, a partir de un seguimiento prolongado de pacientes atendidos por nuestro Sistema Nacional de Salud (SNS).

Justificación del proyecto:

En el momento actual, resulta de vital importancia llevar a cabo estudios que permitan dar respuesta a cuestiones relevantes para la Salud Pública y la calidad asistencial que hasta la fecha no han sido analizadas en profundidad y que plantean incertidumbre, de manera que dispongamos de una evidencia sólida basada en datos de nuestro propio entorno que garantice un balance beneficio-riesgo favorable con el uso de los ACOD en la FANV.

En primer lugar, resulta especialmente necesario desarrollar un conocimiento más profundo acerca del empleo de los ACOD centrado en datos de nuestro propio SNS. La prevalencia de patologías y/o comorbilidades directamente implicadas en la incidencia de ictus (hipertensión, diabetes, etc.) varía entre las diferentes poblaciones y esto podría comprometer la extrapolación a nuestro entorno de los resultados obtenidos en otro tipo de población. Por otro lado, la escala CHA₂DS₂-VASC constituye en el momento actual la escala más ampliamente establecida para la predicción del riesgo de ictus, aunque presenta serias limitaciones, debidas principalmente a su bajo poder predictivo (25). Además, en el momento actual no se encuentra establecido el punto de corte en la escala CHA₂DS₂-VASC a partir del cual debería anticoagularse a los pacientes con FA para la prevención de eventos tromboembólicos, observándose discrepancias en las directrices de las diferentes sociedades científicas. La ESC recomienda considerar la anticoagulación en pacientes con CHA₂DS₂-VASC de 1 (2), mientras que el grupo de trabajo conformado por el *American College of Cardiology* y la *American Heart Association* recomienda anticoagular a partir de un CHA₂DS₂-VASC de 2 (7). Ante este hecho cabe pensar que la

proporción de pacientes anticoagulados en nuestro entorno puede ser potencialmente superior al de EEUU.

Del mismo modo, destaca la incertidumbre en el momento actual acerca del riesgo de complicaciones hemorrágicas de los ACOD en ciertas subpoblaciones como pacientes ancianos y pacientes con insuficiencia renal. En relación a esto, los ACOD teóricamente no requieren monitorización rutinaria de la acción farmacológica pero, a pesar de ello, en casos de hemorragia grave resulta esencial poder determinar la exposición al ACOD en un periodo de tiempo reducido y disponer de opciones para revertir la anticoagulación. En el momento actual, disponemos de un número limitado de test precisos para cuantificar los efectos de los ACOD y aún menos opciones para su reversión, lo que plantea serios problemas.

La gran mayoría de estudios observacionales disponibles acerca de ACOD han sido construidos a través de bases de datos administrativas, las cuales presentan una calidad cuestionable. Además, estas bases de datos presentan limitaciones importantes en cuanto a la disponibilidad de datos clínicos, y habitualmente no se encuentran validadas para las patologías actualmente en estudio. Por el contrario, el proyecto que actualmente se plantea se basa en la obtención de datos a través de la base de datos española BIFAP, lo que va a permitir obtener resultados concluyentes relativos a nuestro propio SNS. La principal ventaja frente a trabajos previos consiste en que está fundamentado en una base de datos de calidad demostrada, que cuenta con información clínica consolidada y en la cual las patologías en estudio se encuentran validadas (26). Por otro lado, el periodo de estudio que se plantea, en concreto de 12 años, resulta significativamente superior al de estudios previos, lo que va a contribuir a obtener información más amplia acerca de resultados clínicos de gran relevancia, como por ejemplo mortalidad. Del mismo modo, el proyecto va a incluir los datos más recientes (hasta el año 2021, inclusive), lo que va a hacer posible ampliar de manera muy significativa el conocimiento acerca de apixabán y edoxabán, comercializados a partir del año 2012.

Referencias:

1. Moran PS, Teljeur C, Ryan M, et al. Systematic screening for the detection of atrial fibrillation. Cochrane Database of Systematic Reviews 2016, Issue 6. Art. No.: CD009586.
2. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. Eur Heart J 2016;37:2893-2962.
3. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2013;369:2093-104.
4. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. N Engl J Med 2011;365:883-91.
5. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2011;365:981-92.
6. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N

Engl J Med 2009;361:1139-51.

7. January CT, Wann LS, Alpert JS, et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary: a report of the ACC/AHA Task Force on practice guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2014;130:2071-104.

8. Moore TJ, Cohen MR, Mattison DR, et al. Dabigatran, bleeding, and the regulators. *BMJ* 2014;349:g4517.

9. Cohen D. Concerns over data in key dabigatran trial. *BMJ* 2014;349:g4747.

10. Cohen. Data on trial of anticoagulant is to be reanalyzed after discovery that investigators used faulty device. *BMJ* 2015;351:h6431.

11. FDA Clinical Review: Nhi Beasley, Preston Dunnmon, Martin Rose. Application type: Standard, NDA 22-439 Xarelto (rivaroxaban). Center for drug evaluation and research, 5 November 2011 (last accessed 26/02/2018).

12. Seife C. Research misconduct identified by the US Food and Drug Administration: out of sight, out of mind, out of the peerreviewed literature. *JAMA Intern Med* 2015;175:567-77.

13. Lawrence J, Hung J. FDA Cardiovascular and Renal Drugs Advisory Committee. Edoxaban NDA 206316. Statistical Considerations, ENGAGE AF Trial.

14. Yao X, Abraham NS, Sangaralingham LR, et al. Effectiveness and Safety of Dabigatran, Rivaroxaban, and Apixaban Versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *J Am Heart Assoc* 2016;5.

