



Trabajo Fin de Grado
Grado en Medicina

Anticoagulantes orales de acción directa en la vida real. Experiencia de un centro durante el año 2017.

Autora:

Andrea Tejero Fernández

Director:

José María Guinea de Castro

© 2018, Andrea Tejero Fernández

Leioa, 13 de abril de 2018

ÍNDICE

Agradecimientos.....	II
Abreviaturas empleadas	III
<i>Abstract</i> / Resumen.....	IV
1. Introducción.....	pág. 1
1.1. Dosificación y adherencia.....	pág. 2
1.2. Situaciones especiales	pág. 2
1.3. Seguimiento del paciente anticoagulado con ACODs	pág. 4
2. Objetivos del estudio.....	pág. 5
2.1. Objetivo principal.....	pág. 5
2.2. Objetivos secundarios.....	pág. 5
3. Material y método.....	pág. 5
3.1. Tipo de estudio.....	pág. 5
3.2. Población a estudio.....	pág. 6
3.3. Muestra.....	pág. 6
3.4. Recogida de datos.....	pág. 7
3.4.1. Reparto de tareas.....	pág. 8
3.5. Análisis estadístico.....	pág. 9
4. Resultados.....	pág. 11
4.1. Descripción de la muestra.....	pág. 11
4.2. ACODs, dosificación y adherencia	pág. 13
4.3. Complicaciones y manejo.....	pág. 15
4.4. Estudio comparativo de la incidencia de complicaciones	pág. 17
5. Conclusiones del estudio y discusión.....	pág. 19
6. Limitaciones del estudio.....	pág. 21
7. Conflicto de intereses.....	pág. 21
8. Bibliografía.....	pág. 21
Anexos	pág. 26

AGRADECIMIENTOS

Quisiera agradecer al Dr. Jesús Loza por su tiempo y valiosa aportación. Gracias a mi familia, siempre.

Me gustaría remarcar el papel del director del Proyecto, el Dr. José María Guinea de Castro, por ser el referente que me hizo elegir la Hematología para mi TFG y por su cercanía y consejo durante este proceso.

Por último, quiero mostrar especial agradecimiento a la Dra. Miren Gabilondo Jalón por su generosidad y constante apoyo recibido este año, puesto que sus consejos, ayuda, disponibilidad, dedicación, experiencia y buen talante en los momentos clave, han sido esenciales para conseguirlo.

ABREVIATURAS EMPLEADAS

ACODs: Anticoagulantes Orales de Acción Directa.

AEMPS: Asociación Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

AINEs: Aintiinflamatorios No Esteroideos.

AVK: Anticoagulantes Anti-Vitamina K.

CEIC: Comité Ético de Investigación Clínica.

DAI: Desfibrilador Automático Implantable.

EPA-OD: Estudio Postautorización con Otros Diseños diferentes al de seguimiento prospectivo.

FANV: Fibrilación Auricular No Valvular.

FAV: Fibrilación Auricular Valvular.

HBPM: Heparina de Bajo Peso Molecular.

HUA: Hospital Universitario de Álava.

INR: “*International Normalized Ratio*”; estandarización de los cambios en el tiempo de protrombina de la coagulación.

IRC: Insuficiencia Renal Crónica.

RIETE: Registro Informatizado Enfermedad Tromboembólica.

SNS: Sistema Nacional de Salud.

TEV: Tromboembolismo Venoso.

TFG: Tasa de Filtrado Glomerular.

TRT: Tiempo en Rango Terapéutico (en referencia al INR).

ABSTRACT

Background: The oral anticoagulants have recently extended their options with the introduction of the Direct Oral Anticoagulants: dabigatran, rivaroxaban, apixaban and edoxaban. The initial trials have shown that DOACs are comparable in anti-thrombotic effectiveness with warfarin and have less intracranial hemorrhage risk in comparison with it. Although DOACs give big advantages, the scientific evidence and the accumulated experience in clinic since their inclusion justify the need of a monitored follow-up of these patients in real life.

Aim: Evaluate the incidence of complications that happen in patients being treated with DOACs because of a non-valvular atrial fibrillation, depending on the drug and the dose.

Materials and method: 141 patients have been analysed since January 2017 until January 2018. Data has been obtained in a retrospective way, through serial visits of each patient to the hospital along the year, in order to check several dynamic parameters, such as renal function, age and complications, among others.

Results: 77 patients out of 141 patients analysed were men (54,6%). The mean age was 77,28 years, with 61% of the sample older than 75 years. Thrombotic risk (CHA₂DS₂-VAS_C) had a median of 4 points, which is much higher than median in pivotal trials. 39,7% of the patients had had a stroke before and 38% of them suffered from renal failure. 21,3% of all the patients received an inadequate dose, attending to DOACs Technical Sheet criteria. 36 complications occurred: 19 cases were mild bleedings while 5 were major bleedings. 3 patients had a stroke through the year. There were 4 events of oral intolerance, all of them in patients treated with dabigatran. The statistical analysis showed no significant differences between the DOACs and the complications occurred, neither between dose and complications.

Conclusions: 36 complications were registered, 24 hemorrhagic (66,7%) and 3 thrombotic (8,3%) without significant differences between DOACs. The study reflects an elder and higher thrombotic risk population compared with patients included in pivotal trials; the complications rate was expected, given the clinical profile of the patients analysed. Adherence to treatment among these patients was high, but up to 16,3% of them were under-treated; these facts support the idea of a much needed medical follow-up of the patients treated with DOACs as a way to optimize their management and to offer a quality medical assistance.

Key words: *DOACs, oral anticoagulation, follow-up, complications, dose, adherence, thrombotic risk.*

RESUMEN

Antecedentes: Los Anticoagulantes Orales de Acción Directa (dabigatran, rivaroxaban, apixaban y edoxaban) han supuesto un antes y un después en el mundo del tratamiento anticoagulante. Los estudios pivotaes han demostrado que los ACODs son comparables en eficacia antitrombótica con la warfarina y tienen un menor riesgo de hemorragia intracraneal en comparación con ésta. A pesar de las grandes ventajas de los ACODs, la evidencia científica existente y experiencia clínica acumulada desde su inclusión en el mercado justifican la necesidad de realizar un seguimiento en vida real de estos pacientes.

Objetivo del estudio: Evaluar la incidencia de complicaciones ocurridas en pacientes en tratamiento con ACODs por FANV, según el fármaco y la dosis administrada.

Material y método: Se han analizado un total de 141 pacientes en tratamiento con ACODs por FANV desde enero de 2017 hasta enero de 2018. Los datos han sido recogidos de forma retrospectiva, a partir de las entrevistas sucesivas realizadas a los pacientes a lo largo del año de control, teniendo en consideración el dinamismo de muchos de los parámetros recogidos como la edad, el filtrado glomerular o las complicaciones ocurridas, entre otros.

Resultados: De los 141 pacientes estudiados, 77 fueron hombres (54,6%). La media de edad fue de 77,28 años, siendo el 61% de la muestra mayor de 75 años. El riesgo trombotico (CHA₂DS₂-VAS_C) tuvo una mediana de 4 puntos, cifra muy superior a la de los estudios pivotaes. El 39,7% de los pacientes tenían antecedente de ictus y un 38% sufrían algún grado de insuficiencia renal. Hasta un 21,3% de los pacientes recibía una dosis de ACOD inadecuada según criterios de Ficha Técnica. Se produjeron un total de 36 complicaciones: 19 casos fueron sangrados leves y 5 casos fueron sangrados relevantes. Como eventos tromboembólicos, 3 pacientes sufrieron un ictus. Se registraron 4 casos de intolerancia, todas en pacientes con dabigatran. Aunque el diferente tamaño muestral en los diferentes grupos de ACODs ha dificultado su comparación, no se demostraron diferencias significativas entre los fármacos y las complicaciones ocurridas, ni se obtuvo una correlación significativa entre la dosificación y la incidencia de complicaciones.

Conclusiones: De las 36 complicaciones registradas, 24 fueron hemorrágicas (66,7%) y 3 en forma de ictus (8,3%), sin objetivarse diferencias significativas entre los distintos ACODs. El estudio refleja que la población en vida real ha resultado ser más anciana y de mayor riesgo trombotico que la incluida en los estudios pivotaes, con una tasa de complicaciones esperable atendiendo al perfil clínico de los pacientes estudiados. La adherencia terapéutica fue muy alta, pero se registró hasta un 16,3% de pacientes infra-tratados; estos hechos apoyan la idea de que el seguimiento médico del paciente tratado con ACODs optimiza su manejo y ofrece una asistencia médica de calidad.

Palabras clave: ACODs, anticoagulación oral, seguimiento, complicaciones, dosificación, adherencia, riesgo trombotico.

1. INTRODUCCIÓN

El número y tipo de fármacos anticoagulantes orales se ha ampliado recientemente con la introducción de los Anticoagulantes Orales de Acción Directa (ACODs). Actúan en la cascada de la coagulación inhibiendo directamente al factor X activado o a la trombina (factor II activado). Estos fármacos ofrecen la ventaja de poder administrarse a dosis fijas sin precisar monitorización sistemática para su ajuste, a diferencia de los ampliamente conocidos anticoagulantes orales dicumarínicos, o Anti-Vitamina K (AVK): acenocumarol (Sintrom®) o warfarina^(1,2).

Actualmente en nuestro medio hay disponibles cuatro ACODs (en orden de comercialización): dabigatran (Pradaxa®), rivaroxaban (Xarelto®), apixaban (Eliquis®) y edoxaban (Lixiana®). Según consta en la ficha técnica de la Asociación Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), tienen indicación para la prevención del ictus en pacientes con fibrilación auricular no valvular (FANV), para la profilaxis primaria del tromboembolismo venoso (TEV) tras cirugía de remplazo de cadera o rodilla, y para el tratamiento del TEV (como trombosis venosa profunda o tromboembolismo pulmonar) y prevención secundaria del mismo⁽³⁻⁶⁾. Sin embargo, esta última indicación no está financiada por el Sistema Nacional de Salud (SNS)⁽⁷⁾.

Los estudios pivotaes han demostrado que los ACODs son comparables en eficacia antitrombótica con la warfarina y con unas tasas de sangrado similares, a destacar un menor riesgo de hemorragia intracraneal en comparación con ésta⁽⁸⁻¹¹⁾. Cada vez existen más estudios de pacientes en la vida real, con resultados similares a los ensayos clínicos⁽¹²⁻¹⁵⁾.

Antes de prescribir cualquiera de estos fármacos, y a lo largo del tratamiento, es necesario conocer el perfil del paciente (riesgo tromboembólico y hemorrágico, antecedentes de sangrado, medicación concomitante,...) y tener en cuenta algunas variables dinámicas del mismo (edad, peso, función renal,...). Asimismo, es necesario conocer las características farmacocinéticas y farmacodinámicas del fármaco en sí (mecanismo de acción, vida media y vía de eliminación) y sus posibles interacciones farmacológicas.

1.1. DOSIFICACIÓN Y ADHERENCIA

La eficacia de estos fármacos depende en parte de su correcta dosificación y del adecuado cumplimiento terapéutico; dos conceptos en los que convendría hacer especial hincapié a la hora de plantearse su administración.

