



Original

El control de la anticoagulación en Atención Primaria en la zona de Salud de Sanlúcar de Barrameda

José María García Izquierdo^{a,*}, Francisco Bocanegra Martín^b, Antonio Rodríguez Pérez^a, Manuel Beltrán^c

^aUGC Barrio Alto. ^bUGC Barrio Bajo. ^cMedicina Interna. Hospital Virgen del Camino. Sanlúcar de Barrameda, Cádiz.

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 19 de febrero de 2016

Aceptado el 28 de noviembre de 2016

On-line el 20 de febrero de 2017

Palabras clave:

Fibrilación auricular

Prevención del ictus

R E S U M E N

La enfermedad tromboembólica (ETE) constituye un importante problema sanitario en todo el mundo, con unas elevadas mortalidad, morbilidad y consumo de recursos sanitarios. La fibrilación auricular (FA) es la arritmia más común encontrada en la práctica clínica y está asociada a una mayor morbilidad y mortalidad, con un significativo aumento del gasto en salud. El ictus isquémico es el tipo de ictus más común en pacientes con FA y es la primera causa de mortalidad en la mujer y segunda global en España.

Objetivo. Conocer el tiempo en que nuestros pacientes se encuentran en rango terapéutico en anticoagulación.

Material y método. Estudio descriptivo transversal ecológico que incluye a toda la población anticoagulada por causas cardíacas sin anomalía estructural que realizan sus controles de INR en los centros de salud en nuestra zona de salud.

Resultados. El 73 % de los pacientes anticoagulados (n= 100) superan el 60 % del tiempo con buen control del INR y el 27 % (n= 37) están menos del 60 % del tiempo bien controlado. De los pacientes con tiempo en rango terapéutico (TRT) mayor de 60 % obtenemos una media de 76 días/año (IC: 71,5-79,5) fuera de rango. El 95 % (n= 130) de la población anticoagulada en seguimiento en nuestro centro presenta valores de CHA2D2-VASC superior a 2 con una mediana de 4.

Conclusión. Sería necesario evaluar el riesgo de accidente vascular de forma individualizada y de forma directa por el equipo de atención primaria, pues este es el más capacitado para evaluar los múltiples factores de riesgo del paciente anticoagulado.

© 2017 Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia.
Publicado por Ergon Creación, S.A.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jgarciaiz@telefonica.net (J.M. García Izquierdo).

<http://dx.doi.org/10.24038/mgyf.2017.002>

2254-5506 / © 2017 Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia

Control of anticoagulation in Primary Care in the Health Care Area of Sanlúcar de Barrameda

A B S T R A C T

Keywords

Atrial fibrillation

Prevention of stroke

Thromboembolic disease (TED) is an important health problem worldwide, with elevated some mortality, morbidity and use of health care resources. Atrial fibrillation (AT) is the most common arrhythmia found in the clinical practice and is associated to greater morbidity and mortality, with a significant increase in health cost. Ischemic stroke is the most common type of stroke in patients with AF and is the first cause of mortality in women and the second overall one in Spain.

Objective. To know the time in which our patients are within the therapeutic range in anticoagulation.

Material and methods. Ecological cross-sectional descriptive study that includes all the population anticoagulated due to cardiac causes without structural abnormalities who carry out their INR controls in the health care sites in our health care area.

Results. A total of 73 % of the anticoagulated patients (n=100) exceed 60 % of the time with good control of INR and the time in 27 % (n=37) in which they are well-controlled is less than 60 %. Of the patients whose time within the therapeutic range (TTR) is greater than 60 %, we obtain an average of 76 days/year (CI: 71.5-79.5) outside of the range. A total of 95 % (n=130) of the anticoagulated range being followed-up in our site show CHA2D2-VASC levels greater than 2 with a median of 4.

Conclusion. It would be necessary to evaluate the risk of vascular accident individually and directly by the primary care team, since this team has more capacity to evaluate the multiple risk factors of the anticoagulated patient.