15. Sanfélix-Gimeno G, Rodríguez-Bernal C, Hurtado I, et al. Effectiveness and Safety of New and Traditional Oral Anticoagulants in a Population-Based Cohort of New Users with Atrial Fibrillation. *Value Health* 2015;18:A378.

16. Rodríguez-Bernal CL, Peiró S, Hurtado I, García-Sempere A, Sanfélix-Gimeno G. Primary Nonadherence to Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation: Real-World Data from a Population-Based Cohort. *J Manag Care Spec Pharm* 2018;24:440-8.

17. Hurtado-Navarro I, García-Sempere A, Rodríguez-Bernal C, Santa-Ana-Tellez Y, Peiró S, Sanfélix-Gimeno G. Estimating Adherence Based on Prescription or Dispensation Information: Impact on Thresholds and Outcomes. A Real-World Study With Atrial Fibrillation Patients Treated With Oral Anticoagulants in Spain. *Front Pharmacol* 2018;9:1353.

18. Carrasco-Garrido P, Hernández-Barrera V, Esteban-Hernández J, et al. Adverse drug reactions to anticoagulants in Spain: analysis of the Spanish National Hospital Discharge Data (2010-2013). *BMJ Open* 2017;7:e013224.

19. Portal estadístico [Internet]. Madrid: Ministerio de Sanidad y Política Social. Gobierno de España. [acceso 21 de febrero de 2018].

20. Hart RG, Sharma M, Mundl H, Kasner SE, Bangdiwala SI, Berkowitz SD, et al. Rivaroxaban for Stroke Prevention after Embolic Stroke of Undetermined Source. *N Engl J Med* 2018; 378:2191-201.

21. Pengo V, Denas G, Zoppellaro G, Jose SP, Hoxha A, Ruffatti A, et al. Rivaroxaban vs warfarin in high-risk patients with antiphospholipid syndrome. *Blood*. 2018;132(13):1365-71.

22. Cohen AT, Harrington RA, Goldhaber SZ, Hull RD, Wiens BL, Gold A, et al. Extended Thromboprophylaxis with Betrixaban in Acutely Ill Medical Patients. *Sesión* 2016;375(6):534-44.

23. Souverein PC, van den Ham HA, Huerta C, Martín Merino E, Montero D, León-Muñoz LM, et al. Comparing risk of major bleeding between users of different oral anticoagulants in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Br J Clin Pharmacol* 2020;1-13. DOI: 10.1111/bcp.14450.
24. Rutherford O-CW, Jonasson C, Ghanima W, Söderdahl F, Halvorsen S. Effectiveness and safety of oral anticoagulants in elderly patients with atrial fibrillation. *Heart* 2021;0:1–8. doi:10.1136/heartjnl-2020-318753.
25. Lip GY, Nielsen PB. Should Patients With Atrial Fibrillation and 1 Stroke Risk Factor (CHA2DS2-VASc Score 1 in Men, 2 in Women) Be Anticoagulated? Yes: Even 1 Stroke Risk Factor Confers a Real Risk of Stroke. *N Engl J Med* 2017;377(16):1513-24.
26. Maciá-Martínez, M. A., Gil, M., Huerta, C., Martín-Merino, E., Álvarez, A., Bryant, V., Montero, D., & BIFAP Team (2020). Base de Datos para la Investigación Farmacoepidemiológica en Atención Primaria (BIFAP): A data resource for pharmacoepidemiology in Spain. *Pharmacoepidemiology and drug safety*, 29(10), 1236–1245. <https://doi.org/10.1002/pds.5006>.

Hipótesis:

Considerando de forma conjunta el riesgo de sufrir un evento aterotrombótico no fatal (ictus isquémico, accidente isquémico transitorio, embolia pulmonar o infarto de miocardio), el riesgo de hemorragia mayor y el riesgo de muerte por todas las causas, podría haber diferencias en el beneficio clínico neto entre los anticoagulantes antagonistas de la vitamina K (AVK) y los anticoagulantes orales de acción directa (ACOD) en la población española con fibrilación auricular no valvular (FANV).

Objetivos:

Objetivo principal:

Evaluar el beneficio clínico neto [riesgo combinado de sufrir episodios aterotrombóticos agudos no fatales (ictus isquémico, accidente isquémico transitorio (AIT), embolia pulmonar o infarto de miocardio), hemorragia mayor o muerte] con la exposición previa a anticoagulantes antagonistas de la vitamina K (AVK) (acenocumarol, warfarina) o a los anticoagulantes orales de acción directa (ACOD) (dabigatrán, rivaroxabán, apixabán, edoxabán) en pacientes con fibrilación auricular no valvular (FANV).

Sub-objetivo principal de eficacia:

Evaluar la asociación entre el riesgo de sufrir episodios aterotrombóticos agudos fatales o no fatales (ictus isquémico, AIT, embolia pulmonar o infarto de miocardio) con la exposición previa a AVK o a ACOD en pacientes diagnosticados de FANV.

Sub-objetivo principal de seguridad:

Evaluar la asociación entre el riesgo de sufrir hemorragia mayor con la exposición previa a AVK o a ACOD en pacientes diagnosticados de FANV.

Objetivos secundarios:

1. Evaluar la asociación planteada en el objetivo principal en función de cada principio activo anticoagulante.
2. Evaluar la asociación planteada en el objetivo principal estimando el riesgo de cada evento de manera individual:
 - 2.1 Enfermedad cerebrovascular (ictus isquémico + AIT)
 - 2.2 Embolia pulmonar
 - 2.3 Infarto de miocardio
 - 2.4 Hemorragia mayor
 - 2.5 Muerte por todas las causas
 - 2.6 Hospitalización asociada al uso de anticoagulantes

Metodología:

Diseño

Estudio retrospectivo de cohortes.

Se utilizará como fuente de información los datos procedentes de la base de datos española de atención primaria BIFAP.