Pese a las recomendaciones establecidas por las fichas técnicas, existe un porcentaje de pacientes infratratados en los que la prescripción de dosis reducida no está justificada y que, por tanto, podría conllevar un mayor riesgo de complicaciones trombóticas. Según demostraron los últimos datos sobre vida real de RIETE (Registro Informatizado Enfermedad Tromboembólica) hasta un 14% de los pacientes tratados con rivaroxaban, un 36% de los tratados con apixaban y 46% de los tratados con dabigatran, no recibían la dosis recomendada; esto se tradujo en mayores tasas de recurrencia de tromboembolismo venoso, con similares episodios de sangrado mayor o incluso muerte⁽¹⁶⁾.

Por otro lado, la adherencia al tratamiento crónico descrita en la literatura varía entre el 34-97%, siendo mayor en el momento agudo pero disminuyendo notablemente a partir de los tres meses de tratamiento⁽¹⁷⁾. En el caso de los ACODs éste es un aspecto imprescindible para lograr la eficacia y seguridad deseada del tratamiento; sin embargo, la ausencia de monitorización podría ser uno de los factores implicados en la falta de adherencia respecto a los dicumarínicos habituales, en los cuales el cumplimiento está estimado en un 42-78% según las series⁽¹⁷⁾. Para evitar su discontinuación y fomentar la persistencia del tratamiento anticoagulante, sería necesario ofrecer al paciente una información comprensible y detallada sobre el ACOD, fomentar la rigurosidad de su cumplimiento (bien cada 24 h o cada 12 h según el ACOD) y reforzar la responsabilidad terapéutica y autonomía del paciente.

1.2. SITUACIONES ESPECIALES

Existen una serie de situaciones clínicas concretas en las que se ha visto que es necesario tener especialmente en cuenta el perfil farmacológico del ACOD y las características del paciente: la insuficiencia renal, la edad avanzada y procesos oncológicos o quirúrgicos intercurrentes.

La insuficiencia renal crónica (IRC) supone *per se* un aumento del riesgo de ictus o TEV sistémico, pero también de sangrados graves. Habrá que tener en cuenta por tanto el grado de eliminación renal de cada ACOD (dabigatran 80%, rivaroxaban 33%, apixaban 27% y edoxaban 35%) así como la función renal basal del paciente antes de prescribir uno de estos fármacos⁽¹⁸⁾. Es importante destacar que la función renal es un parámetro dinámico a lo largo del tiempo y que puede empeorar ante determinadas circunstancias como el tratamiento con Antiinflamatorios No Esteroideos (AINEs) u otros fármacos nefrotóxicos, situaciones de deshidratación (síndrome diarreico), etc. Por este motivo es recomendable hacer controles seriados del aclaramiento de creatinina para tener una función renal actualizada, por si fuera necesario ajustar dosis en cada paciente a lo largo del tratamiento.

En pacientes de edad avanzada el riesgo de ictus aumenta 1,5 veces por cada 10 años de edad, entre otros motivos, por la mayor prevalencia de fibrilación auricular en el paciente anciano; es por tanto la población más proclive a recibir tratamiento anticoagulante^(19,20). Los ACODs pueden ser especialmente ventajosos en estos pacientes por ser un colectivo generalmente frágil, polimedicado y con mayores comorbilidades, puesto que estos fármacos cuentan con menores interacciones farmacológicas y no precisan de desplazamientos para su control y dosificación, como ocurre en caso de los dicumarínicos. Sin embargo, el mayor riesgo de caídas, medicamentos concomitantes e insuficiencia renal en estos pacientes, sí hacen necesario un seguimiento regular en consultas.

Los pacientes con cáncer presentan hasta 6-7 veces mayor riesgo trombótico, pero también hemorrágico. En este contexto, las heparinas de bajo peso molecular (HBPM) son el *gold standard* terapéutico⁽²¹⁾. Hasta ahora, el porcentaje de pacientes oncológicos que se incluían en los diferentes ensayos clínicos era bajo aunque con subanálisis extrapolables a los de la población sin cáncer. Sin embargo, recientemente han sido publicados dos ensayos en pacientes con cáncer y tratamiento con edoxaban⁽²²⁾ y rivaroxaban⁽²³⁾, en los que se evidencia no inferioridad respecto a la heparina con una tasa de sangrados similar, a excepción de un mayor número de complicaciones hemorrágicas gastrointestinales, con ambos ACODs. Éste es un dato a tener en cuenta puesto que en la práctica clínica habitual cada vez se plantea más el tratamiento con ACODs del paciente oncológico, por su comodidad y características

farmacológicas, el cual precisaría, sin duda, un seguimiento por una Unidad de terapia antitrombótica especializada.

En relación a los procedimientos quirúrgicos, cabe mencionar que, como cualquier antitrombótico, los ACODs pueden incrementar el riesgo hemorrágico durante el período perioperatorio y por tanto es necesaria su interrupción previo a cualquier procedimiento invasivo. Si bien existen diferentes guías de consenso sobre cómo realizar el manejo perioperatorio (en función del tipo de intervención, riesgo trombótico y características clínicas del paciente), es necesario establecer un referente médico que unifique estas recomendaciones y personalice el manejo perioperatorio del ACOD para cada paciente⁽²⁴⁾. En cualquier caso, ya existe un antídoto específico para dabigatran, idarucizumab (y otros antídotos específicos para otros ACODs aún en desarrollo, en fase de ensayo clínico), para revertir la anticoagulación en caso de hemorragia intensa o cirugía urgente⁽²⁵⁾.

1.3. SEGUIMIENTO DEL PACIENTE ANTICOAGULADO CON ACODs

Si bien una de las grandes ventajas de los ACODs es que no precisan ser monitorizados como tal, la evidencia científica existente y experiencia clínica acumulada desde su inclusión en el mercado, justifican la necesidad de realizar un seguimiento de estos pacientes. Según lo referido previamente, además de confirmar una correcta indicación del tratamiento, se buscaría afianzar la adherencia y permanencia al tratamiento y se evaluarían los parámetros dinámicos del paciente que puedan interferir con su tratamiento anticoagulante (edad, peso, función renal, etc.), con el fin de minimizar el riesgo de complicaciones derivadas de su uso. Tal es así que ya existen guías y recomendaciones elaboradas por diferentes grupos de trabajo, para el manejo y seguimiento de pacientes que reciben ACODs⁽²⁶⁾.

De la misma manera, en el Hospital Universitario de Álava (HUA) se comenzó en enero de 2017 una Consulta de Tratamiento Antitrombótico de la Unidad de Coagulación donde se ha hecho un seguimiento seriado de los pacientes a los 3, 6 y 12 meses de ser derivados a la misma. Así, se ha conseguido establecer un referente en el tratamiento de estos pacientes, especializado y accesible, que asegura el manejo correcto de estos fármacos, y que busca reforzar su adherencia terapéutica a través de una adecuada educación sanitaria.

Como parte de la elaboración de este proyecto de Fin de Grado de la estudiante de Medicina, y dentro de la práctica médica habitual, se ha realizado un registro y análisis de los pacientes anticoagulados con ACODs que han acudido a dicha consulta.

Con la información que se extraiga de este estudio, se pretende valorar cómo es el uso de los ACODs en nuestro área, qué características tienen nuestros pacientes y las posibles complicaciones derivadas de su uso; con el fin de conocer nuestro servicio, mejorarlo y poder ofrecer una atención médica de gran calidad.

2. OBJETIVO DEL ESTUDIO

2.1. OBJETIVO PRINCIPAL

Evaluar la incidencia de complicaciones ocurridas en pacientes en tratamiento con ACODs por FANV, según el fármaco (apixaban, dabigatran, edoxaban y rivaroxaban) y la dosis administrada.

2.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Describir las características y perfil clínico de los pacientes en tratamiento con ACODs estudiados.
- Conocer la adherencia y permanencia al tratamiento con ACODs en el conjunto de los pacientes estudiados.
- Describir el manejo agudo y posterior actitud terapéutica llevada a cabo en caso de complicaciones con ACODs.

3. MATERIAL Y MÉTODO

3.1. TIPO DE ESTUDIO

Se trata de un estudio observacional, unicéntrico, retrospectivo, siendo el proyecto Fin de Grado de la estudiante de 6º de Medicina Andrea Tejero Fernández. Este proyecto en su versión 2 ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) de Álava (**Anexo A**) y ha sido codificado por la AEMPS como MGJ-API-2018-01, clasificado a nivel nacional como Estudio Post-autorización con Otros

Diseños diferentes al de seguimiento prospectivo (EPA-OD) (**Anexo B**) El estudio ha sido realizado en el HUA, perteneciente a Osakidetza, en ambas sedes de Txagorritxu y Santiago.

3.2. POBLACIÓN A ESTUDIO

Pacientes en tratamiento con ACODs que hayan sido referidos a la Consulta de Tratamiento Antitrombótico y que presenten FANV con indicación de anticoagulación con cualquiera de los cuatro fármacos ACODs, entre enero de 2017 y enero de 2018, y que cumplan los siguientes criterios de inclusión y exclusión.

Los criterios de inclusión son:

- Personas igual o mayores de 18 años que otorgaran su Consentimiento Informado por escrito.
- Ser pacientes en tratamiento anticoagulante con ACODs por diagnóstico de FANV que tengan financiación por el servicio de salud del País Vasco, Osakidetza.

Los criterios de exclusión son:

- Tener indicación de anticoagulación con ACODs sin criterios de financiación pública.
- Pacientes con contraindicación de ACODs:
 - Pacientes con Fibrilación Auricular Valvular (FAV): pacientes portadores de prótesis mecánicas y pacientes con valvulopatía mitral reumática y/o estenosis mitral moderada-severa.
 - Pacientes que, en el momento de la inclusión, tengan insuficiencia renal grave con Tasa de Filtrado Glomerular (TFG) calculada menor de 15 mL/min.

3.3. MUESTRA

Siendo 150 el número de pacientes que acuden anualmente a la Consulta de Tratamiento Antitrombótico, la prevalencia de FANV en la población del 8%, y estableciendo un nivel de confianza del 95% con una precisión de $\pm 5\%$, se determinó inicialmente que se debían reclutar 94 pacientes.

De los 150 pacientes que acudieron en ese periodo de tiempo a la citada Consulta, se excluyeron 9 por tener una indicación de anticoagulación diferente a la FANV y finalmente se reclutaron un total de 141 pacientes para el estudio, superando así el tamaño mínimo muestral. Dadas las características del estudio, observacional y transversal, no hubo pérdidas previstas ya que no hay seguimiento.

El muestreo efectuado fue por casos consecutivos, comprobando si cumplían criterios de ser reclutados para el estudio a medida que los pacientes eran remitidos a la Consulta.

3.4. RECOGIDA DE DATOS

Se han analizado los datos de pacientes en tratamiento con ACODs que acudieron a Consulta de Tratamiento Antitrombótico de la Unidad de Coagulación desde enero de 2017 hasta enero de 2018, de forma retrospectiva. En esta Consulta específica se han realizado entrevistas sucesivas para cada paciente: la visita de inicio y las visitas a los 3, 6 y 12 meses de ser remitido.

El paciente era informado detalladamente del estudio en cuestión en la visita de inicio o sucesivas, entregándole una Hoja de información y solicitándole su participación mediante el Consentimiento Informado (**Anexo C**), siendo necesaria su firma para su reclutamiento. Ambos documentos han sido elaborados específicamente para este estudio por tratarse de un Proyecto de Fin de Grado.