© 2017 Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia.
Published by Ergon Creación, S.A.

Introducción

La enfermedad tromboembólica (ETE) constituye un importante problema sanitario en todo el mundo, con unas elevadas mortalidad, morbilidad y consumo de recursos sanitarios.

El tratamiento con anticoagulantes orales (ACO) se ha empleado desde hace años con demostrada eficacia en la profilaxis primaria y secundaria de la enfermedad tromboembólica. A pesar de ello, recientes estudios multicéntricos internacionales demuestran que la trombopprofilaxis tan solo se administra a la mitad de los pacientes que la requieren, estamos aún lejos de su implementación ideal, especialmente en enfermos no quirúrgicos. Para ello debe mantenerse el nivel de anticoagulación adecuado, ya que las desviaciones pueden generar complicaciones graves o mortales, lo que requiere una constante vigilancia clínica y analítica¹.

La fibrilación auricular (FA) es la arritmia sostenida más común encontrada en la práctica clínica y está asociada a una mayor morbilidad y mortalidad, con un significativo aumento del gasto en salud². La prevalencia de FA en la población general española mayor de 40 años es elevada (4,4 %). La prevalencia es similar en varones y mujeres y se incrementa escalonadamente a partir de los 60 años³.

La complicación más temida de esta arritmia es el accidente vascular cerebral (AVC). La presencia de FA constituye un factor de riesgo independiente para AVC, con un incremento de cinco veces en el riesgo de sufrirlo². La FA duplica el riesgo de ictus cuando se hace el ajuste de otros factores de riesgo⁴. Sin tratamiento preventivo, cada año aproximadamente 1 de

cada 20 pacientes con FA presentará un episodio de ictus⁵. La FA es responsable de 15 % de todos los ictus, y es la principal causa de ictus embólico⁶.

El conocimiento actual indica que la mayor parte de las complicaciones tromboembólicas pueden ser prevenidas con una adecuada terapia anticoagulante oral: 2 de cada 3 ictus debidos a la FA pueden prevenirse con un tratamiento anticoagulante apropiado con un antagonista de la vitamina K (INR 2-3)^{8,20}; no obstante, son también un hecho conocido las dificultades y limitaciones que tiene la terapia con los fármacos antagonistas de la vitamina K actualmente utilizados (acenocumarol, warfarina), lo que lleva a una importante subutilización. Además, entre los pacientes que reciben estos fármacos solo una proporción menor logra un INR en rango óptimo.

Un metanálisis de 29 ensayos en 28.044 pacientes demostró que la warfarina a dosis ajustadas reduce la incidencia del ictus isquémico y la mortalidad por cualquier causa⁸.

El ictus isquémico es la primera causa de mortalidad en la mujer y la segunda global en España: en 2009 hubo 31.143 defunciones (INE 2009). Es la primera causa de discapacidad física en los adultos (300.000 españoles/año), la segunda causa de demencia y existirá un aumento progresivo de su incidencia en los próximos años ligado al envejecimiento poblacional⁹.

La estimación del riesgo de sufrir un ictus es esencial para definir qué paciente individual se puede beneficiar de la terapia anticoagulante.

Utilizamos la escala CHADS2 para intentar identificar qué pacientes con un riesgo bajo o intermedio son realmente de bajo riesgo¹⁰⁻¹². La ESC publicó en 2013 una nueva escala con

el acrónimo de CHA2DS2-VASC, que incluye otros factores de riesgo adicionales y modifica el riesgo relativo de la edad.

Los ACO son derivados de la cumarina y actúan como antagonistas de la vitamina K (AVK); los más utilizados son acenocumarol y warfarina.

La eficacia y seguridad del tratamiento depende de lograr en cada paciente el nivel de anticoagulación adecuado y mantenerlo en rango terapéutico el máximo tiempo posible¹⁴.

