



## Original

# Impacto clínico y económico de la anticoagulación/ no anticoagulación en pacientes con fibrilación auricular no valvular en España

Vivencio Barrios<sup>a</sup>, Isabel Egocheaga Cabello<sup>b</sup>, Olga Gavín Sebastián<sup>c</sup>, Alfonso Martín Martínez<sup>d</sup>, Javier Gallardo-Escudero<sup>e</sup>, Ana de las Heras Vidal<sup>e</sup>, Javier Soto Álvarez<sup>f</sup>, Ainara Echeto García<sup>g</sup>, Miguel Ángel Casado Gómez<sup>e,\*</sup>, Sergio Cinza-Sanjurjo<sup>h</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Cardiología. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid. <sup>b</sup>Centro de Salud Isla de Oza. Madrid. <sup>c</sup>Servicio de Hematología. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Zaragoza. <sup>d</sup>Servicio de Urgencias. Hospital Universitario. Móstoles (Madrid). <sup>e</sup>Pharmacoeconomics & Outcomes Research Iberia (PORIB). Madrid. <sup>f</sup>Pharmacoeconomía e Investigación de Resultados, Pfizer S.L.U. Madrid. <sup>g</sup>Health Economics and Outcomes Research. Bristol-Myers Squibb. Madrid. <sup>h</sup>Instituto de Investigación Sanitaria. Santiago de Compostela (La Coruña).

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del artículo:

Recibido el 12 de febrero de 2022

Aceptado el 4 de abril de 2022

On-line el 23 de mayo de 2022

#### Palabras clave:

Impacto clínico

Impacto económico

Anticoagulación

Fibrilación auricular no valvular

### R E S U M E N

**Objetivo.** Evaluar el impacto clínico y económico de no tratar con anticoagulantes orales (ACO) a los pacientes con fibrilación auricular no valvular (FANV) que presentan un riesgo cardioembólico medio-alto en España.

**Materiales y Métodos.** Se desarrolló un análisis coste-consecuencia, estimando diferencias en eventos cardioembólicos, sangrados mayores, mortalidad por cualquier causa, años potenciales de vida perdidos (APVP) y costes asociados, entre un escenario actual, reflejando la presente situación en España con un 37,4 % de estos pacientes sin tratamiento anticoagulante, frente a un escenario alternativo, en el cual se aumentaba el número de pacientes en tratamiento anticoagulante, para ajustarse a las recomendaciones de las guías clínicas. Se estimó población diana, tasas de eventos y costes (€, 2021) de fuentes nacionales. La perspectiva fue del Sistema Nacional de Salud con un año de horizonte temporal. Se realizaron análisis de sensibilidad para evaluar la consistencia de los resultados.

**Resultados.** Se analizó una cohorte hipotética de 937.592 pacientes. En comparación con el escenario actual, el tratamiento con ACO evitaría en el escenario alternativo un total de 927, 1.854, 2.781 y 3.709 episodios clínicos, en función del aumento de pacientes anticoagulados (25 %, 50 %, 75 % y 100 % respectivamente), así como un máximo de 195.598 APVP. Los costes evitados alcanzarían los 23.524.170 €. Los análisis de sensibilidad situaron los costes evitados en un máximo de 25.859.036 €.

**Conclusiones.** Aumentar el tratamiento con ACO en pacientes con FANV y riesgo cardioembólico medio-alto en España generaría mejores resultados en salud y menores costes asociados y fomentaría un uso más eficiente de los recursos sanitarios.

© 2022 Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia.

Publicado por Ergon Creación, S.A.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [ma\\_casado@porib.com](mailto:ma_casado@porib.com) (M.Á. Casado Gómez).

<http://dx.doi.org/10.24038/mgyf.2022.014>

2254-5506 / © 2022 Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia

## Clinical and economical impact of anticoagulation/no anticoagulation in patients with non-valvular atrial fibrillation in Spain

### A B S T R A C T

#### Keywords:

Clinical impact  
Economic cost  
Anticoagulation  
Non-valvular atrial fibrillation

**Objectives.** To assess the clinical and economic impact of not treating with oral anticoagulants (OAC) patients with non-valvular atrial fibrillation (NVAF) who present a medium-high cardioembolic risk in Spain.

**Methods.** A cost-consequence analysis was performed, estimating differences in cardioembolic events, major bleeding, all-cause mortality, potential years of life lost (PYLL), and associated costs, between a current scenario, which reflected the present situation in Spain with 37.4% of patients without anticoagulant treatment, compared to an alternative scenario, where the number of patients on anticoagulant treatment was increased, in order to comply with the recommendations of clinical guidelines. Target population, event rates and costs (€, 2021) were estimated from national sources. The perspective was of the National Health System with a time horizon of one year. Sensitivity analyses were performed to assess the robustness of the results.