Se incluyeron tanto aquellos pacientes cuyo tratamiento se había iniciado en 2017 como aquellos que llevaban meses o años de tratamiento, siempre tomando como visita de inicio la primera realizada al ser remitido el paciente a la Consulta. De cada paciente incluido se registraron las visitas sucesivas en el año a estudio, siendo éste el motivo por el que en muchos casos no se han podido completar los doce meses de seguimiento, por ser posteriores a enero de 2018.

Aunque la dinámica de control de los pacientes ante posibles complicaciones y variaciones de su perfil clínico haya sido continuada durante este año, el análisis posterior se realizó de forma transversal.

En cada visita se medían los parámetros dinámicos de cada paciente que podrían modificarse a lo largo del año de control. De esta forma, hay 4 mediciones de la

dosis de fármaco, por si ésta hubiera precisado modificaciones, así como 4 mediciones de la función renal, 4 mediciones de creatinina, 4 mediciones de peso, y así sucesivamente, para poder detectar posibles cambios.

Las escalas y fórmulas que se han empleado para determinar algunas variables a estudio del perfil de los pacientes han sido:

- Escala CHA_2DS_2VASc : para calcular el riesgo trombótico.
- Escala HAS-BLED: para calcular el riesgo hemorrágico.
- Fórmula CKD-EPI: para estimarla TFG en pacientes de etnia caucásica mayores de 70 años o pacientes de etnia negra.
- Fórmula MDRD abreviada: para estimarla TFG en pacientes de etnia caucásica menores de 70 años.

3.4.1. Reparto de tareas durante la recogida de datos

Por una parte, el personal de enfermería de la Unidad de Coagulación del Servicio de Hematología (personas incluidas como investigadores colaboradores del proyecto) realizó entrevistas presenciales o por vía telefónica, si el paciente así lo solicitó, durante el año citado, recogiendo los datos básicos de cada paciente (edad, peso, incidencias ocurridas, medicación habitual) y del fármaco (nombre y dosis prescrita) en formato papel (**Anexo D**) mediante una anamnesis dirigida.

Por otra parte, la estudiante de Medicina revisó y registró la información obtenida previamente, paciente a paciente, junto con otros datos requeridos para conocer el perfil de los pacientes y confeccionar las variables a estudio: dosificación adecuada, complicaciones ocurridas, antecedentes trombóticos, hemorrágicos o de ictus, estimación del filtrado glomerular, riesgo trombótico o hemorrágico, tratamiento anticoagulante previo al actual y motivo del cambio, actitud terapéutica en caso de complicaciones, adherencia al tratamiento, entre las más relevantes.

Este registro y su posterior análisis estadístico lo realizó la estudiante de Medicina a partir de la Historia Clínica informatizada en “Osabide Global”, programa informático empleado en todo Osakidetza. Para ello, se contactó con el Departamento de Informática del HUA y se elaboró un formulario digitalizado específico para este proyecto, incluido como “*gadget*” en “Osabide Global” (**Anexo**

E); un formato pionero donde se sistematizan los datos a recoger, minimizando posibles errores y homogeneizando la actitud médica, quedando además registrado todo en la Historia Clínica Digitalizada del paciente que puede ser consultada desde cualquier sede. Esta labor ha sido supervisada por la Dra. Miren Gabilondo, investigadora principal del estudio, o en su defecto por otros hematólogos del Servicio, investigadores colaboradores en éste.

Los hematólogos especialistas colaboradores en el proyecto, además de la supervisión de la estudiante, han participado en el programa de visitas asegurando la adecuación del tratamiento de acuerdo con la práctica clínica habitual y las fichas técnicas de los fármacos estudiados; de esta manera, a medida que se iban detectando a lo largo del año de control situaciones de infra o supra-dosificación o complicaciones relevantes, se ponía en conocimiento del hematólogo y/o médico prescriptor responsable para una óptima dosificación o seguimiento más estrecho, según procediese.

3.5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos registrados en el formulario digitalizado del programa informático se volcaron a la herramienta de trabajo Excel® con el fin de organizar y filtrar la base de datos y después al programa IBM SPSS Statistics en su versión 22.0 para realizar el análisis estadístico.

El 100% del tamaño muestral (N=141) se corresponde con el número de pacientes del que se ha registrado la visita de inicio. Las visitas sucesivas cuentan con menor número de pacientes por quedar menos margen de tiempo hasta enero de 2018, de forma que disponemos de 108 pacientes con registro de visita de 3 meses, 70 con visita de 6 meses y tan solo 2 con la visita de 12 meses.

Las variables principales a estudio son categóricas: “*Tipo de ACOD*”; “*Complicaciones*” y “*Dosificación*”. Las variables secundarias a estudio son tanto categóricas como cuantitativas y permiten conocer el perfil clínico y el manejo del paciente en tratamiento con ACODs (**Tabla 1**).

Tabla 1: Detalle de las variables estudiadas.

Variable estudiada	Valores asignados
Tipo de ACOD	Apixaban 2.5 mg/12 h Apixaban 5 mg/12 h Dabigatran 110 mg/12 h Dabigatran 150 mg/12 h Edoxaban 30 mg/24 h Edoxaban 60 mg/24 h Rivaroxaban 15 mg/24 h Rivaroxaban 20 mg/24 h
Edad (años)	
Peso (Kg)	
Sexo	Hombre Mujer
Riesgo tromboembólico (escala CHA₂DS₂-VASC)	
Riesgo hemorrágico (Escala HAS-BLED)	
Creatinina plasmática (mg/dL)	
Filtrado glomerular calculado	15-29 mL/min 30-49 mL/min 50-59 mL/min > 60 mL/min
Adherencia terapéutica (%)^a	
Medicación concomitante relevante	Sin medicación concomitante relevante Antiagregación Otras ^b
Dosificación	Normo-dosificado Infra-dosificado Supra-dosificado

Variable estudiada	Valores asignados
Tratamiento anticoagulante previo	No anticoagulación previa AVK Antiagregación sin anticoagulación HBPM ACOD (apixaban, dabigatran, edoxaban o rivaroxaban)
Motivo cambio de anticoagulante	Alergia / Intolerancia Fracaso terapéutico (evento tromboembólico) Imposibilidad de controles de INR Inicio de anticoagulación con el ACOD actual Sangrado Tiempo en Rango Terapéutico (TRT) <60%
Complicaciones^c	Hemorragias leves: epistaxis, gingivorragia, hematomas Hemorragias graves: hemorragia digestiva, hematuria, ictus hemorrágico Tromboembólicas: ictus isquémico, tromboembolismo arterial Alergias o intolerancias Otras
Actitud momento agudo de la complicación	No necesario Administración complejo protrombínico Idarucizumab Embolización arterial Necesidad de soporte transfusional Otra
Actitud posterior a complicación o a dosificación incorrecta	Igual Bajada de dosis Subida de dosis Cambio de ACOD STOP anticoagulación

^aPorcentaje de recogida del fármaco en la farmacia según Presbide.^bVerapamilo, ciclosporina, dronedrona, eritromicina, ketoconazol, etc.^cSe consideran complicaciones los eventos tromboembólicos y/o hemorrágicos según escalas ISTH⁽²⁷⁾ y GUSTO⁽²⁸⁾ atribuibles a los ACODs.

4. RESULTADOS

4.1. DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA

De los 141 pacientes estudiados, 77 fueron hombres (54,6%) y 64 mujeres (45,4%); con una media de edad de 77,28 años y desviación estándar de $\pm 9,6$ años, siendo 86 pacientes (61%) mayores de 75 años (**Figura 1**). Este último dato describe una población más anciana que la incluida en los diferentes estudios pivotaes (con medias de edad que oscilaban de 70 a 73 años en el estudio ARISTOTLE⁽¹⁰⁾ y ROCKET⁽⁹⁾), y que por ello parten de una puntuación mínima de 2 puntos en la escala CHA₂DS₂-VAS_C, sin tener en cuenta el sexo.

En lo referente al perfil clínico del paciente, más del 80% de los pacientes contó con un CHA₂DS₂-VAS_C >2 puntos, con una mediana de 4 puntos (p25 de 3 y p75 de 6) y por tanto un riesgo tromboembólico moderado-alto; cifra destacable por ser muy superior a la de los diferentes estudios pivotaes (con medias de 2,1 puntos en el estudio RE-LY; 3,5 en el ROCKET; 2,1 en el ARISTOTLE; 2,8 en el ENGAGE⁽⁸⁻¹¹⁾). Cabe mencionar que se registraron 56 pacientes (39,7%) con antecedente de ictus previo, ítem que de por sí también confiere mayor riesgo tromboembólico.

Alrededor del 38% de los pacientes presentaron una TFG estimada menor de 60 mL/min en las visitas realizadas, indicando un nada desdeñable porcentaje de pacientes con algún grado de insuficiencia renal. Únicamente se detectaron 3 pacientes (2,1% de la muestra) con un filtrado glomerular de 15-29 mL/min (**Figura 2**).

Por otra parte, se registró la presencia o no de cáncer intercurrente en la muestra, detectándose 8 pacientes con cáncer activo en el año de estudio, de los cuales 2 presentaron complicaciones por sangrado de algún tipo (epistaxis y sangrado digestivo; éste último en contexto de supra-dosificación).

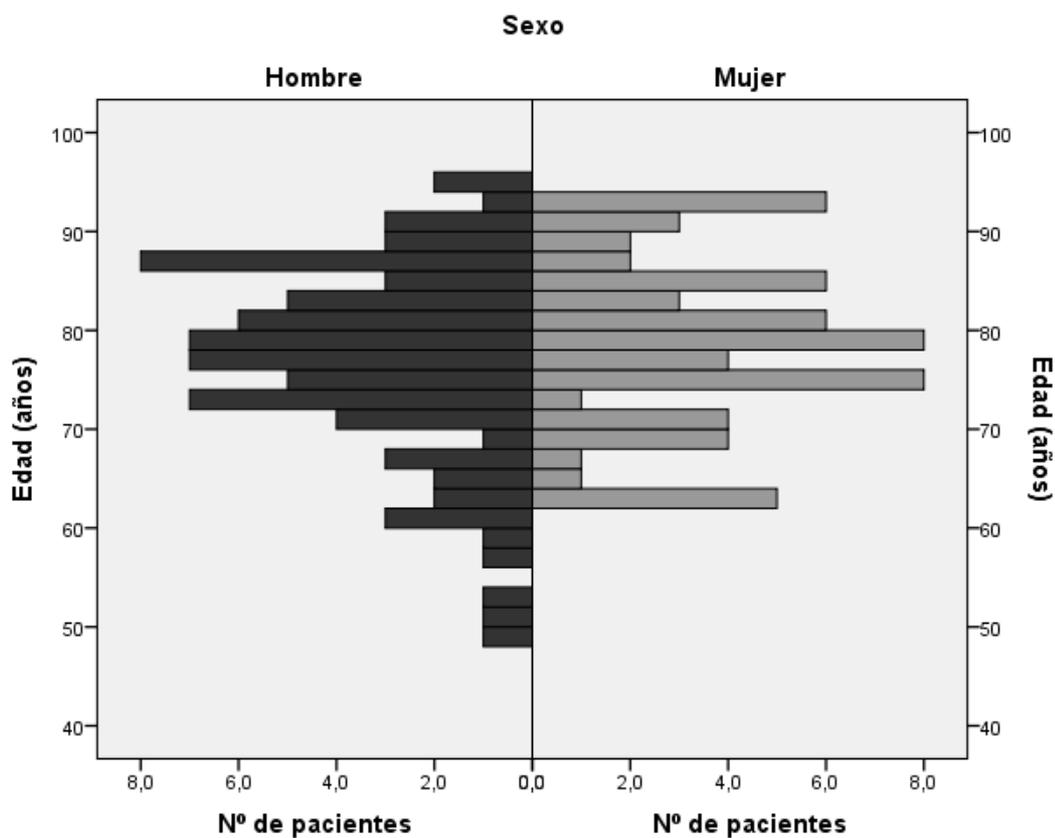


Figura 1: Distribución de la muestra por edad y sexo, expresado en años y número absoluto de personas. Más de la mitad se sitúa por encima de los 75 años, con casos aislados de varones menores de 60 años.