BIFAP se gestiona desde 2001 por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (www.bifap.org), cuenta con 14.810 médicos colaboradores de nueve comunidades autónomas e información de 20.831.855 historias clínicas anonimizadas.

Sujetos del estudio

La cohorte del estudio estará formada por pacientes con al menos 18 años de edad, de ambos sexos y con un diagnóstico de fibrilación auricular no valvular (FANV). Dentro de esta cohorte, se identificarán los pacientes con al menos una prescripción de los siguientes fármacos anticoagulantes entre el 1 de enero de 2010 y el 31 de diciembre de 2021: acenocumarol, warfarina, dabigatrán, rivaroxabán, apixabán y edoxabán. La prescripción de anticoagulante deberá iniciarse en una fecha, denominada fecha índice, igual o posterior al diagnóstico de FANV (sin existir un plazo máximo determinado entre el diagnóstico y la prescripción de anticoagulantes).

Los pacientes no habrán presentado episodios previos de enfermedad neoplásica, con excepción del cáncer basocelular de piel, y acreditarán al menos un año de seguimiento adecuado en la base de datos antes del diagnóstico.

Los códigos diagnósticos para la identificación de la cohorte se muestran en el Anexo I.

Todos los pacientes serán seguidos desde la fecha índice hasta el momento en que se produzca alguno de los siguientes eventos (criterios de parada): enfermedad neoplásica, muerte o finalización del periodo de estudio (31/12/2021). En este caso, el final de seguimiento de los sujetos corresponderá a la fecha en la que acontezca cualquiera de dichos eventos por primera vez durante el periodo de seguimiento del estudio.

Adicionalmente, en caso de fallecimiento durante el periodo de seguimiento, si dentro de los 30 días anteriores al fallecimiento se dio cualquier evento considerado en la variable de resultado, la causa de la muerte se asociará a dicho evento.

Antes de proceder al análisis, se procederá a una validación de una muestra de los episodios isquémicos, hemorrágicos y de hospitalización asociados al anticoagulante que se encuentren registrados en la base de datos. Dicha muestra se seleccionará aleatoriamente, y la validación se llevará a cabo manualmente por dos investigadores de forma independiente. En el momento de la validación los investigadores no dispondrán de la información acerca de la exposición de los sujetos a AVK o ACOD. El objetivo de la validación será comprobar que dichos episodios son incidentes y que el diagnóstico basal de fibrilación auricular no tiene origen valvular.

Definición de la exposición

Se identificarán las prescripciones de anticoagulantes en nuevos usuarios de estos medicamentos (acenocumarol, warfarina, dabigatrán, rivaroxabán, apixabán y edoxabán), dentro de una cohorte de pacientes con un diagnóstico de FANV. Los códigos ATC de los fármacos anticoagulantes se muestran en el Anexo I. Se considerarán expuestos aquellos sujetos con prescripción de anticoagulantes a partir de la fecha índice. La duración de la exposición se calculará en función de la cantidad de dosis diarias contenidas del fármaco en el envase prescrito.

Los episodios de tratamiento con un anticoagulante se definen como prescripciones consecutivas de un anticoagulante, permitiendo un periodo máximo de 30 días entre una prescripción y la siguiente. En el caso de que se produzcan varias prescripciones de un mismo principio activo de forma concomitante, se permitirá sumar los periodos individuales de cada prescripción hasta un máximo de 90 días.

A efectos del objetivo principal y tomando como referencia el momento en que finaliza el seguimiento del paciente, se entenderá por "current use" el periodo comprendido por el episodio de tratamiento

inmediatamente anterior, aceptando los márgenes de 30 días y 90 días previamente descritos. Así mismo, se considerarán "past use" el resto de episodios de tratamiento con anticoagulante que no cumplan los requisitos de "current use".

Si dentro de un determinado episodio de tratamiento se identifica la prescripción de otro anticoagulante, se entenderá que el paciente ha cambiado de medicación, interrumpiéndose en ese mismo momento el episodio del fármaco original. El paciente que presenta exposición a más de un anticoagulante será considerado, a efectos del análisis principal, como expuesto a aquel más próximo al momento en que acontece por primera vez uno de los eventos que componen la variable principal. Adicionalmente se efectuarán análisis de sensibilidad para confirmar la robustez de los resultados obtenidos en esta primera aproximación, así como para explorar el efecto de la duración de tratamiento registrada y la dosis empleada en el momento del fin del seguimiento.

A efectos de los objetivos secundarios (infarto de miocardio, embolia pulmonar, accidente isquémico transitorio y hospitalización asociada al uso de anticoagulantes), se considerará la exposición a anticoagulantes de los sujetos en el momento en el que acontecen dichos eventos asumiendo la definición de "current use" y "past use" definida anteriormente.

Variables de resultado

La variable principal de interés estimará el riesgo combinado de sufrir episodios aterotrombóticos no fatales (ictus isquémico, AIT, embolia pulmonar o infarto de miocardio), hemorragia mayor o muerte, asociado a la exposición de anticoagulantes orales antagonistas de la vitamina K o de acción directa.

El grupo de referencia estará constituido por los pacientes "current use" de anticoagulantes antagonistas de la vitamina K (AVK): acenocumarol o warfarina. El grupo de comparación incluirá a los pacientes "current use" de anticoagulantes orales de acción directa (ACOD): dabigatrán, rivaroxabán, apixabán o edoxabán.

Se adoptará la definición de hemorragia mayor establecida por la International Society on Thrombosis and Haemostasis (Schulman et al, 2005). Esto incluye el sangrado fatal, sangrado sintomático en áreas u órganos críticos (intracraneal, intraespinal, intraocular, retroperitoneal, intraarticular, pericárdico, intramuscular con síndrome compartimental), o sangrado que requiere transfusión de al menos dos unidades de sangre. Los códigos diagnósticos de las variables de resultado se muestran en el Anexo I.