En pacientes con FA no valvular los AVK reducen el riesgo de ictus un 64 % en comparación con placebo; asociados a un seguimiento adecuado, presentan una relación beneficio/riesgo favorable y se consideran coste-efectivos. La anticoagulación oral con AVK es el tratamiento de referencia recomendado en las directrices en vigor para la prevención del ictus en FA en pacientes con riesgo moderado y alto.

Los AVK son muy eficaces cuando los pacientes se mantienen dentro de un intervalo terapéutico apropiado (Índice Internacional Normalizado [INR] 2-3)^{8,20} durante la mayor parte del tiempo (60-70 %)¹³.

Los beneficios obtenidos con el tratamiento antitrombótico en la prevención del ictus se deben contraponer con los posibles riesgos de sangrado, en especial la hemorragia intracranial (HIC).

La escala HAS-BLED incluye un conjunto de factores de riesgo y a cada uno se le asigna una puntuación de manera similar a como se realiza en las escalas CHADS. Los factores de riesgo se corresponden igualmente con las iniciales del acrónimo. El riesgo anual de sangrado varía desde el 1,13 % (0 puntos) al 12,5 % (5 puntos).

Aunque la eficacia de la warfarina como profilaxis para el AVC ha sido establecida inequívocamente, su uso clínico tiene varias limitaciones. Entre ellas se incluyen un estrecho margen terapéutico, lento comienzo y término de acción, farmacocinética y farmacodinamia no predecibles, lo que lleva a variabilidad en la relación dosis-prevención de tromboembolismo en pacientes con FA: variabilidad de respuesta en cada individuo y múltiples interacciones con fármacos y alimentos y principalmente el incumplimiento terapéutico.

Un exceso de anticoagulación (INR > 3) puede incrementar el riesgo de hemorragia, y una anticoagulación deficiente (INR < 2) puede incrementar el riesgo de ictus¹⁴.

El periodo de tiempo en el que el paciente se encuentra dentro del rango terapéutico (*time in therapeutic range* -TRT-) varía mucho en los diferentes individuos, centros y países, e influye en los resultados en el control de nuestros pacientes. La calidad del control INR en el centro puede influir en los efectos del tratamiento. El TRT con INR de 2-3 con AVK tiende a ser mayor (60-70 %) en entornos bien controlados (ensayos clínicos, por ejemplo), pero desconocemos este dato en nuestro medio, aunque sabemos que el control del INR tiende a ser mucho menor en la práctica clínica^{15,18}. En una revisión retrospectiva en un contexto de práctica clínica, la reducción del riesgo relativo de ictus fue solo de 38 %¹⁶.

hematología de nuestro hospital de referencia (Hospital de Jerez de la Frontera y Hospital Virgen del Camino en Sanlúcar de Barrameda). El hecho de desconocer el tiempo en que nuestros pacientes se encuentran en rango terapéutico en anticoagulación es lo que nos mueve a desarrollar este proyecto de investigación con la intención de implementar medidas que aumenten la información de los sanitarios responsables de los pacientes en que, por la enfermedad de base que padecen, se encuentre indicada la anticoagulación.

Material y método

Realizamos un estudio descriptivo transversal ecológico que incluye a toda la población anticoagulada por causas cardíacas sin anomalía estructural y que realizan sus controles de INR en los centros de salud en nuestra zona de salud (Barrio alto y Barrio bajo). Hemos revisado los datos de INR contenidos en las hojas de control que aportan los pacientes a la hora de extracción sanguínea y que contiene los últimos 6 controles realizados. La recogida se realizó en el Centro de Salud de Barrio Alto entre el 16 de noviembre y el 15 de diciembre de 2014, y entre el 1 y el 31 de diciembre de 2014 en el Centro de Salud de Barrio Alto. El establecimiento de dos fechas de inicio de recogida de datos se estableció por diferencias organizativas al tratarse de dos centros de salud pertenecientes a la misma zona básica pero con estructuras organizativas diferentes. Consideramos que esta circunstancia no debe de afectar al resultado, ya que la temporalidad no es determinante ni sesga el estudio ya que el objetivo (TRT) es un valor individual y se trata de una evaluación descriptiva de este valor en cada paciente. Del total de hojas de controles únicamente consideramos los datos más recientes y excluimos los datos que corresponden a pacientes anticoagulados por causas no cardíacas y los casos de anticoagulación con patología cardíaca estructural.