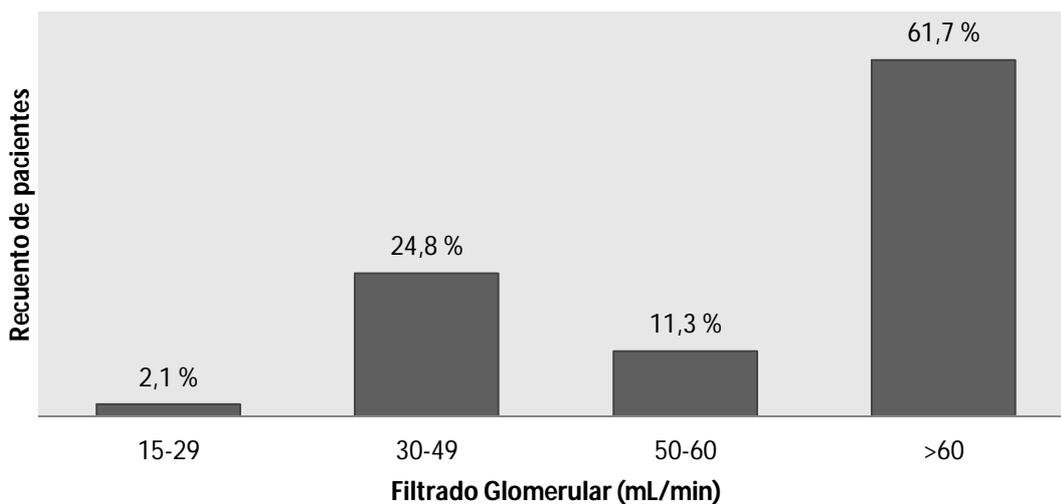


Figura 2: Agrupación de pacientes de acuerdo a su Filtrado Glomerular. El filtrado glomerular estimado se agrupa por intervalos (15-29 mL/min; 30-49 mL/min; 50-60 mL/min; >60 mL/min) y los pacientes pertenecientes a cada intervalo se expresa en porcentaje

La inmensa mayoría de los pacientes, 102 (72,3%), procedían de anticoagulación con AVK; mientras que 14 pacientes del total (9,9%) procedían de otros ACODs previos (apixaban, dabigatran y rivaroxaban). Hubo 19 pacientes (13,5%) en los que el ACOD registrado fue su primer tratamiento anticoagulante desde el inicio y el resto estaba repartido entre HBPM y antiagregación (**Figura 3**).

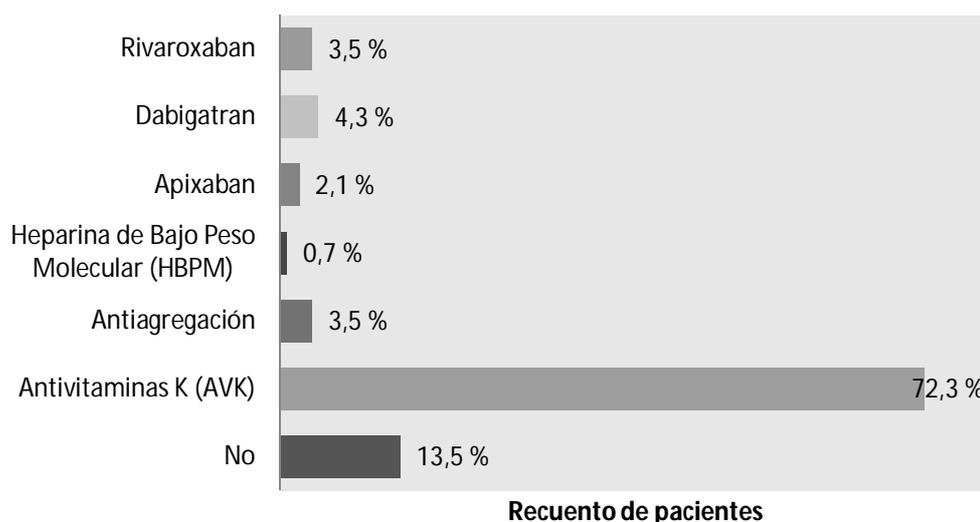


Figura 3: Anticoagulación previa. Tratamiento anticoagulante que recibían los pacientes previo al ACOD objeto de seguimiento en nuestro estudio, expresado en % de pacientes (No (13,5%)= pacientes que iniciaron la anticoagulación con el actual ACOD directamente).

Del primer grupo, los pacientes previamente anticoagulados con AVK, es señalable que para 61 pacientes (59,8% de los tratados con AVK) el motivo del cambio a un ACOD fue un TRT <60%, 22 pacientes (21,6%) por fracaso terapéutico (entendido como ictus/AIT o evento isquémico/tromboembólico arterial bajo tratamiento anticoagulante), y en 13 pacientes (12,7%) se pasó a un ACOD por haber presentado un sangrado relevante. De los 14 pacientes que provenían de un ACOD diferente, en 8 de ellos (57,1%) se cambió de ACOD debido a un fracaso terapéutico, 5 (35,7%) por sangrado relevante y sólo 1 paciente por alergia o intolerancia.

4.2. ACOD, DOSIFICACIÓN Y ADHERENCIA

De los 141 pacientes incluidos en el estudio, 80 (56,8%) recibían tratamiento anticoagulante con apixaban, 32 (22,7%) con dabigatran, 21 (14,8%) con edoxaban y sólo 8 (5,7%) con rivaroxaban. Del total, 46 pacientes (32,6%) recibían la dosis

ajustada o reducida del ACOD (**Figura 4**). Si analizamos por cada grupo de ACODs, el porcentaje de dosis ajustada fue bastante similar en los cuatro, del 23,8% en edoxaban hasta el 37,5% en rivaroxaban.

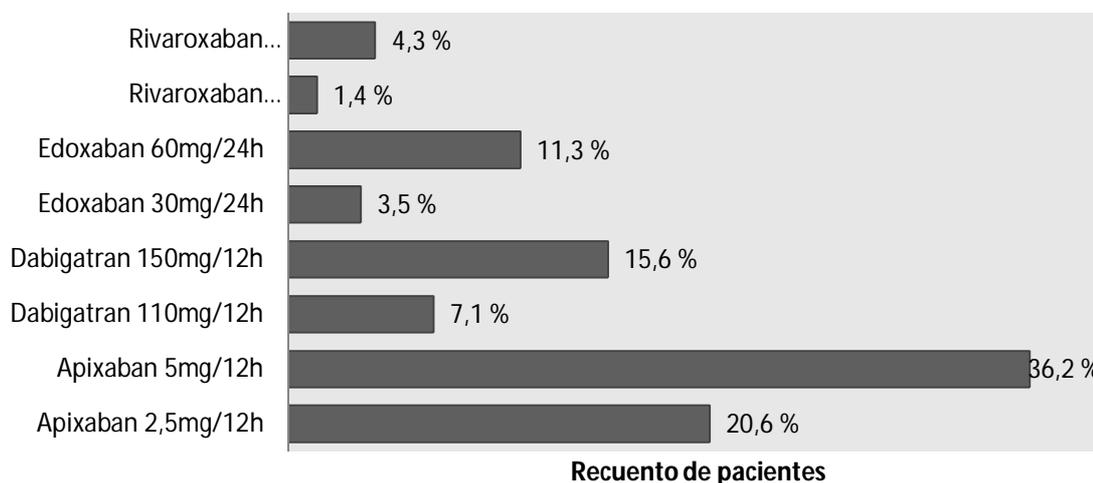


Figura4: Prescripción de cada ACOD. En el gráfico se agrupan los ACODs según dosis, respecto del total de pacientes.

Se analizaron también los criterios de dosificación según las diferentes fichas técnicas, evidenciándose 23 pacientes (16,3% del total de la muestra) con infra-dosificación y 7 pacientes (5%) con supra-dosificación (**Figura 5**). De entre los pacientes tratados con apixaban, 17 (21,25%) estaban infra-dosificados según los criterios de ficha técnica, mientras que hubo 3 pacientes (9,4%) infra-dosificados en el grupo de dabigatran, no detectándose ninguna infra-dosificación en los pacientes con edoxaban o rivaroxaban.

Confirmamos así un 21,3% de pacientes que recibían una dosis inadecuada o diferente a la recomendada por ficha técnica de acuerdo a los criterios clínico-demográficos del paciente; un porcentaje similar al evidenciado en la literatura y que refuerza la necesidad de control de estos pacientes.

La adherencia terapéutica, con una mediana de recogida del ACOD en farmacia de un 99,25% (p25 del 96,53% y p75 del 100%), sin cambios a lo largo del seguimiento, confirma un muy buen cumplimiento terapéutico y permanencia a lo largo del tiempo en el conjunto de estos pacientes que realizan visitas de seguimiento seriadas.

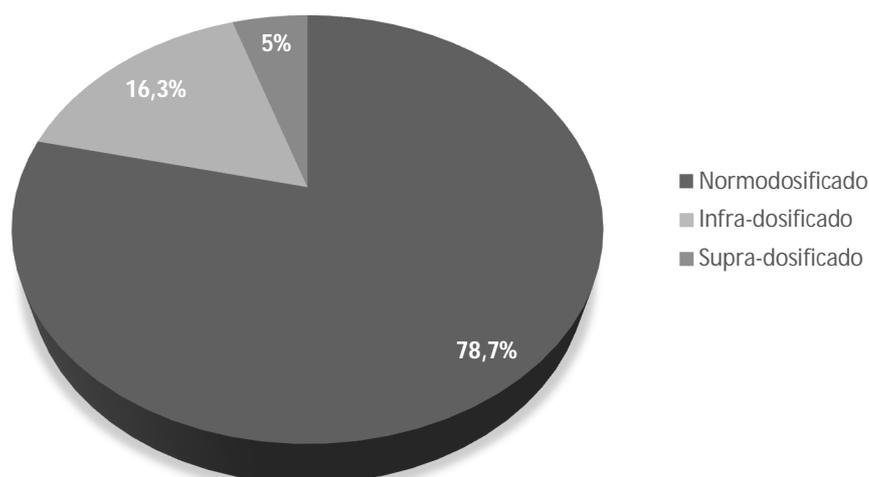


Figura 5: Adecuación de la dosificación. El 16,3% de los pacientes estaban infra-dosificados en al menos una de las visitas del año de control. Consideramos normo-dosificado a todo paciente que recibe la dosis adecuada según criterios de las Fichas Técnicas de los ACODs, mientras que infra o supra-dosificado a aquél con prescripción inferior o superior, respectivamente, de la indicada según estos criterios.