Adicionalmente se determinará la variable principal de eficacia como el riesgo de sufrir episodios aterotrombóticos agudos fatales o no fatales (ictus isquémico, AIT, embolia pulmonar o infarto de miocardio) con la exposición previa a AVK o a ACOD. La variable principal de seguridad se estimará como el riesgo de sufrir hemorragia mayor con la exposición a dichos fármacos. Los eventos de mortalidad por

cualquier causa se considerarán dentro de la variable principal combinada pero no se incluirán dentro de la variable principal de eficacia ni de seguridad.

El concepto de episodio “fatal” hace referencia a cualquier evento incluido en las variables de resultado que ocurre dentro de los 30 días previos al fallecimiento del paciente. En caso de que en los 30 días sucesivos al evento el paciente no haya fallecido, dicho evento se calificará como “no fatal”.

Las variables secundarias estimarán el riesgo combinado de la variable principal para cada principio activo, así como el riesgo de cada componente individual por separado. La hospitalización debida al uso de anticoagulantes se estimará a través de la información del Conjunto Mínimo de Base de Datos (CMBD), basada en los códigos correspondientes de CIE-9 y CIE-10.

Variables de confusión

Además de la información relacionada con la exposición y los desenlaces de interés, se recogerán las siguientes variables potencialmente confusoras identificadas en la bibliografía como factores de riesgo de sangrado o evento aterotrombótico: antecedentes de embolismo pulmonar, de enfermedad cerebrovascular o de hemorragia mayor; insuficiencia renal crónica, anemia, trombocitopenia, insuficiencia hepática, hipertensión, diabetes mellitus, proteinuria, EPOC, enfermedad arterial periférica, otras arritmias distintas de la fibrilación auricular e insuficiencia cardíaca. También se recogerán datos básicos de los pacientes, tales como la edad, sexo, índice de masa corporal (IMC), consumo de tabaco o alcohol, y grado en que los pacientes están anticoagulados de forma efectiva (INR o tiempo en rango terapéutico (TRT)).

En cuanto a la utilización de medicamentos concomitantes, se registrará el uso de los siguientes fármacos o grupos terapéuticos potencialmente relacionados con eventos isquémicos o hemorrágicos: corticoides, AINEs, antidepresivos, benzodiazepinas, heparina, antiagregantes plaquetarios, estatinas, antihipertensivos, insulina, antidiabéticos orales y fármacos antiarrítmicos.

Tanto las covariables como los medicamentos concomitantes corresponderán a aquellos que consten como activos en la historia del paciente dentro de los 30 días anteriores al final del seguimiento.

Análisis de los datos

Las características basales de los pacientes se presentarán como medias, o proporciones cuando sea apropiado, junto a sus desviaciones estándar. Se calculará la tasa cruda de incidencia de las variables de interés por 1000 personas/año, estratificando por sexo y grupos de edad. Para estimar el efecto de los ACOD en las variables de resultado se llevarán a cabo modelos de supervivencia multinivel. Se utilizará el paquete estadístico 'R' como software de análisis.

De forma adicional a los análisis efectuados en la población total de la cohorte, se realizarán análisis de las variables principales y secundarias en los siguientes subgrupos al inicio del seguimiento: población

>74 años, pacientes naïve al tratamiento anticoagulante, pacientes en prevención secundaria y pacientes con insuficiencia renal crónica. Se define paciente naïve como aquel que carece de antecedentes de tratamiento anticoagulante con anterioridad a 01/01/2010.

Para la categorización de los pacientes como prevención secundaria se verificará la existencia de cualquiera de los códigos diagnósticos de eventos isquémicos/hemorrágicos descritos en el Anexo I con anterioridad a la fecha índice.

En el caso de la variable principal combinada, se realizarán análisis de sensibilidad con objeto de estimar la robustez de los resultados. En este sentido se comprobará si el beneficio clínico neto varía en función de la dosis diaria empleada de fármacos ACOD (300mg ó 220mg de dabigatrán; 20mg ó 15mg de rivaroxabán; 10mg ó 5mg de apixabán; 60mg ó 30mg de edoxabán), tiempo de exposición (duración acumulada ≤ 3 meses; >3 pero ≤ 6 meses; >6 meses), el grado efectivo de anticoagulación del paciente (TRT $>60\%$; 50-60%; $<50\%$) y su riesgo basal según la escala CHA₂DS₂-VASc (estratos 0, 1, 2, >2) y HAS-BLED. Por último, también se estimará la variable principal combinada para el anticoagulante edoxabán distinguiendo entre los pacientes con perfil renal normal y patológico.

El TRT corresponderá al final del periodo de seguimiento de los sujetos y se calculará a partir de los datos de INR a través del método estándar internacional de Rosendaal (*Rosendaal FR, Cannegiester SC, van der Meer FJM, Briet E. A method to determine the optimal intensity of oral anticoagulant therapy. Thromb Haemost 1993;69(3):236-9*). Para su cálculo se requieren los valores de INR junto a la fecha a la que corresponden los mismos. Se empleará la calculadora automática diseñada por EvalMed para el cálculo de TRT:

http://evalmedicamento.weebly.com/uploads/1/0/8/6/10866180/calculadora_del_trt_del_inr_2-3_por_el_m%C3%A9todo_de_rosendaal.xlsx

La puntuación en las escalas CHA₂DS₂-VASc y HAS-BLED se establecerá en la fecha índice (inicio de prescripción de anticoagulantes) (ver Anexo I).

La existencia de insuficiencia renal crónica corresponderá al final del periodo de seguimiento de los sujetos y se determinará a través de los códigos diagnósticos especificados en el Anexo I.