**Results.** A hypothetical cohort of 937,592 patients was analysed. Compared with the current scenario, treatment with OAC would prevent a total of 927, 1,854, 2,781 and 3,709 clinical events in the alternative scenario, depending on the increase in anticoagulated patients (25%, 50%, 75% and 100%, respectively), as well as a maximum of 195,598 PYLL. Avoided costs could reach €23,524,170. The results of the sensitivity analyses place the avoided costs at a maximum of €25,859,036.

**Conclusions.** Increasing treatment with OAC in patients with NVAF and medium-high cardioembolic risk in Spain would generate better health outcomes and diminution of related costs, promoting a more efficient use of health resources.

© 2022 Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia.

Published by Ergon Creación, S.A.

## Introducción

La fibrilación auricular no valvular (FANV) es una enfermedad que padece en torno al 4 % de la población española, con una tendencia notablemente creciente a partir de los 65 años<sup>1,2</sup>. La incidencia de la FANV en países desarrollados es elevada (Europa y Estados Unidos); se estima que 1 de cada 4 adultos acabará padeciendo FANV a lo largo de su vida<sup>3</sup>.

La FANV supone una elevada carga asistencial y económica para los sistemas de salud y los pacientes, ya que se asocia con un aumento del riesgo de ictus y otras complicaciones clínicas, con el consecuente impacto en disminución de la calidad de vida relacionada con la salud y aumento de la mortalidad de estos pacientes<sup>4,5</sup>.

El tratamiento de elección para la prevención de episodios cardioembólicos y mortalidad en pacientes con FANV y riesgo cardioembólico medio-alto son los anticoagulantes orales (ACO), que comprenden los antagonistas de la vitamina K (AVK) y los anticoagulantes orales de acción directa (ACOD)<sup>3,6</sup>, que en las últimas guías de práctica clínica son posicionados como la principal estrategia en el abordaje terapéutico del paciente con FANV<sup>7</sup>. A pesar de ello, aproximadamente el 20-30 % de los pacientes con FANV con riesgo moderado-alto de padecer un ictus están recibiendo un tratamiento inadecuado, como antiagregantes plaquetarios (AAP) o, directamente, no recibiendo ningún tratamiento específico para la prevención

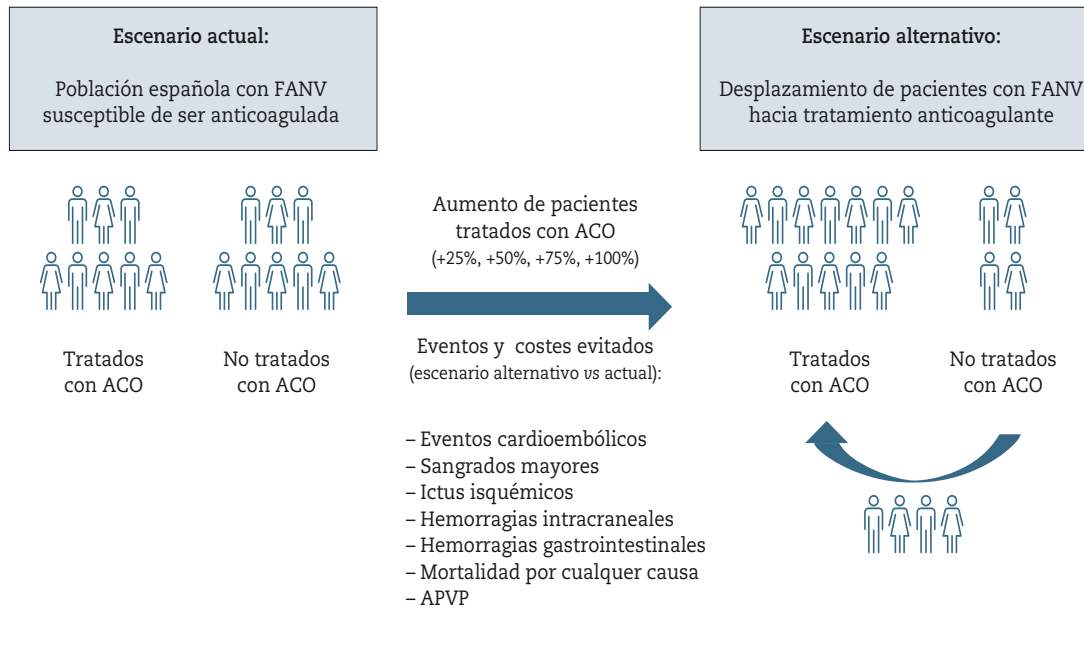
del ictus asociado a FANV<sup>8,9</sup>. Este inadecuado abordaje de la patología se traduce en un incremento en el riesgo de sufrir episodios cardioembólicos y mortalidad<sup>2,10</sup>.