4.3. COMPLICACIONES Y MANEJO

Durante el año de control se produjeron un total de 36 complicaciones (**Tabla 2**). De éstas, 16 (44,4%) fueron con apixaban, quedando el resto repartidas entre los otros tres ACODs; a tener en cuenta el diferente tamaño muestral en los cuatro grupos (ver apartado 4.2). Aunque no todos los pacientes completaron los 12 meses de seguimiento, los datos obtenidos muestran que la mayoría de complicaciones ocurrieron antes de los 3 meses, con una notoria reducción de incidencias a partir de entonces.

El 66,7% de los eventos fueron de tipo hemorrágico: 19 casos fueron sangrados leves (52,8% del total de complicaciones), como epistaxis, gingivorragia o hematomas en la piel, y 5 casos fueron sangrados relevantes (13,9% del total), como hemorragia digestiva o hematuria. Tan solo uno de los episodios precisó intervención activa en el momento agudo mediante el uso de complejo protrombínico en un paciente del grupo de apixaban. Sólo un caso de hemorragia severa precisó disminuir dosis de ACODs y otro suspendió anticoagulación indefinidamente. En episodios de sangrados leves bastó con suspender el ACOD transitoriamente hasta resolución del sangrado, sin precisar un cambio de actitud posterior. 15 de los 24 sangrados (62,5%) acontecieron

en el grupo de apixaban, siendo 4 de ellos graves. El resto quedaron repartidos de forma muy igualada entre los pacientes de los otros tres ACODs.

De los 20 pacientes con doble terapia (anticoagulación y antiagregación concomitante) se detectaron 3 casos de complicaciones hemorrágicas. Sólo 1 de los 7 pacientes que en algún momento estuvieron supra-dosificados presentó un episodio de sangrado, siendo éste de tipo grave.

Como eventos tromboembólicos, 3 pacientes sufrieron un ictus (8,3% del total de complicaciones), 2 ocurrieron en el grupo de dabigatran (uno con dosis ajustada de 110 mg/12 h) y 1 en el grupo apixaban (también con dosis ajustada de 2,5 mg/12 h). Todos ellos ocurrieron en pacientes normo-tratados según criterios de Ficha Técnica.

Tabla 2: Registro de las complicaciones detectadas a lo largo del año de seguimiento (tipo hemorrágico, tromboembólico, por intolerancia o por molestias leves). En la tabla queda recogido el número de casos ocurridos de cada tipo: un total de 36 complicaciones, siendo la mayoría de tipo hemorrágico con 24 casos, entre leves y graves.

	Complicaciones Hemorrágicas		Complicaciones Tromboembólicas (ictus)	Intolerancia	Otros: complicaciones menores	TOTAL
	Leves	Graves				
Visita Inicio	2	1	0	0	0	3
Visita 3 meses	9	2	3	3	3	20
Visita 6 meses	7	2	0	1	2	12
Visita 12 meses	1	0	0	0	0	1
TOTAL	19	5	3	4	5	36

Se registraron 4 casos de intolerancia oral (11,1% del total); todos en el grupo de pacientes con dabigatran, dato que cuadra con lo evidenciado en la literatura, siendo éste uno de sus principales efectos adversos. Los otros eventos detectados fueron complicaciones menores de tipo molestia gástrica leve (como pirosis) o cefalea leve,

y supusieron el 13,9% restante, con 2 casos en el grupo de dabigatran y 3 en el de rivaroxaban.

No se ha detectado alergia documentada para ninguno de los cuatro ACODs durante el año de estudio. Ningún paciente recibía medicación concomitante con potencial interacción farmacológica relevante (verapamilo, ciclosporina, dronedarona, eritromicina, ketoconazol, etc.).

A lo largo del año de control se registraron un total de 19 procedimientos intervencionistas entre los pacientes a estudio, ya fueran de bajo riesgo hemorrágico como extracciones de piezas dentarias, endoscopias diagnósticas, etc. (11 procedimientos; 57,9%) o cirugías de alto riesgo hemorrágico como cirugía mayor traumatológica o endoscopias intervencionistas (8 casos; 42,1%). En todos se procedió a la suspensión del ACOD de acuerdo con el protocolo de manejo perioperatorio establecido en el centro. En este contexto, se documentó un único caso de hemorragia que precisó soporte transfusional. En los otros 18 casos restantes no hubo complicaciones y se pudo reintroducir el ACOD postintervención como correspondía.

4.4. ESTUDIO COMPARATIVO DE INCIDENCIA DE COMPLICACIONES

Aunque el grueso de complicaciones ocurrieron en el grupo de apixaban, teniendo en consideración los diferentes tamaños muestrales, y a través del análisis chi-cuadrado, se determina que no existen diferencias significativas entre los diferentes ACODs y las complicaciones ocurridas ($\chi^2=5,096$; $p=0,165$) (**Figura 6**).

Al calcular el coeficiente de correlación de *Spearman* ($\rho=0,109$) no se obtuvo ninguna correlación significativa entre la dosificación del fármaco y la incidencia de complicaciones (**Figura 7**).

Cuando se analiza la adherencia al fármaco, la comparación realizada mediante la prueba U de Mann-Whitney determina que existe cierta tendencia, aunque no estadísticamente significativa ($p=0,053$), a una mayor adherencia entre los ACODs con posología dos veces al día (apixaban-dabigatran) respecto a los que se toman una única vez al día (edoxaban-rivaroxaban). A tener en cuenta en este caso la limitación

que supone la medida de la adherencia, ya que no implica la toma del fármaco en sí, sino la recogida del mismo en la farmacia.

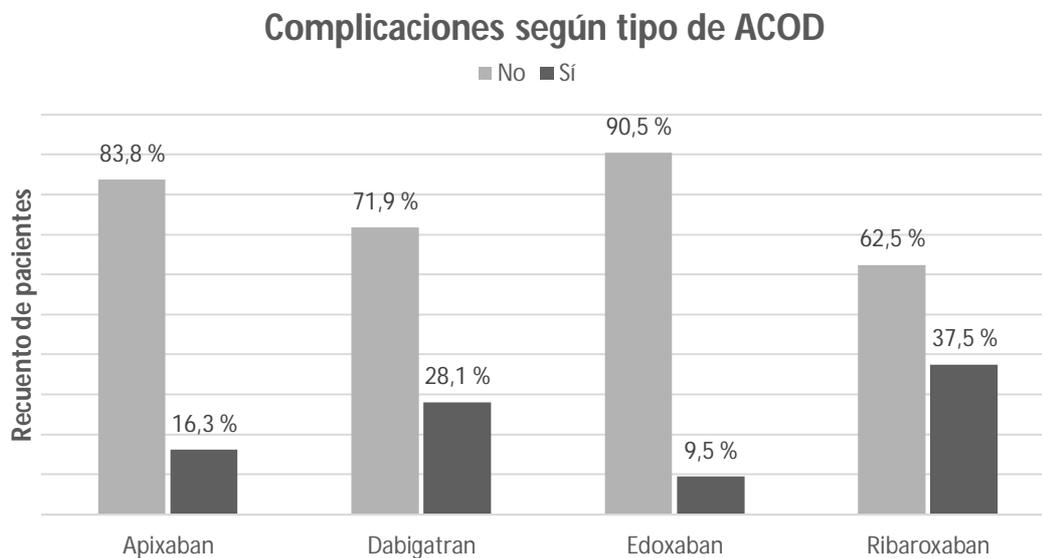


Figura 6: Incidencia de complicaciones según el tipo de ACOD. El análisis estadístico mediante chi-cuadrado demuestra que no existen diferencias estadísticamente significativas entre tipo de ACOD y complicaciones.

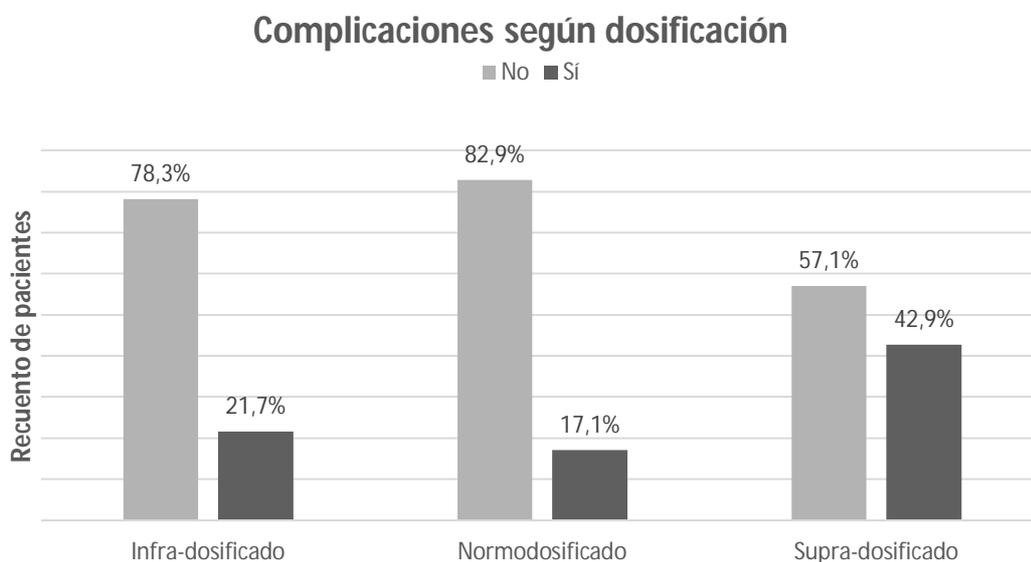


Figura 7: Complicaciones ocurridas atendiendo a la dosificación del fármaco. Recuento de pacientes (en %) con o sin incidencias, según si los pacientes estaban normo, infra o supra-dosificados. El coeficiente de correlación de *Spearman* demuestra que no existe correlación significativa entre ellos.

5. CONCLUSIONES DEL ESTUDIO Y DISCUSIÓN

Se registraron un total de 141 pacientes con FANV anticoagulados con ACODs, con una media de edad de 77,28 años y mediana de $CHA_2DS_2-VAS_C$ de 4 puntos; reflejando una población más anciana y de mayor riesgo trombótico que la incluida en los diferentes estudios pivotaes. Aproximadamente el 38% presentaba algún grado de insuficiencia renal con la comorbilidad que esto supone y la posible necesidad de ajuste de dosis. Sólo 8 pacientes tenían un cáncer activo, acorde con lo descrito en la literatura; lo que justifica la necesidad de más estudios en población oncológica.

Como era de esperar, teniendo en cuenta los criterios de financiación actuales, la inmensa mayoría de los pacientes, 102 (72,3%), procedían de anticoagulación con AVK; en los cuales la mayoría (59,8%) se cambió a ACOD por un TRT <60% y en un 21,6% por fracaso terapéutico.