De los datos obtenidos analizamos los controles de INR y el número de días entre controles, definiendo como variable principal el TRT y considerando como buen control si el paciente tiene un periodo mayor del 60 % dentro de rango y mal control si este número es menor.

Como variables secundarias analizamos el número de controles de INR con valores entre 2 y 3 (considerados como "buen control"^{8,12}) y el número de días entre controles, ya que la sistemática del programa de control obliga a controles más precoces si el dato es inferior a 2 o superior a 3; este hecho puede distorsionar la variable principal.

Paralelamente, revisamos la historia clínica de los pacientes y analizamos los factores de riesgo de sufrir un accidente vascular según la escala CHA2DS2-VASC, que determina el riesgo de nuestros pacientes de sufrir un AVC en los próximos 12 meses.

Igualmente evaluamos los datos de los pacientes que mantienen un TRT superior a 60 %; consideramos los riesgos adicionales de trombosis que presentan según la escala de riesgos CHA2DS2-Vasc con el objetivo de conocer el riesgo de nuestros pacientes controlados de padecer un AVC.

Adicionalmente evaluamos los controles con valores de INR superiores a 3 para valorar el riesgo de hemorragia de los pacientes controlados en atención primaria

Los datos fueron tabulados y analizados con el programa ofimático Excel y los gráficos y tablas realizados con el mismo programa.

Objetivo

El control de los niveles de anticoagulación en nuestra zona de salud se desarrolla mediante la determinación del INR en sangre capilar por parte del personal de enfermería y el seguimiento del control se realiza a través de los servicios de

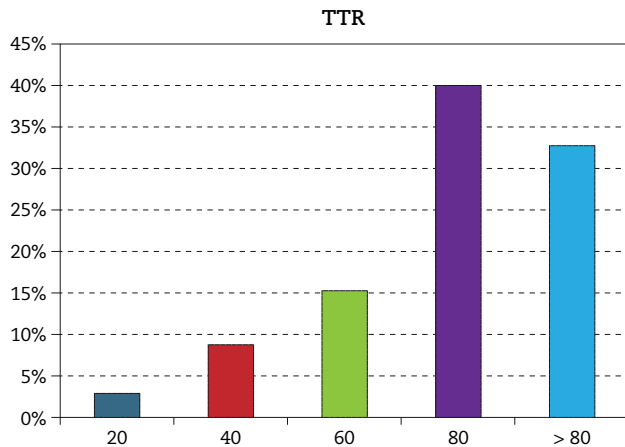


Figura 1 – Tiempo en Rango Terapéutico (TRT).

Resultados

Obtenemos datos de 214 pacientes en programa de anticoagulación en nuestros centros de salud, de los que excluimos 77 por estar anticoagulados por causas no cardíacas o ser residentes ocasionales en nuestra zona. El 73 % de los pacientes anticoagulados (n= 100) superan el 60 % del TRT y el 27 % (n= 37) están por debajo de 60 %; más exactamente el 15 % está mal controlado y el 9 % muy mal controlado, considerando mal controlado al paciente que cuyo TRT se encuentra en 40-60 % y muy mal controlado al que se mantiene controlado un máximo del 40 % del tiempo de estudio (Fig. 1).

Del total de pacientes con TRT superior a 60 % extrapolamos los datos de tiempo fuera de rango al año completo y obtenemos una media de 76 días/año (IC: 71,5-79,5) fuera de rango y, por tanto, con un riesgo aumentado de AVC; el rango máximo fuera de control es de 143 días/año (Tabla 1).