Aunque se dispone de datos sobre el número de pacientes con FANV candidatos a recibir tratamiento farmacológico con ACO en España<sup>1,2,11,12</sup>, se desconoce a fecha de hoy el impacto clínico y económico de no anticoagular a este grupo de pacientes.

El objetivo de este trabajo fue, por tanto, evaluar de forma conjunta el impacto de los episodios clínicos, consumo de recursos sanitarios y mortalidad, asociados a la ausencia de tratamiento anticoagulante en pacientes con FANV susceptibles de ser tratados con ACO. Además, se analizó la situación actual de estos pacientes en España y se estimó, desde la perspectiva del Sistema Nacional de Salud (SNS) español, la disminución en número de episodios clínicos y costes evitados asociados al aumento del número de pacientes anticoagulados, lo cual significaría incrementar el grado de adecuación a las recomendaciones de las guías de práctica clínica<sup>7</sup>.

## Material y métodos

Por medio del programa Microsoft Excel 2013 se desarrolló un modelo de análisis coste-consecuencia<sup>13</sup>, para reflejar tanto el impacto económico (costes) como los resultados en salud (con-



**Figura 1 – Representación esquemática del modelo coste-consecuencia.**

ACO: anticoagulante oral, APVP: años potenciales de vida perdidos, FANV: fibrilación auricular no valvular

secuencias), derivados del tratamiento o no tratamiento con ACO de los pacientes con FANV susceptibles de ser anticoagulados en España. A partir de esta población diana, se plantearon dos escenarios: escenario actual y escenario alternativo (figura 1).

En el escenario actual, a partir de datos de estudios en vida real (RWE, del inglés *Real World Evidence*) publicados en España, se analizó la situación y el abordaje terapéutico de la población diana, para estimar el número de pacientes que están en tratamiento con ACO (AVK o ACOD) o sin tratamiento con ACO (AAP o ausencia de tratamiento) en España. En el escenario alternativo, partiendo del número de pacientes no anticoagulados del escenario actual, se desplazó una proporción de estos pacientes hacia el tratamiento con ACO (+25 %, +50 %, +75 % y +100 %), lo que reflejaría un aumento paulatino del cumplimiento de las recomendaciones de las guías clínicas<sup>3</sup>.

Los resultados del análisis se expresaron como número de episodios clínicos y costes evitados en los distintos supuestos del escenario alternativo en comparación con el escenario actual. El análisis fue desarrollado desde la perspectiva del SNS, evaluando costes sanitarios directos y considerando un horizonte temporal de un año.

El modelo analítico y los parámetros de partida fueron validados por un comité científico (1 cardiólogo, 1 hematólogo, 1 médico de urgencias y 2 médicos de atención primaria) con amplia experiencia en el abordaje de la FANV.

### Población diana

Se consideró como población diana a la cohorte de pacientes españoles con FANV, de al menos 65 años de edad, susceptibles de recibir tratamiento anticoagulante. Para estimar el número de pacientes con FANV de estas características presentes en España, se partió de la cifra de población residente en España de al menos 65 años de edad del Instituto Nacional de Estadística (INE)<sup>14</sup>, sobre la cual se aplicaron las tasas de prevalencia de FANV del estudio OFRECE<sup>1</sup>, desagregadas por franjas de

edad y sexo. Para determinar qué pacientes eran susceptibles de ser tratados con ACO, se caracterizó a la población diana en función de su riesgo cardioembólico, por medio de la escala CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, aplicando las tasas obtenidas en el estudio europeo EORP-AF<sup>15</sup>. En línea con las recomendaciones de las guías de práctica clínica de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC)<sup>7</sup>, se consideró población susceptible de recibir tratamiento anticoagulante al 100 % de hombres con puntuación CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc ≥ 2, y al 100 % de mujeres con CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc ≥ 3. De acuerdo con la experiencia clínica del comité científico, también se consideró al 75 % de hombres con puntuación CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc = 1 y al 75 % de mujeres con CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc = 2. Estos pacientes fueron clasificados a su vez en 2 grupos: pacientes anticoagulados (AVK o ACOD) y no anticoagulados (AAP o ausencia de tratamiento), según datos del estudio GARFIELD-AF<sup>12</sup> (tabla 1).