La muestra se repartió de manera heterogénea entre los diferentes ACODs, con un 56,8% de pacientes en el grupo apixaban, 22,7% dabigatran, 14,8% edoxaban y 5,7% rivaroxaban. Edoxaban ha sido el último ACOD en entrar en el mercado, lo que de alguna manera puede justificar un porcentaje más bajo de pacientes anticoagulados con él. Por otra parte, esta frecuencia tan baja hace difícil obtener resultados relevantes para el rivaroxaban en este estudio y también dificulta la comparación entre los cuatro ACODs.

Un 21,3% de pacientes recibían una dosis diferente a la indicada en la Ficha Técnica (hasta un 16,3% de infra-tratados); dato que refuerza la necesidad de control de estos pacientes por un especialista hematólogo referente para el manejo de estos fármacos. Sin embargo, afortunadamente, no se ha demostrado asociación entre esta infra/supra-dosificación y una mayor tasa de complicaciones.

Se constató una adherencia y permanencia terapéutica muy alta a lo largo de todo el año, con una mediana de 99,25% y que muy probablemente tenga que ver con las visitas de seguimiento que realizan estos pacientes. La educación sanitaria impartida tanto al paciente como a sus familiares es primordial para que tomen conciencia de la

importancia del tratamiento anticoagulante y adquieran responsabilidad directa sobre el mismo.

Durante el año de control, se produjeron un total de 36 complicaciones sin existir diferencias estadísticamente significativas entre los diferentes ACODs y las incidencias ocurridas. La mayoría de las mismas, el 66,7%, fueron de tipo hemorrágico (más de la mitad sangrados leves), y sólo un 8,3% de tipo trombótico en forma de ictus.

Con los datos obtenidos, el estudio refleja que la población en vida real ha resultado ser más anciana y de mayor riesgo trombótico que la incluida en los estudios pivotaes, con una tasa de complicaciones esperable atendiendo al perfil clínico de los pacientes estudiados.

Aunque no todos los pacientes completaron un año de seguimiento, el número de complicaciones se redujo notoriamente a partir de los 3 meses de haberlo iniciado; este hecho apoya la idea de que el seguimiento médico del paciente anticoagulado con ACODs minimiza con el tiempo las complicaciones y refuerza el buen control de estos pacientes.

En conclusión, y con todo lo expuesto anteriormente, nos reafirmamos en la necesidad de un control seriado de estos pacientes que sin duda ayuda a optimizar el tratamiento con ACODs, detectar eventos no deseados y prevenir complicaciones potencialmente graves e invalidantes como el ictus. Además, dado que el tipo de paciente difiere de los ensayos iniciales, vemos especialmente interesante continuar los estudios en el futuro con pacientes en la vida real.

Sirviéndonos del formulario digitalizado diseñado para este estudio, hemos podido registrar de forma rápida y visual los datos relevantes a tener en cuenta en los pacientes en tratamiento con ACODs. Un formato novedoso, incluido en la Historia Clínica digitalizada del paciente, que ha resultado de gran utilidad y que esperamos en un futuro sea extrapolado a las consultas de anticoagulación de todos los Servicios de Hematología del resto de OSIs Osakidetza.

6. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Una de las principales limitaciones del proyecto es la heterogeneidad del tamaño muestral para cada grupo de ACOD, que entre otras cosas, dificulta la comparación entre ellos, aunque atiende a la práctica médica real en nuestro área de influencia.

Los pacientes fueron reclutados por presentar FANV y tratamiento con ACOD y acudieron a la Consulta de Coagulación de forma consecutiva, por lo que *a priori* no están homogeneizados ni aleatorizados. Además, los investigadores (especialistas hematólogos) no controlaban la indicación de uno u otro ACOD, puesto que en su mayoría el fármaco había sido prescrito previamente por el médico responsable del paciente, un especialista diferente y ajeno al estudio. Estos hechos hacen que el estudio pueda incurrir en un sesgo de selección, si bien los resultados de este proyecto no tendrían por qué verse afectados.

Cabe destacar la imposibilidad de medir la adherencia real de los pacientes del estudio, únicamente el porcentaje de recogida del fármaco en la farmacia. Serían necesarios estudios específicos al respecto, aunque, en ese caso, la adherencia también se podría ver incrementada de alguna manera por el simple hecho de estar controlados.

Creemos que este proyecto no es sino el comienzo de muchos otros, y es que consideramos necesario crear más evidencia con estudios de vida real y un mayor tamaño muestral, que nos ayude a ampliar conocimientos sobre el empleo del ACOD y mejorar su manejo en la práctica médica habitual.

7. CONFLICTO DE INTERESES

Los investigadores y estudiante de Medicina que han participado en la elaboración del presente estudio declaran no tener ningún tipo de apoyo financiero o conflicto de intereses que pudiera sesgar los resultados obtenidos.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Wise J. NICE backs new oral anticoagulant for stroke prevention. *BMJ*. 2012; 344.

2. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Hacke W, Oldgren J, Sinnaeve P, Camm AJ, Kirchhof P. EHRA practical guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation: executive summary. *Eur Heart J*. 2013; 34:2094–106.
3. AEMPS. Ficha técnica apixaban (Eliquis®). Consultado 18 oct 2017. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/11691002/FT_11691002.pdf
4. AEMPS. Ficha técnica dabigatrán (Pradaxa®). Consultado 18 oct 2017. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/08442011/FT_08442011.html.pdf
5. AEMPS. Ficha técnica edoxaban (Lixiana®). Consultado 18 oct 2017. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/115993018/FT_115993018.pdf
6. AEMPS. Ficha técnica rivaroxaban (Xarelto®). Consultado 18 oct 2017. Disponible en https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/08472018/FT_08472018.pdf
7. AEMPS. Informe de Posicionamiento Terapéutico. UT_ACOD/V5/21112016. Criterios y recomendaciones generales para el uso de los anticoagulants orales directos (ACOD) en la prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular. Fecha de publicación: 21 de noviembre de 2016.
8. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *New Engl J Med* 2009; 361:1139-51.
9. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *New Engl J Med* 2011; 365:883-91.
10. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *New Engl J Med* 2011; 365:981-92.
11. Giugliano R, Ruff C, Braundwald E, et al. ENGAGE AF-TIMI 48 Investigators et al (2013). Edoxaban versus Warfarin in patients with Atrial Fibrillation. *New Engl J Med* 369:2093-2104.

12. de la Figuera M, Cinza S, Marín N, Egocheaga I, Prieto MA. Clinical characteristics of patients with atrial fibrillation treated with direct oral anticoagulants attended in primary care setting. The SILVER-AP study. *Atención Primaria* 2017.
13. Larsen TB¹, Rasmussen LH, Skjøth F, Due KM, Callréus T, Rosenzweig M, Lip GY. Efficacy and safety of dabigatran etexilate and warfarin in "real-world" patients with atrial fibrillation: a prospective nationwide cohort study. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Jun 4;61(22):2264-73.
14. CammAJ¹, AmarencoP², Haas S³, Hess S⁴, KirchhofP⁵, KuhlsS⁶, van EickelsM⁴, TurpieAG⁷; XANTUS Investigators. XANTUS: a real-world, prospective, observational study of patients treated with rivaroxaban for stroke prevention in atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2016 Apr 7;37(14):1145-53.
15. XiaoxiYao, PhD; Neena S. Abraham, MD, MSCE; Lindsey R. Sangaralingham, MPH; M. Fernanda Bellolio, MD, MS; Robert D. McBane, MD; Nilay D. Shah, PhD; Peter A. Noseworthy, MD. Effectiveness and Safety of Dabigatran, Rivaroxaban, and Apixaban Versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *J Am Heart Assoc*. 2016;5:e003725.
16. Borne RT, O'Donnell C, TurakhiaMP, Varosy PD, Jackevicius CA, MarzecLN, et al. Adherence and outcomes to direct oral anticoagulants among patients with atrial fibrillation: findings from the veterans health administration. *BMC Cardiovasc Disord*. *BioMed Central*; 2017 Sep 2 [cited 2017 Oct 27];17(1):236.
17. RA Rodriguez, M Carrier and PS Wells. Non-adherence to new oral anticoagulants: a reason for concern during long-term anticoagulation? *International Society on Thrombosis and Haemostasis* 2012.
18. Standar P, Chatterje S, Herzog E, et al. Novel Oral Anticoagualants in patients with renal insufficiency: A meta-analysis or randomized trial. *Canadian Journal of Cardiol* 2014; 30:888-897.
19. Barco S, Cheung YW, Eikelboom JW, et al. New oral anticoagulants in elderly patients. *Best Pract Research Clinic Haematology* 2013; 215-224.

20. Sharma M, Cornelius R, Patel P, Davies Graham J, Molokhia M. Efficacy and Harms of Direct Oral Anticoagulants in the Elderly for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation and Secondary Prevention of Venous Thromboembolism: Systematic Review and Meta-Analysis. *Circulation*. 2015;132(3):194.
21. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, Blaivas A, Jimenez D, Bounameaux H, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: CHEST guideline and expert panel report. *Chest*. 2016;149(2):315–52.
22. Gary E et al. Edoxaban for the treatment of cancer-associated venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2017 Dec;1-10.
23. Streiff MB et al. Effectiveness and safety of anticoagulants for the treatment of venous thromboembolism in patients with cancer. *Am J Hematol*. 2018 May;93(5):664-671.
24. Douketis JD, Spyropoulos A, Kaatz S, et al. Perioperative Bridging Anticoagulation in Patients with Atrial Fibrillation. *New Engl J Med* 2015.
25. AEMPS. Informe de Posicionamiento Terapéutico. PT-IDARUCIZUMAB/V1/20062016. Informe de Posicionamiento Terapéutico de idarucizumab (Praxbind®) como antídoto específico para revertir el efecto anticoagulante de dabigatran en situaciones de urgencia. Fecha de publicación: 20 de junio de 2016.
26. Olivera P, et al. Recomendaciones del Grupo Catalán de Trombosis (Tromboc@tWorkingGroup) para el tratamiento de los pacientes que reciben anticoagulantes orales directos. *Med Clin (Barc)*. 2017.
27. Schulman S, Kearon C, Subcommittee on Control of Anticoagulation of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in nonsurgical patients. *J ThrombHaemost* 2005;3:692-4.
28. The GUSTO Investigators. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993;329:673-82.

29. Barra ME, Fanikos J, Connors JM, Sylvester KW, et al. Evaluation of Dose-Reduced Direct Oral Anticoagulant Therapy. *The American Journal of Medicine* 2016;129, 1198-204.
30. Dogliotti A, Paolasso E, Giugliano RP. Novel oral anticoagulants in atrial fibrillation a meta-analysis of large, randomized, controlled trials vs warfarin. *ClinCardiol*. 2013;36(2):61–7.

ANEXO A

Dictamen del CEIC



Osakidetza

ARABA ERAKUNDE SANITARIO INTEGRATUA
ORGANIZACIÓN SANITARIA INTEGRADA ARABA

De: Secretaria del Comité Ético de Investigación Clínica- HUA

A: Miren Gabilondo

DICTAMEN DEL CEIC DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE ARABA

En la reunión mantenida por el Comité Ético de Investigación Clínica - HUA fecha 23/02/2018, se evaluó el proyecto de investigación que se detalla a continuación:

CODIGO: Sin código (Expte.2018-024)

TITULO: Anticoagulantes orales de Acción directa (ACODSs) en la vida real. Experiencia de un centro durante el año 2017

Versión Protocolo: V.2. Fecha 22/03/2018

Versión HIP y CI: V.1. Fecha 15/02/2018

PROMOTOR: sin promotor

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Miren Gabilondo

SERVICIO: Hematología

Subsanados los puntos requeridos en el informe favorable condicionado, queda emitido **DICTAMEN FAVORABLE** a la realización de este estudio.