También se llevará a cabo un análisis de sensibilidad excluyendo los AIT de la variable principal de eficacia. Adicionalmente, se realizará un análisis de sensibilidad para las hemorragias mayores excluyendo las hemorragias mayores secundarias a traumatismo (ver Anexo I).

Aspectos éticos

Se respetará la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales y las historias de los pacientes estarán en todo momento anonimizadas.

Igualmente se cumplirán todos los requisitos exigidos en la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación biomédica.

El estudio se remitirá al Comité Ético de Investigación Clínica de Navarra para su evaluación y a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios para su clasificación como estudio posautorización de tipo observacional con medicamentos de uso humano. Así mismo se inscribirá en el Registro de proyectos de investigación del Departamento de Salud de la Comunidad Foral de Navarra y en el Registro Español de Estudios Clínicos (REec).

Limitaciones del estudio

Entre las principales limitaciones del estudio se encuentra la potencial dificultad para extraer una información completa y homogénea de la base de datos, lo que puede ocasionar un sesgo de información. Puede haber carencia parcial o total de algunos datos clínicos de interés, tales como la información sobre hemorragias, hospitalización, registros de funcionalidad hepática y renal, o estatus de hábitos tóxicos.

Por otro lado, como estudio observacional también puede incurrir en el sesgo de selección, por otra parte inherente a este diseño. Concretamente se encuentra ligado a una potencial clasificación errónea en cuanto al estatus de exposición, a factores de confusión no conocidos y a la ausencia de datos en pacientes concretos.

En tercer lugar, a pesar de que todos los fármacos de interés requieren la prescripción de un facultativo, la utilización de AINEs o antiagregantes plaquetarios (ácido acetilsalicílico) sin receta médica podría influir en cierta medida, tanto en la exposición real a anticoagulantes como en el riesgo de sangrado. Se puede producir un sesgo debido a que las bases de datos no suelen documentar con exhaustividad el consumo de medicamentos sin receta médica. En cualquier caso es previsible que esta limitación se distribuya por igual con independencia del anticoagulante empleado (sesgo no diferencial), sin afectar de forma significativa a la validez de las conclusiones del estudio.

Por último, los ACOD son actualmente medicamentos sujetos a visado de la inspección médica, a diferencia de lo que ocurre con los AVK. En este sentido, se ajustará por múltiples variables relevantes con objeto de minimizar las potenciales diferencias en la indicación de ambos grupos de fármacos.

Anexo I

DESCRIPCIÓN DE LA COHORTE:

Pacientes con al menos 18 años de edad, de ambos sexos y con un diagnóstico de fibrilación auricular no valvular (FANV) con al menos una prescripción de los siguientes fármacos anticoagulantes entre el 1 de enero de 2010 y el 31 de diciembre de 2018. La prescripción de anticoagulante deberá iniciarse en una fecha, denominada fecha índice, igual o posterior al diagnóstico de FANV. Los sujetos deberán disponer de al menos un año de seguimiento adecuado en la base de datos antes del diagnóstico.

Códigos diagnósticos de fibrilación auricular:

Variable	CIAP-2	CIE-9	CIE-10
Fibrilación auricular	K78	427.31	I48

Criterios de exclusión:

- Pacientes con fibrilación auricular valvular:

Se excluirá a los pacientes que además del código diagnóstico de fibrilación auricular tenga a su vez alguno de los siguientes códigos de manera previa a la fecha índice:

Diagnóstico	CIAP-2	CIE-9	CIE-10
Patología valvular	K83	424.x 396.x 394.x	Q23.3 I05 I08 I34

- Pacientes con flúter auricular:

Se excluirá a los pacientes cuyo CIE-10 corresponda a flúter auricular de manera previa a la fecha índice:

Diagnóstico	CIAP-2	CIE-9	CIE-10
Flúter auricular	K78	427.32	I48.3 I48.4 I48.92

- Pacientes con antecedente de enfermedad neoplásica (con excepción del cáncer basocelular de la piel):

Aplicar filtro de enfermedad neoplásica de BIFAP para excluir a los pacientes que presenten neoplasias de manera previa a la fecha índice.

- Pacientes sin prescripción de anticoagulantes entre el 01/01/2010 y el 31/12/2018.

FECHA ÍNDICE:

Corresponde a la fecha en la que se registra por primera vez una prescripción de anticoagulantes (códigos ATC que se muestran a continuación).

Según esto se diferenciarán 2 situaciones:

- **Pacientes naïve:** pacientes sin registro de prescripciones de anticoagulantes previo a 01/01/2010.
- **Pacientes pretratados:** pacientes con registro de prescripciones de anticoagulantes previo a 01/01/2010.

FINAL DEL SEGUIMIENTO:

Fecha en la que acontece un ictus isquémico, una hemorragia mayor, una enfermedad neoplásica o muerte. En los sujetos en los que no ocurre ninguno de estos eventos, el final de seguimiento corresponderá al final del periodo de estudio (31/12/2018).

Los infartos de miocardio, embolias pulmonares y los accidentes isquémicos transitorios (AIT) serán registrados pero no interrumpirán el seguimiento del paciente.

En el caso de fallecimiento, si dentro de los 30 días anteriores al fallecimiento se dio un evento considerado en la variable principal, la causa de la muerte se asociará a dicho evento.

CÓDIGOS ATC ANTICOAGULANTES:

Grupo	Principio activo	ATC
Antagonistas de la vitamina K (AVK)	Acenocumarol	B01AA07
	Warfarina	B01AA03
Anticoagulantes orales de acción directa (ACOD)	Dabigatrán	B01AE07
	Rivaroxabán	B01AF01
	Apixabán	B01AF02
	Edoxabán	B01AF03

CÓDIGOS DIAGNÓSTICOS DE LAS VARIABLES DE RESULTADO:

Durante todo el periodo de seguimiento.