Adicionalmente, se llevaron a cabo análisis de sensibilidad utilizando otras tasas de prevalencia de FANV<sup>2,11</sup> y modificando la proporción de pacientes a anticoagular según la puntuación CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc (figura 2).

### Resultados en salud

Se asoció a cada grupo de pacientes una tasa relativa de episodios clínicos: cardioembólicos (ictus isquémico, embolismo sistémico y accidente isquémico transitorio) y sangrados mayores (hemorragias intracraneales -HIC-, hemorragias gastrointestinales -HGI- y otros episodios hemorrágicos), así como el número de ictus isquémicos, HIC y HGI de forma desagregada<sup>16-18</sup> (tabla 1).

### Mortalidad por cualquier causa y años potenciales de vida perdidos

Se evaluó la mortalidad por cualquier causa y su impacto a través de la estimación de los años potenciales de vida perdidos

**Tabla 1 – Parámetros de partida en el caso base.**

Prevalencia FANV por franja de edad (%)						
		Valor		Fuente		
65-69 años		4,60		OFRECE <sup>1</sup>		
70-79 años		9,30		OFRECE <sup>1</sup>		
≥80 años		17,70		OFRECE1		
Riesgo cardioembólico según escala CHAD <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc (%)						
		Hombres		Mujeres		Fuente
		<75 años	>75 años	<75 años	>75 años	
0		12,10	0,00	0,00	0,00	EORP-AF <sup>15</sup>
1		15,40	0,10	12,10	0,00	EORP-AF <sup>15</sup>
2				15,40	0,10	EORP-AF <sup>15</sup>
>2		72,50	99,90	72,50	99,90	EORP-AF <sup>15</sup>
Distribución en función del tratamiento recibido (%)						
		AVK	ACOD	AAP	No tto	Fuente
Hombres	CHAD <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc = 1	41,20	10,40	32,00	16,40	GARFIELD-AF <sup>12</sup>
	CHAD <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc ≥ 2	53,50	11,10	26,50	8,90	GARFIELD-AF <sup>12</sup>
Mujeres	CHAD <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc = 1	31,00	10,10	34,50	24,40	GARFIELD-AF <sup>12</sup>
	CHAD <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc ≥ 2	50,50	11,00	27,10	11,40	GARFIELD-AF <sup>12</sup>
Tasas de eventos (%)						
		AVK	ACOD	AAP	No tto	Fuente
Evento cardioembólico <sup>a</sup>	<85 años	2,30	2,30	2,80	2,80	PREFER-AF <sup>18</sup>
	≥85 años	4,30	4,30	6,30	6,30	
Ictus isquémico		0,28	0,00	0,62	3,09	REACT-AF <sup>16</sup>
Sangrado mayor <sup>b</sup>		2,40	0,65	2,36	1,73	REACT-AF <sup>16</sup>
Hemorragia intracraneal		0,36	- <sup>c</sup>	0,33	0,31	ESC-AF <sup>17</sup>
Hemorragia gastrointestinal		1,05	- <sup>c</sup>	1,38	1,14	ESC-AF <sup>17</sup>
Mortalidad por cualquier causa	65-74 años	1,34	- <sup>c</sup>	2,36	4,14	ESC-AF <sup>17</sup>
	≥75 años	4,40	- <sup>c</sup>	12,14	15,30	

AAP: antiagregante plaquetario; ACOD: anticoagulante oral de acción directa; AVK: antagonista de la vitamina K; FANV: fibrilación auricular no valvular; Tto: tratamiento

<sup>a</sup>Evento cardioembólico incluye: ictus isquémico, accidente isquémico transitorio y embolismo sistémico.

<sup>b</sup>Sangrado mayor incluye: hemorragias intracraneales, hemorragias gastrointestinales y otros eventos hemorrágicos.

<sup>c</sup>En aquellos pacientes tratados con ACOD para los cuales no se disponía de la tasa del evento, se asumió la misma tasa de los pacientes tratados con AVK.

(APVP)<sup>17,19</sup>. Para el cálculo de los APVP, se siguió la metodología de otras publicaciones de referencia<sup>20</sup>.

### Costes

Los costes de los episodios clínicos fueron expresados en euros del año 2021, actualizándose desde el año de la fuente original a partir de la variación del Índice de Precios al Consumo (IPC)<sup>21</sup> en los casos en que fuera necesario. El coste unitario de los episodios clínicos considerados se obtuvo de fuentes presentes en la literatura<sup>4,5,17,22</sup>.