En Vitoria-Gasteiz, a 23/03/2018

Fdo.: Secretaria del CEIC – HUA



ANEXO B

Clasificación por la AEMPS



DESTINATARIO:

D^a MIREN GABILONDO JALÓN
C/ JOSÉ ATXOTEGUI, S/N
01009 – VITORIA. GASTEIZ

Fecha: 16/02/2018

REFERENCIA: ESTUDIO ACOD 2017

ASUNTO: NOTIFICACIÓN DE RESOLUCIÓN DE CLASIFICACIÓN DE ESTUDIO CLÍNICO O EPIDEMIOLÓGICO

Adjunto se remite resolución de clasificación sobre el estudio titulado "ANTICOAGULANTES ORALES DE ACCIÓN DIRECTA (ACODs) EN LA VIDA REAL. Experiencia de un centro durante el año 2017", con código MGJ-API-2018-01

MINISTERIO DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES E IGUALDAD

S 201801700000354

19/02/2018 13:23:25

El uso de este registro se ha almacenado en el SSI (<https://sede.msssi.gob.es>)

v: LSAHG-MU4EJ-X8T36-5B6DK



Firmado digitalmente por: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios
Fecha de la firma: 16/02/2018

Localizador: 8Z65VZT999

Puede comprobar la autenticidad del documento en la aplicación Localizador de la Web de la AEMPS



MINISTERIO
DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES
E IGUALDAD



agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios

DEPARTAMENTO
DE MEDICAMENTOS
DE USO HUMANO

ASUNTO: RESOLUCIÓN DEL PROCEDIMIENTO DE CLASIFICACIÓN DE ESTUDIO CLÍNICO O EPIDEMIOLÓGICO

DESTINATARIO: MIREN GABILONDO JALÓN

Vista la solicitud-propuesta formulada con fecha 15 de febrero de 2018, por MIREN GABILONDO JALÓN, para la clasificación del estudio titulado "ANTICOAGULANTES ORALES DE ACCIÓN DIRECTA (ACODs) EN LA VIDA REAL. Experiencia de un centro durante el año 2017", con código MGJ-API-2018-01 y cuyo promotor es MIREN GABILONDO JALÓN, se emite resolución.

El Departamento de Medicamentos de Uso Humano de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), de conformidad con los preceptos aplicables, ⁽¹⁾ RESUELVE clasificar el estudio citado anteriormente como "Estudio Posautorización con Otros Diseños diferentes al de seguimiento prospectivo" (abreviado como EPA-OD).

Para el inicio del estudio no se requiere la autorización previa de ninguna autoridad competente (AEMPS o CCAA)⁽²⁾.

Firmado digitalmente por: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios
Fecha de la firma: 16/02/2018

Localizador: 8ZSSWZT969

Puede comprobar la autenticidad del documento en la aplicación Localizador de la Web de la AEMPS



DEPARTAMENTO
DE MEDICAMENTOS
DE USO HUMANO

Contra la presente resolución que pone fin a la vía administrativa podrá interponerse Recurso Potestativo de Reposición, ante la Directora de la Agencia, en el plazo de un mes a contar desde el día siguiente a aquel en que tenga lugar la notificación de la presente resolución. ⁽³⁾

Madrid, a 16 de febrero de 2018

JEFE DE DEPARTAMENTO DE MEDICAMENTOS DE USO HUMANO



am agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios
Fdo. Cesar Hernández García

¹ Son de aplicación al presente procedimiento la Ley 39/2015, de 1 de octubre, del Procedimiento Administrativo Común de las Administraciones Públicas; la Ley 14/2000, de 29 de diciembre, de medidas fiscales, administrativas y de orden social; Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios; Real Decreto 1090/2015, de 4 de diciembre, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos y el Registro Español de Estudios Clínicos; el Real Decreto 1275/2011, de 16 de septiembre, por el que se crea la Agencia estatal "Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios" y se aprueba su estatuto; el Real Decreto 577/2013, de 26 de julio, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano y la Orden SAS/3470/2009, de 16 de diciembre, por la que se publican las directrices sobre estudios posautorización de tipo observacional para medicamentos de uso humano.

² De acuerdo con la Orden SAS/3470/2009, de 16 de diciembre

³ De conformidad con lo dispuesto en la Ley 39/2015, de 1 de octubre, o Recurso Contencioso-Administrativo ante el Juzgado Central de lo Contencioso-Administrativo de Madrid, en el plazo de dos meses contados desde el día siguiente al de la notificación de la presente resolución, de conformidad con la Ley 29/1998, de 13 de Julio, reguladora de la Jurisdicción Contencioso-Administrativa, sin perjuicio de poder ejercitar cualquier otro recurso que se estime oportuno. En caso de interponerse recurso de reposición no podrá interponerse recurso contencioso-administrativo hasta la resolución expresa o presunta del primero.

Firmado digitalmente por: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios
Fecha de la firma: 16/02/2018

Localizador: 8ZSSWZT969

Puede comprobar la autenticidad del documento en la aplicación Localizador de la Web de la AEMPS

ANEXO C

Hoja de información al paciente y Consentimiento Informado

“ANTICOAGULANTES ORALES DE ACCIÓN DIRECTA EN LA VIDA REAL. EXPERIENCIA DE UN CENTRO DURANTE EL AÑO 2017”.

Código: MGJ-API-2018-01

INTRODUCCIÓN

Usted está recibiendo tratamiento anticoagulante oral con ACODs y está en seguimiento por la Unidad de Coagulación en la Consulta Externa de Tratamiento Antitrombótico.

Por este motivo, su médico le ha propuesto participar en un estudio observacional. El estudio será llevado a cabo por el Servicio de Hematología del Hospital Universitario de Álava (HUA), con la Dra. Miren Gabilondo como investigadora principal, junto con Dña. Andrea Tejero Fernández (estudiante de 6º de Medicina) y el equipo de enfermería y resto de hematólogos de la Unidad de Coagulación de dicho Servicio como investigadores colaboradores.

Es preciso que usted comprenda en qué consiste el estudio para que pueda decidir si desea o no participar en él. Es por ello que le entregamos este documento, además de la información y explicaciones que su médico le ha proporcionado en la consulta.

Ante todo, debe saber que su participación es voluntaria. Si accede a participar, es necesario que otorgue su consentimiento expresamente, firmando el presente documento. Usted dispondrá de una copia del mismo y podrá realizar en cualquier momento todas las preguntas que estime oportunas a las personas implicadas en el estudio, así como también dispondrá de un teléfono de contacto con el mismo fin.

Usted puede rehusar de continuar con la participación en el estudio si así lo considera, también en cualquier momento, sin dar ninguna explicación y sin que por ello exista un detrimento en la asistencia sanitaria que su médico le preste. Debe saber que este estudio ha sido aprobado por un Comité Ético de Investigación Clínica del HUA.

INFORMACIÓN SOBRE EL ESTUDIO

Existen algunas condiciones en las que la sangre puede coagularse de forma anormal y formar trombos dentro del sistema circulatorio (en el corazón y en los vasos sanguíneos). Los trombos son coágulos que pueden obstruir venas o arterias, provocando serias complicaciones para la salud, como infartos de corazón, infartos cerebrales o ictus isquémico, infarto pulmonar, trombosis arterial o venosa,... Si el trombo se desprende del lugar donde se ha formado, viaja por el sistema circulatorio y puede taponar un punto diferente del organismo; a esto se le llama embolia.

Para que no se formen coágulos en los vasos sanguíneos y así prevenir las trombosis o las embolias, se utilizan los fármacos anticoagulantes. En concreto, usted está recibiendo tratamiento con anticoagulantes orales de acción directa (ACODs) debido a la Fibrilación Auricular que padece. Estos fármacos inhiben directamente determinados factores de la coagulación (distintos según cada uno de ellos).

El principal efecto de estos ACODs consiste en retardar el tiempo de coagulación de la sangre con el fin de prevenir eventos trombóticos o embólicos, aunque esta prevención no es absoluta. Hay algunos aspectos que pueden influir en este efecto preventivo de los ACODs que está tomando, entre otros, es muy importante el adecuado cumplimiento del tratamiento pautado por su médico, conocer posibles interacciones farmacológicas con otros tratamientos que esté tomando, asegurar que su riñón funciona adecuadamente,...

Aunque los ACODs no necesitan una monitorización de dosis como ocurre con otros anticoagulantes disponibles en el mercado (dicumarínicos como el Sintrom®), sí es necesario asegurar una correcta toma del fármaco y un adecuado estado de salud del paciente, para lograr el efecto deseado del anticoagulante.

Si acepta participar en este estudio, su historia clínica será revisada, para registrar y evaluar las complicaciones (trombóticas, hemorrágicas y de otros tipos) que pudieran acontecer en relación con este tratamiento anticoagulante.

OBJETIVO PRINCIPAL DEL ESTUDIO

Evaluar la incidencia de complicaciones ocurridas en pacientes en tratamiento con ACODs, según el fármaco (dabigatran, rivaroxaban, apixaban y edoxaban) y la dosis administrada.

BENEFICIOS ESPERABLES DERIVADOS DE LA PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO

Al participar en el estudio estará permitiéndonos hacer una revisión de su perfil clínico. Cabe la posibilidad de que detectemos algún dato que sea diferente a lo esperado para su situación clínica, basándonos en las evidencias científicas y en las indicaciones del tratamiento con ACODs. Por ello, en caso de considerar algún cambio de su tratamiento, comentaremos y evaluaremos siempre con su médico prescriptor, con el fin de asegurar su correcta pauta farmacológica y mejorar el efecto del tratamiento en su organismo.

Los resultados obtenidos y la experiencia que el equipo del Servicio adquirirá, podrían contribuir en un futuro próximo a un mejor conocimiento del perfil de los pacientes en tratamiento con ACODs, optimizar su manejo y ofrecer una cada vez mayor calidad de asistencia sanitaria.

CONFIDENCIALIDAD Y AUTORIZACIÓN PARA ACCEDER Y USAR LA INFORMACIÓN MÉDICA

Toda la información contenida en este estudio se considerará como información confidencial respetando el anonimato en todo momento, tal y como marca la legislación vigente (Constitución española, Ley 29/2006 de garantías y uso racional de los medicamentos, Ley Orgánica de protección de datos de carácter personal (LOPD 15/1999), Ley de investigación Biomédica 2007, etc.). El personal del estudio, el Comité Ético de Investigación Clínica, el investigador coordinador del estudio, o sus representantes necesitarán revisar la información médica obtenida de usted para su uso en este estudio, con el fin de registrar con exactitud toda la información necesaria. Además, con objeto de revisar los hallazgos del estudio, las autoridades y organismos reguladores podrán tener acceso a su historial médico.