Variable de resultado	CIAP-2	CIE-9	CIE-10
Ictus isquémico	K90	434.91	I63
AIT	K89	435.9	G45
Embolia pulmonar	K93	415.1	I26
IAM	K75	410.9	I21
Hemorragia mayor	Detallado a continuación		

Tal y como se indica en el protocolo, se adoptará la definición de hemorragia mayor establecida por la International Society on Thrombosis and Haemostasis (Schulman et al, 2005). Esto incluye el sangrado

fatal, sangrado sintomático en áreas u órganos críticos (intracraneal, intraespinal, intraocular, retroperitoneal, intraarticular, pericárdico, intramuscular con síndrome compartimental), o sangrado que requiere transfusión de al menos dos unidades de sangre.

A continuación se indican los códigos diagnósticos de aquellas hemorragias que se consideran mayores independientemente de que hayan requerido o no transfusión:

Variable de resultado	CIAP-2	CIE-9	CIE-10
Hemorragias mayores	K90 hemorrágico	336.1	G95.19
	D16	360.43	H11.3
	D15	362.81	H31.3
	N80	363.61	H31.41
	H05	363.62	H35.6
		363.72	H43.1
		379.23	H44.81
		423.0	I31.2
		430	I60.
		431	I61.
		432.	I62.
		532.00	K25.0
		532.01	K25.4
		532.20	K25.6
		532.21	K26.0
		532.40	K26.2
		532.41	K26.4
		532.60	K26.6
		532.61	K27.0
		533.00	K27.2
		533.01	K27.4
		533.20	K27.6
		533.21	K28.0
		533.40	K28.2
		533.41	K28.4
		533.60	K28.6
		533.61	K29.81
		534.00	K29.91
		534.01	K31.811
		534.20	K55.21
		534.21	K57.11
		534.40	K57.13
		534.41	K57.31
	534.60	K57.33	
	534.61	K62.5	

		535.51	K63.81
		535.61	K66.1
		537.83	K92.0
		562.02	K92.1
		562.03	K92.2
		562.12	K92.2
		562.13	M25.0
		568.81	N42.1
		569.3	R31.9
		569.85	R58
		569.86	
		578.	
		593.81	
		599.7	
		719.1	

Los códigos diagnósticos de las hemorragias que necesariamente requieren la coexistencia de transfusión para considerarse mayores se indican a continuación:

Variable de resultado	CIAP-2	CIE-9	CIE-10
Hemorragias que requieren coexistencia de transfusión	A10 D14 R06	455.2	D65
		455.5	N50.1
		455.8	K22.8
		456.0	I85.01
		530.7	I85.11
		530.82	K06.8
		531.00	R04.
		531.01	K22.11
		531.20	K29.01
		531.21	K29.21
		531.40	K29.31
		531.41	K29.41
		531.60	K29.51
		531.61	K29.61
		535.01	K29.71
		535.11	
		535.21	
		535.31	
		535.41	
		535.71	
		456.20	
		459.0	
		784.7	
		784.8	
		786.3	
		286.6	

Para que estas últimas puedan considerarse hemorragia mayor requieren la coexistencia de un código diagnóstico relacionado con transfusión durante el ingreso hospitalario:

Variable	CIE-9	CIE-10
Transfusión	99.03 99.04 99.05 99.06 99.07 99.09	Z51.3 30233H1 30243H1 30253H1 30263H1 30233N1 30233P1 30243N1 30243P1 30253N1 30253P1 30263N1 30263P1 30233R1 30243R1 30253R1 30263R1 30233T1 30233V1 30233W1 30243T1 30243V1 30243W1 30253T1 30253V1 30253W1 30263T1 30263V1 30263W1 30233J1 30233K1 30233L1 30233M1 30243J1 30243K1 30243L1 30243M1 30253J1 30253K1 30253L1 30253M1 30263J1 30263K1 30263L1 30263M1 30233Q1 30243Q1 30253Q1 30263Q1

ANÁLISIS DE SENSIBILIDAD HEMORRAGIAS NO TRAUMÁTICAS:

Adicionalmente, se realizará un análisis de sensibilidad excluyendo a las hemorragias secundarias a traumatismo:

Se excluirán los siguientes códigos diagnósticos:

Variable de resultado	CIAP-2	CIE-9	CIE-10
Hemorragias secundarias a traumatismo		800.2	S06.34
		800.3	S06.35
		800.7	S06.36
		800.8	S06.37
		801.2	S06.38
		801.3	S06.4
		801.7	S06.5
		801.8	S06.6
		803.2	T79.2
		803.3	T82.83
		803.7	T83.83
		803.8	
		804.2	
		804.3	
		804.7	
		804.8	
		852.	
		853.	
		958.2	
		997.02	
	998.11		

DEFINICIÓN OPERATIVA DE EPISODIO NO FATAL:

Paciente con alguno de los códigos diagnósticos especificados en las tablas anteriores y que no haya fallecido en los 30 días posteriores a dicho evento.

DEFINICIÓN OPERATIVA DE EPISODIO FATAL:

Paciente con alguno de los códigos diagnósticos especificados en las tablas anteriores y que haya fallecido en los 30 días posteriores al evento.

CÓDIGOS DIAGNÓSTICOS PARA LA IDENTIFICACIÓN DE SUJETOS EN PREVENCIÓN SECUNDARIA:

Para considerarse prevención secundaria, el sujeto debe haber presentado cualquiera de los siguientes códigos diagnósticos con anterioridad a la fecha índice (inicio de la exposición a antiacoagulantes).