Calculamos la mediana de días con valores de controles de INR superiores a 3 para valorar el riesgo de sangrado. Obtenemos un valor de 8 días/año (rango 0-76) en el tiempo de estudio. Proyectando los datos anuales, la mediana es de 30 días/año (rango 0-262) (Tabla 2).

Tabla 1 – Días fuera de rango TTR > 60/año.

Media	76,21
Error típico	4,52
Mediana	87,33
Moda	0,00
Desviación estándar	45,24
Varianza de la muestra	2046,39
Curtosis	-1,19
Coefficiente de asimetría	-0,25
Rango	143,94
Mínimo	0,00
Máximo	143,94
Suma	7620,51
Cuenta	100

Observamos que los pacientes mal controlados necesitan un promedio de un control cada 19 días, mientras que el paciente con TRT superior a 60 % se realiza un control cada 24 días; es decir, un paciente en seguimiento que no controla adecuadamente su INR necesitará 23 controles en el año y un paciente con controles habituales en rango terapéutico sólo 17 (Tabla 3).

El 5 % (n= 7) de la población anticoagulada en seguimiento en nuestro centro presenta valores de CHA2D2-VASC inferior a 2, por lo que están anticoagulados innecesariamente. El 78 % (n= 107) de los pacientes son mayores de 75 años, el 55 % mujeres (n= 76) y el 15 % (n= 21) ha presentado clínica de ictus; el 65 % (n= 89) tiene diagnóstico previo de hipertensión, el 31 % (n= 42) de diabetes y 32 % (n= 44) ha tenido clínica de insuficiencia cardíaca (Fig. 2).

El 7 % de los pacientes presenta valores de CHAD2-Vasc de 2 puntos, el 20 % 3, el 28 % 4, el 24 % 5, el 9 % 6 y el 4 % 7 (Fig. 3).

Comentario

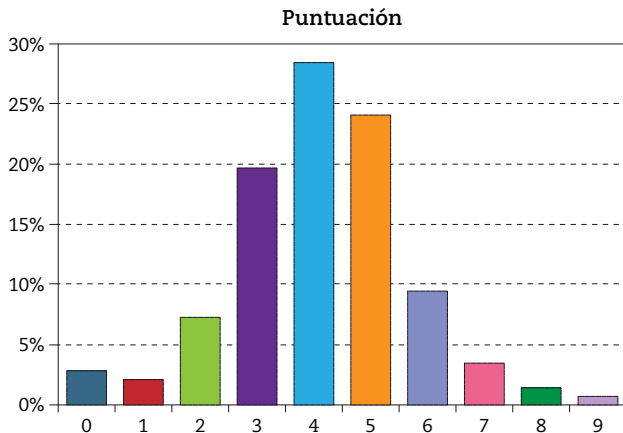
Los datos obtenidos, similares a otros de nuestro entorno, revelan que el programa de seguimiento de la anticoagulación es

Tabla 2 – Riesgo de sangrado.

Controles > 3		Controles > 3 (datos anuales)	
Media	15,2992701	Media	46,2815
Error típico	1,54631395	Error típico	4,9335
Mediana	8	Mediana	30,3614
Moda	0	Moda	0,0000
Desviación estándar	18,0991408	Desviación estándar	57,7453
Varianza de la muestra	327,578897	Varianza de la muestra	3334,5202
Curtosis	1,42664721	Curtosis	2,9395
Coefficiente de asimetría	1,3175606	Coefficiente de asimetría	1,6675
Rango	76	Rango	262,1359
Mínimo	0	Mínimo	0,0000
Máximo	76	Máximo	262,1359
Suma	2096	Suma	6340,5625
Cuenta	137	Cuenta	137

Tabla 3 – Días entre controles y número de controles/año.