Usted también podrá acceder a su información una vez completada la investigación, disponiendo, si lo estima oportuno, de su derecho a recibir una copia de la

información médica obtenida de usted en el curso del estudio. Igualmente podrá solicitar que se le comuniquen los resultados del estudio. Sólo aquellos datos de la historia clínica que estén relacionados con el estudio serán objeto de comprobación por parte de terceras personas. Esta comprobación se llevará a cabo bien por la especialista en Hematología investigadora principal u otros hematólogos implicados en el estudio, o bien por la estudiante de 6º de Medicina involucrada en el mismo, supervisada en toda ocasión por los médicos especialistas señalados.

Todo el personal sanitario implicado, junto con la estudiante (personal no sanitario en la actualidad) se encargará de garantizar la confidencialidad de todos los datos de las historias clínicas pertenecientes a los sujetos participantes en el ensayo clínico. Los datos recogidos para el estudio estarán identificados mediante un código y sólo el investigador principal/colaboradores podrá/n relacionar dichos datos con usted y con su historia clínica. El promotor controlará todos los datos recogidos en el estudio y cumplirá con todas las leyes vigentes en el lugar en que se hayan recabado los datos.

PUBLICACIÓN DE LOS DATOS

Todos los datos obtenidos de la investigación serán publicados y sus conclusiones en forma de uno o más artículos científicos, sin que exista mención alguna de la identidad de los pacientes que colaboraron en el estudio en cumplimiento del adecuado deber de confidencialidad.

INFORMACIÓN ADICIONAL

Ni el investigador principal, ni los investigadores colaboradores, ni los participantes, ni los médicos que le tratan van a recibir remuneración por su participación en el estudio. Este estudio ha sido revisado y aprobado por el Comité Ético del Hospital Universitario de Álava.

Si tiene preguntas o dudas acerca del mismo puede y debe consultarlas a su médico responsable en el estudio, la Dra. Miren Gabilondo, pudiendo también llamar al número de teléfono 945007877.

CONSENTIMIENTO INFORMADO ESCRITO DEL PACIENTE PARA LA PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO:

“ANTICOAGULANTES ORALES DE ACCIÓN DIRECTA EN LA VIDA REAL. Experiencia de un centro durante el año 2017”.

Código: MGJ-API-2018-01

Yo,, con DNI, he recibido suficiente información en relación con el estudio arriba citado, he leído la hoja informativa que me ha sido entregada y he tenido oportunidad de efectuar preguntas y resolver dudas sobre el estudio.

He hablado con el/la investigador/a.....y he entendido que mi participación es voluntaria. He entendido que puedo abandonar el estudio cuando lo desee, sin que tenga que dar explicaciones y sin que ello afecte a mis cuidados médicos.

Doy permiso expreso para que la estudiante de 6º de Medicina Andrea Tejero, que participa en el estudio con el objetivo de realizar su proyecto de fin de carrera, acceda a mi historial médico para la obtención de los datos requeridos, con supervisión de los médicos especialistas en Hematología implicados en el estudio.

Mediante la firma del presente documento acepto voluntariamente participar en el estudio arriba citado y doy mi autorización para el uso de toda la información requerida. Entiendo que recibiré una copia firmada del presente Consentimiento Informado.

Firma del paciente:

En Vitoria-Gasteiz, ade..... de 20.....

Nombre del investigador (principal o colaboradores) y firma:

En Vitoria-Gasteiz, a de de 20.....

ANEXO D

Base de datos (versión en papel)

Código de paciente:

Sexo:

- Hombre
- Mujer

Fecha de nacimiento: .../.../.....

ACODy dosis:

- Apixaban 5 mg/12 h
- Apixaban 2,5 mg/12 h
- Dabigatran 150 mg/12 h
- Dabigatran 110 mg/12 h
- Rivaroxaban 20 mg/24 h
- Rivaroxaban 15 mg/24 h
- Edoxaban 60 mg/24 h
- Edoxaban 30 mg/24 h

¿Dosis correcta?

- Óptima
- Infra-dosis
- Supra-dosis

Peso del paciente (Kg):

Creatinina (mg/dL):

Función renal basal (Tasa de Filtración Glomerular calculada):

- 15-29 mL/min
 - 30-49 mL/min
 - 50-60 mL/min
 - > 60 mL/min
- ✓ Para < 70 años: MDRD
✓ Para ≥ 70 años: CKD-EPI

Medicación concomitante relevante:

- No
- Antiagregación
- Otra (verapamilo, ciclosporina, dronedarona, eritromicina, ketoconazol.)

Cáncer activo:

- No
- Sí

Tratamiento previo:

- Fármacos Anti-Vitamina K (AVK)
- Heparina de Bajo Peso Molecular (HBPM)
- Antiagregación
- No tratamiento previo
- Dabigatran
- Rivaroxaban
- Apixaban
- Edoxaban

Motivo del cambio:

- Tiempo en Rango Terapéutico (TRT) <60%
- Imposibilidad de controles de INR
- Fracaso terapéutico
- Sangrado
- Alergia-intolerancia
- Inicio con ACOD actual
- Otro:

ACV previo:

- Sí
- No

Riesgo trombótico/hemorrágico:

- CHA₂DS₂VASc:
- HAS-BLED:

Factor de riesgo concomitante:

- No
- Cáncer
- Cirugía
- Otro:

	Condition	Points
C	Congestive heart failure (or LV dysfunction) <input type="checkbox"/>	1
H	Hypertension BP>140/90 or treated hypertension on medication <input type="checkbox"/>	1
A ₂	Age ≥ 75 years	2
D	Diabetes Mellitus	1
S ₂	Prior Stroke or TIA or Thromboembolism <input type="checkbox"/>	2
V	Vascular disease (e.g. MI, PVD, Aortic plaque)	1
A	Age 65-74 years	1
S _c	Sex category (female gender)	1
HAS-BLED Bleeding Risk Score		
H	Hypertension (>160 mmHg)	1
A	Abnormal renal / liver function (1 pt ea)	1-2
S	Stroke (usu lacunar)	1
B	Bleeding (hx or predisposition, anemia)	1
L	Labile INRs	1
E	Elderly (>65 yrs)	1
D	Drugs or Alcohol (1 pt ea)	1-2

Complicaciones:

- No
- Sangrado relevante
- Epistaxis, gingivorragia, etc.
- ACV
- Intolerancia
- Otra:

Actitud en el momento agudo:

- No necesario
- Complejo protrombínico
- Idarucizumab
- Soporte tansfusional
- Embolización
- Otra:

Actitud posterior:

- Igual
- STOP anticoagulación
- Bajada de dosis
- Subida de dosis
- Cambio de ACOD

¿Procedimientos intervencionistas en este tiempo?

- No
- Endoscopia diagnóstica
- Endoscopia intervencionista (polipectomía, biopsia, etc.)
- Extracción de piezas dentarias
- Cirugía menor (lesiones cutáneas, cataratas, etc.)
- Cirugía mayor (abdominal, traumatológica, neoplásica, etc.)
- Otra:

¿Incidencias durante el procedimiento?

- No
- Sí. Especificar:

Actitud tomada:

- No necesario
- Complejo protrombínico
- Idarucizumab
- Soporte transfusional
- Embolización

Adherencia (% en Presbide):

ANEXO E

Formulario digitalizado (en "Osabide Global")

Tratamiento con Anticoagulantes Orales de Acción Directa (ACODs)

Paciente: _____

Guardar

Registro y Seguimiento del paciente anticoagulado con Anticoagulantes Orales de Acción Directa (ACODs)

Fecha Datos: 29/12/2017 15:11:35

Número de visita:

INICIO DE TRATAMIENTO

Indicación de Anticoagulación:

Peso (kg): Creatinina (mg/dl):

ACOD y pauta:

Dosis correcta?:

Tratamiento previo:

Motivo del cambio:

Medicación concomitante relevante*:

* Verapamilo, ciclosporina, dronedarona, eritromicina, ketoconazol etc.

Filtrado glomerular estimado*:

* Para menores de 70 años: MDRD
Para ≥ 70 años: CKD-EPI

Riesgo Trombótico: CHA2DS2VASc

Insuficiencia Cardíaca o FEV1 < 40%

Hipertensión Arterial

Diabetes Mellitus

ACV/AIT previo

Enf. Vascular periférico/cardiaca

Edad > 75 años

Edad entre 65 y 74 años

Edad entre 65 y 74 años

Sexo femenino*

*Solo contabiliza si existe otro factor de riesgo

Puntuación CHA2DS2VASc:

Riesgo hemorrágico: HAS-BLED

ACV/AIT previo Ver CHA2DS2VASc

Insuficiencia Renal Crónica

Insuficiencia Hepática

Hipertensión Arterial Ver CHA2DS2VASc

Antecedente de hemorragias

INR lábil (TTR < 60%)

Edad > 65 años

Edad > 65 años

Alcohol

Antiagregantes/AINES

Puntuación HAS-BLED:

Factor de riesgo de TEV

Cáncer activo:

Catéter:

Clrugia:

Obesidad:

Hormonoterapia:

Inmovilización:

Trombofilia:

En caso de Trombofilia especificar

Síndrome antifosfolípido:

Mutación Factor V Leden:

Déficit Antitrombina III:

Déficit de Proteína C:

Mutación Factor XII:

Déficit de Proteína S:

Mutación Protombina:

SEGUIMIENTO

Adherencia (%):

Incidencias más relevantes en el periodo:

Actitud en el momento agudo de la Incidencia:

¿Procedimientos Intervencionistas en este tiempo?:

Soporte transfusional:

Actitud posterior:

Observaciones generales:

Servicio de Hematología OSI ARABA 2017

ANEXO F

Aspectos éticos:

El estudio se ha desarrollado de acuerdo con los principios éticos de la Declaración de Helsinki .El Comité de Ética e Investigación Clínica (CEIC) del HUA ha examinado y aprobado (versión 2) toda la documentación correspondiente al estudio (protocolo, Consentimiento Informado, hoja de información al paciente, base de datos)con el objetivo de proteger los derechos, seguridad y bienestar de los pacientes.

Información al paciente y Consentimiento Informado:

El Consentimiento Informado escrito, recogido en alguna de las visitas realizadas al el paciente, ha sido requisito para proceder a su participación en el estudio y registro de datos. El método de obtención y documentación del Consentimiento Informado y su contenido está en conformidad con la Conferencia Internacional sobre la Armonización en relación con la buena práctica clínica y todos los requisitos reglamentarios correspondientes.

Confidencialidad de los pacientes:

Con el fin de respetar la privacidad de los pacientes, se les identificó por el código de paciente asignado. Se mantendrá la confidencialidad y no se hará pública la identidad de los pacientes en la medida que lo permitan las leyes y normativas pertinentes.

Participación de estudiante de Medicina:

Dado que en el estudio está involucrada la estudiante de Medicina Andrea Tejero Fernández, quien no tiene posibilidad de acceso al programa informático ni al historial médico de los pacientes, ésta trabajó en todo momento bajo la supervisión de la investigadora principal u otros hematólogos implicados en el estudio. Su participación les fue indicada los pacientes a estudio de forma tanto oral como escrita en el Consentimiento Informado pese a no ser personal sanitario, con solicitud de permiso expreso para acceder a sus historiales médicos bajo la tutela de médicos especialistas.