Evento	CIAP-2	CIE-9	CIE-10
ANGINA INESTABLE	K74	411.1	I20
ARTERIOSCLEROSIS CORONARIA CON ANGINA	K74	414.00	

CARDIOPATIA ISQUEMICA CON ANGINA	K74	414.9	
ISQUEMIA CARDIACA CON ANGINA (INC. INFARTO IAM ANTIGUO)	K74	414.9	
ISQUEMIA MIOCARDICA CRONICA CON ANGINA	K74	414.9	
INSUFICIENCIA CORONARIA CON ANGINA	K74	411.89	
ANGINA CON ESPASMO	K74	413.9	I20
ANGINA DE ESFUERZO	K74	413.9	I20
ANGOR PECTORIS, ANGINA DE PECHO	K74	413.9	I20
DOLOR ISQUEMICO CARDIACO	K74	786.51	I24
INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO, IAM (HASTA DIA 28 DESDE INICIO)	K75	410.91	I21, I22, I23
CARDIOPATIA ISQUEMICA SIN ANGINA	K76	414.9	I24, I25
ENFERMEDAD CARDIACA ARTERIOESCLEROTICA	K76	414.00	I70
ISQUEMIA CARDIACA SIN ANGINA (INC. INFARTO IAM ANTIGUO)	K76	414.9	I24, I25
ARTERIOSCLEROSIS CARDIACA	K76	414.00	
ARTERIOSCLEROSIS CORONARIA SIN ANGINA	K76	414.00	
ATEROESCLEROSIS CORONARIA	K76	414.00	I70, I73
ANEURISMA CARDIACO	K76	414.10	I71, I72
ISQUEMIA CORONARIA SILENTE	K76	414.9	
MIOCARDIOPATIA ISQUEMICA	K76	414.9	I42, I43
INSUFICIENCIA VERTEBROBASILAR, BASILAR	K89	435.3	G46
ARTERIOSCLEROSIS CEREBRAL, ISQUEMIA TRANSITORIA	K89	435.9	G45
ATAQUE CEREBRAL ISQUEMICO TRANSITORIO (AIT) (TIA)	K89	435.9	G45
ISQUEMIA CEREBRAL TRANSITORIA	K89	435.9	G45
AMNESIA TRANSITORIA GLOBAL	K89	437.7	
HEMORRAGIA SUBARACNOIDEA	K90	430	I60
HEMORRAGIA CEREBRAL	K90	431	I61, I62
ACCIDENTE CEREBROVASCULAR/ICTUS/ACV	K90	436	I64, I67
ARTERIOSCLEROSIS CEREBRAL, ACV, ICTUS	K90	436	
TROMBOSIS CEREBRAL	K90	434.00	
EMBOLISMO CEREBRAL	K90	434.10	
OCLUSION/ESTENOSIS ARTERIAL CEREBRAL	K90	434.90	I65, I66
INFARTO CEREBRAL	K90	434.91	I63

ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR	K91	436	I68
ANEURISMA CEREBRAL	K91	437.3	
SECUELA/S DE ICTUS/ACV	K91		I69
ATEROSCLEROSIS PERIFERICA/ENFERMEDAD ARTERIAL PERIFERICA	K92	440.20	
EMBOLIA PULMONAR, TROMBOSIS PULMONAR, TROMBEOMBOLISMO PULMONAR	K93	415.19	I26

CÓDIGOS DIAGNÓSTICOS DE COVARIABLES:

Se considerará la existencia de los siguientes códigos diagnósticos al final del periodo de seguimiento:

Evento	CIAP-2	CIE-9	CIE-10
Antecedentes de embolismo pulmonar	K93	415.19	I26
Enfermedad cerebrovascular	K89, K90, K91	430, 431, 434.0, 434.1, 434.9, 434.91, 435.3, 435.9, 436, 437.2, 437.3, 437.7	I60, I61, I62, I63, I64, I65, I66, I67, I68, G45, G46, I60, I69
Hemorragia mayor	Mismos códigos que para la variable de resultado		
Insuficiencia renal crónica	U99.01	585.9, 39.27	N18
Anemia	B78, B80, B81, B82	280.0, 280.9, 281.0, 281.1, 281.2, 281.4, 281.9, 282.0, 282.4, 282.60, 282.9, 283.9, 284.9, 285.8, 285.9	D50, D51, D52, D53, D55, D56, D57, D58, D59, D60, D61, D62, D63, D64
Trombocitopenia	B83	287.3	D69.6
Insuficiencia hepática	D97	571.1, 571.5, 571.8, 572.3, 572.4, 573.3, 573.9	B15, B16, B17, B18, B19
Hipertensión	K85, K86, K87	401.0, 401.9, 402.90, 403.90, 404.90	I10, I11, I12, I13, I15
Diabetes mellitus	T89, T90	250.01, 250.02	E10, E11, E12, E13, E14
Proteinuria	U98	791.0	N06, R80
EPOC	R95	496	J44
Enfermedad arterial periférica	K92	440.20	I70

Otras arritmias distintas de la fibrilación auricular	K79, K80, K84	426.10, 426.50, 427.9, 426.7, 426.89, 426.9, 427.0, 427.1, 427.2, 427.32, 427.41, 427.42, 427.5, 427.60, 427.60, 427.81, 427.89, 427.9	I44, I45, I46, I47, I49
Insuficiencia cardiaca	K77	428.0, 428.1, 428.9	I50
Consumo de tabaco	P17	305.1	--
Consumo alcohol	P15	305.01, 303.90	Y90, Y91

CÓDIGOS ATC DE LOS MEDICAMENTOS CONSIDERADOS COMO COVARIABLES:

Se considerará la prescripción de los siguientes fármacos en los 30 días previos al final del periodo de seguimiento.