	Nº días entre controles	Nº controles/año
Pacientes con mal control	19,10	23,88
Pacientes con buen control	24,46	16,70

**Figura 3 – Puntuación CHA2DS2-Vasc.**

adecuado, pues la mayoría de los pacientes se encuentran la mayor parte del tiempo en rango (TRT > 60 %), pero los datos demuestran que un número considerable de ellos presentan un riesgo elevado de AVC. También observamos que los pacientes con TRT menor de 60 % necesitan un número mayor y más frecuente de controles que los que tienen valores de TRT mayor (6 controles anuales más). Estudios observacionales internacionales consideran que un mayor número de cambios de dosis de warfarina implican un peor control y un menor tiempo en rango¹⁷.

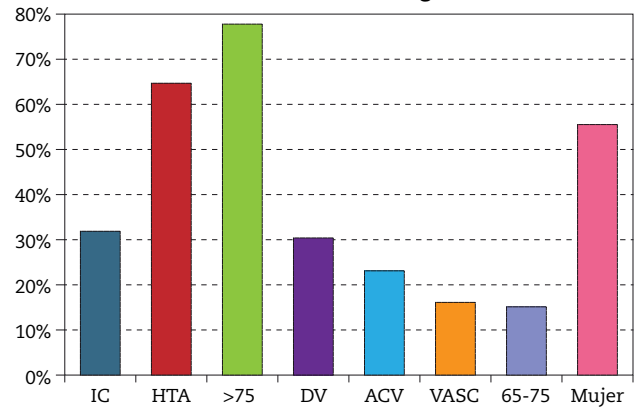
El hecho de que la mayoría de los pacientes en seguimiento sean mayores de 75 años y que esta población presenta un mayor número de patologías nos permite concluir que el riesgo de AVC es mayor.

Considerando que el paciente aumenta aproximadamente 1,2 puntos adicionales de riesgo por cada elevación de la escala CHAD2 en 1 punto (más concretamente el valor de 1 corresponde a un 2,8 % de riesgo, 2 puntos a un 4 %, 3 a un 5,9 %, 4 a un 8,5 %, 5 a un 12,5 % y 6 a un 18,2 %), el 93 % de los casos tienen un riesgo adicional en función de la escala CHA2DS2-VASC.

A pesar de que se considera buen control valores de TRT superiores a 60 %, nos preguntamos qué ocurre el resto del tiempo, es decir ese 50 % de tiempo restante en el que los controles de INR están fuera de rango: es decir, los pacientes que mantienen un TRT aceptable (73 %) tienen una media anual de 76 días fuera de rango, con un riesgo aumentado; aunque este margen se considera seguro, hay que considerar que 97 % de ellos tienen un riesgo añadido en función de los valores de CHA2DS2-VASC.

También hay que tener en cuenta que una proyección anual de los días con INR > 3 conlleva una estimación de moda de 30 días al año en riesgo de hemorragia.

La aparición de los nuevos anticoagulantes orales supone una alternativa a considerar igualmente de forma individual

Factores de riesgo**Figura 2 – Factores de riesgo CHA2DS2-Vasc.**

en nuestros pacientes en riesgo, siguiendo las directrices de las sociedades científicas^{12,19}.

Conclusiones

Es necesario evaluar el riesgo de AVC de forma individualizada y de forma directa por el equipo de atención primaria responsable del paciente considerando el riesgo según criterios CHA2DS2-VASC y el TRT con herramientas sencillas disponibles implementadas en el programa electrónico de gestión de historia clínica, de forma que el médico de atención primaria disponga de los valores de INR y TRT para evaluar adecuadamente el riesgo de AVC.

De igual forma hay que considerar la variabilidad en controles INR y número de controles necesarios para mantener un TTR aceptable.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Monreal M. Hacia una mejor prevención de la enfermedad tromboembólica. *Med Clin (Barc)*. 2009; 133: 21-2.
2. Savelieva I, Bajpai A, Camm AJ. Stroke in atrial fibrillation, update on pathophysiology, new antithrombotic therapies, and evolution of procedures and devices. *Ann Med*. 2007; 39: 371-91.
3. Gómez-Doblas JJ, Muñoz J, Alonso Martín JJ. Prevalencia de fibrilación auricular en España. Resultados del estudio OFRECE. *Rev Esp Cardiol*. 2014; 67: 259-69.
4. Fuster V, Rydén LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA, et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation—executive summary. *Eur Heart J*. 2006; 27: 1979-2030.
5. Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation. Analysis of pooled data from five randomized controlled trials. *Arch Intern Med*. 1994; 154: 1449-57.

6. Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, Silbershatz H, Kannel WB, Levy D. Impact of atrial fibrillation on the risk of death. The Framingham Heart Study. *Circulation* 1998; 98: 946-52.
7. Andersen KK, Olsen TS, Dehlendorff C, Kammergaard LP. Hemorrhagic and ischemic strokes compared: stroke severity, mortality, and risk factors. *Stroke*. 2009; 40: 2068-72.
8. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med*. 2007; 146: 857-67.
9. Gil Núñez AC, Egado JA, Larracochea J, Vila N, en nombre de Grupo de Estudio de Enfermedades Cerebrovasculares de la Sociedad Española Neurología. El ictus. ¿Qué es, cómo se previene y trata? Disponible en: http://imd.sevilla.org/sites/default/files/el_ictus_que_es_como_previrtratar_guia_sen_geecv.pdf
10. Barrios V, Escobar C, Calderón A, Rodríguez Roca GC, Llisterri JL, Polo García J. Uso del tratamiento antitrombótico según la escala CHA2DS2-VASc en los pacientes con fibrilación auricular en atención primaria. *Rev Esp Cardiol*. 2014; 67: 150-1.
11. Jover E, Roldán V, Gallego P, Hernández-Romero D, Valdés M, Vicente V, et al. Valor predictivo de la escala CHA2DS2-VASc en pacientes con fibrilación auricular de alto riesgo embólico en tratamiento anticoagulante. *Rev Esp Cardiol*. 2012; 65: 627-33.
12. Criterios y recomendaciones generales para el uso de nuevos anticoagulantes orales (NACO) en la prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular. Informe de posicionamiento terapéutico. Agencia Española del medicamento. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. UT/V4/23.12.2013
13. Calderón Montero A. ¿Qué dicen las guías sobre la anticoagulación en la fibrilación auricular no valvular?. *Semergen*. 2013; 39(supl 1): 17-23.
14. Hylek EM, Skates SJ, Sheehan MA, Singer DE. An analysis of the lowest effective intensity of prophylactic anticoagulation for patients with nonrheumatic atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 1996; 335: 540-6.
15. Rose AJ, Hylek EM, Ozonoff A, Ash AS, Reisman JI, Berlowitz DR. Risk-adjusted percent time in therapeutic range as a quality indicator for outpatient oral anticoagulation results of the Veterans Affairs Study to Improve Anticoagulation (VARIA). *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2011; 4: 22-9.
16. Rietbrock S, Plumb JM, Gallagher AM, van Staa TP. How effective are dose-adjusted warfarin and aspirin for the prevention of stroke in patients with chronic atrial fibrillation? An analysis of the UK. *Thromb Haemost*. 2009; 101: 527-34.
17. Rose AJ, Ozonoff A, Berlowitz DR, Henault LE, Hylek EM. Warfarin dose management affects INR control. *J Thromb Haemost*. 2009; 7: 94-101.
18. Kim JH, Song YB, Shin DH, Kim JS, Choi JO, On YK, et al. How Well Does the Target INR Level Maintain in Warfarin-Treated Patients with Non-Valvular Atrial Fibrillation? *Yonsei Med J*. 2009; 50: 83-8.
19. Abdel-Kader Martín L, Vega Coca MD, Márquez Peláez S, Navarro Caballero JA, Rodríguez López R, Romero Tabares A, et al. Nuevos anticoagulantes orales para la prevención del ictus y la embolia sistémica en fibrilación auricular no valvular. Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, 2012. Informe 2/2012.