Grupo de medicamentos	ATC
Corticoides	H02
AINEs	M01A
Antidepresivos	N06A
Benzodiazepinas	N05B, N05C
Heparina, fondaparinux	B01AB, B01AX
Antiagregantes	B01AC
Estatinas	C10
Antihipertensivos	C02
Insulina	A10A
Antidiabéticos orales	A10B
Antiarrítmicos	C01B

OTRAS COVARIABLES:

Corresponden al final del periodo de seguimiento.

-Edad

-Sexo

-Índice de masa corporal (IMC):

Calculado como: $\text{peso(kg)/talla (m}^2\text{)}$

-Grado en que los pacientes están anticoagulados de forma efectiva (INR o tiempo en rango terapéutico (TRT)):

El TRT se calcula a partir de los datos de INR. Se calculará mediante el método estándar internacional de Rosendaal (Rosendaal FR, Cannegiester SC, van der Meer FJM, Briet E. A method to determine the optimal intensity of oral anticoagulant therapy. Thromb Haemost 1993;69(3):236-9). Para su cálculo se requieren los valores de INR junto a la fecha a la que corresponden los mismos. Se empleará la calculadora automática diseñada por EvalMed para el cálculo de TRT:

http://evalmedicamento.weebly.com/uploads/1/0/8/6/10866180/calculadora_del_trt_del_inr_2-3_por_el_m%C3%A9todo_de_rosendaal.xlsx

CÁLCULO HAS-BLED

La puntuación de la escala CHA2DS2-VASc y HAS-BLED se establecerá en la fecha índice (inicio de exposición a anticoagulantes).

Factor riesgo	Descripción	Códigos CIAP/ATC	Puntos
H	Hipertensión: (incontrolado, Sistólica >160 mmHg)	<p><u>CIAP-2:</u> K85, K86, K87 <u>CIE-9:</u> 401.0, 401.9, 402.90, 403.90, 404.90 <u>CIE-10:</u> I10, I11, I12, I13, I15 (no se define PAS>160 mmHg)</p>	1
A	<p>Función renal anormal: Diálisis, trasplante, Cr >2,26 mg/dL o >200 µmol/L</p> <p>Función hepática anormal: Cirrosis o Bilirrubina >2x del valor normal o AST/ALT/AP >3x del valor normal</p>	<p><u>CIAP-2:</u> U99.01, U28 <u>CIE-9:</u> 585.9, 39.27, V45.11, V56.0, 39.95, 55.69 <u>CIE-10:</u> N18, Z49 o creatinina</p> <p><u>CIAP-2:</u> D97 <u>CIE-9:</u> 571.1, 571.5, 571.8, 572.3, 572.4, 573.3, 573.9, <u>CIE-10:</u> K70, K71, K72, K73K K74, K75, K76, K77 o Bilirrubina o AST/ALT/AP</p>	1 1
S	ACV: historia previa de ACV	<p><u>CIAP-2:</u> K89, K90, K91 <u>CIE-9:</u> 430, 431, 434.0, 434.1, 434.9, 434.91, 435.3, 435.9, 436, 437.2, 437.3, 437.7 <u>CIE-10:</u> I60, I61, I62, I63, I64, I65, I66, I67, I68, G45, G46, I60, I69</p>	1
B	Hemorragia: Hemorragia previa importante o predisposición a hemorragia	Mismo códigos que para la variable de resultado	1
L	INR lábil (INR Inestable/alto), Tiempo en rango terapéutico < 60%	TRT calculado según la fórmula descrita anteriormente.	1
E	Anciano: Edad > 65 años		1
D	Alcoholismo	<p><u>CIAP-2:</u> P15 <u>CIE-9:</u> 305.01, 303.90 <u>CIE-10:</u> Y90, Y91</p>	1
	Uso de medicación que predisponen a hemorragias: (antiplaquetarios, AINES)	B01AC o M01A	1

CHA₂DS₂-VASc

La puntuación de la escala CHA₂DS₂-VASc se establecerá en la fecha índice (inicio de exposición a anticoagulantes).

Factor riesgo	Descripción	Códigos diagnósticos	Puntos
C	Insuficiencia cardíaca congestiva (o disfunción sistólica ventricular izquierda)	<u>CIAP-2:</u> K77 <u>CIE-9:</u> 428.0, 428.1, 428.9 <u>CIE-10:</u> I50	1
H	Hipertensión: presión arterial constantemente por encima de 140/90 mmHg (o hipertensión tratada en la medicación).	<u>CIAP-2:</u> K85, K86, K87 <u>CIE-9:</u> 401.0, 401.9, 402.90, 403.90, 404.90 <u>CIE-10:</u> I10, I11, I12, I13, I15	1
A2	Edad ≥75 años		2
D	Diabetes Mellitus	<u>CIAP-2:</u> T89, T90 <u>CIE-9:</u> 250.01, 250.02 <u>CIE-10:</u> E10, E11, E12, E13, E14	1
S2	ACV o AIT previo o tromboembolismo	<u>CIAP-2:</u> K89, K90, K91, K92, K93 <u>CIE-9:</u> 415.19, 430, 431, 434.0, 434.1, 434.9, 434.91, 435.3, 435.9, 436, 437.2, 437.3, 437.7 <u>CIE-10:</u> I60, I61, I62, I63, I64, I65, I66, I67, I68, I69, G45, G46, I26	2
V	Enfermedad vascular (por ej, enfermedad arterial periférica, infarto de miocardio, placa aórtica)	<u>CIAP-2:</u> K74, K75, K76, K92, K94 <u>CIE-9:</u> 440.20, 410.91 <u>CIE-10:</u> I70, I22, I22, I23	1
A	Edad 65–74 años		1
Sc	Categoría de sexo (sexo femenino)		1