### Resultados

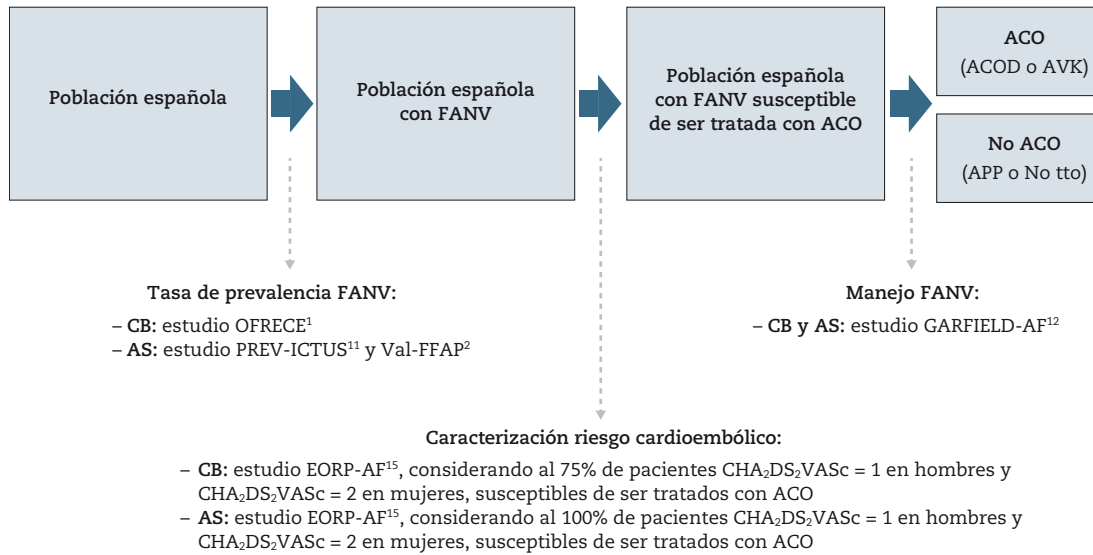
A partir de los datos epidemiológicos incluidos en la [tabla 1](#), se estimó que existía un total de 951.099 pacientes con FANV y riesgo cardioembólico medio-alto en España, de los cuales

un 37,4 % no recibían tratamiento con ACO. Esta cohorte total de pacientes contaba con una media de edad de 79,8 años; el 54,4 % eran mujeres y el 97,7 % de los pacientes presentaba un riesgo cardioembólico CHAD<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc ≥ 2.

En el escenario actual, en que 355.529 pacientes no recibirían tratamiento anticoagulante, se estimaron 30.885 episodios cardioembólicos y 20.223 sangrados mayores, 6.028 ictus isquémicos, 3.224 HIC y 10.669 HGI, lo cual supuso un total de 51.109 episodios clínicos al año (suma de eventos cardioembólicos y sangrados mayores), lo que incurriría anualmente en un coste total de 282.243.596€ y 56.920 muertes por cualquier causa.

Al realizar la comparativa del escenario alternativo frente al escenario actual, se evitarían un total de 927, 1.854, 2.781 y 3.709 episodios clínicos anuales al desplazar el 25 %, 50 %, 75 % y 100 % de los pacientes sin tratamiento ACO a tratamiento con ACO, respectivamente ([tabla 2](#)).

Esta disminución del número de episodios supondría una reducción de costes anuales, en el caso base, de 5.881.043 €



**Figura 2 – Estimación de la población diana en el caso base y en los análisis de sensibilidad.**

CB: caso base; AS: análisis de sensibilidad; APP: antiagregante plaquetario; ACO: anticoagulante oral; ACOD: anticoagulante oral de acción directa; AVK: antagonista de la vitamina K; FANV: fibrilación auricular no valvular; No tto: no tratamiento

**Tabla 2 – Resultados de número de eventos evitados en el escenario alternativo frente al escenario actual en el caso base.**

	Nº de eventos en escenario actual	Diferencia en número de eventos del escenario actual frente al escenario alternativo según incremento de proporción de pacientes en tratamiento con ACO			
		25 %	50 %	75 %	100 %
<b>Evento cardioembólico</b>	<b>30.885</b>	<b>-845</b>	<b>-1.689</b>	<b>-2.534</b>	<b>-3.379</b>
Ictus isquémico	6.028	-958	-1.917	-2.875	-3.833
<b>Sangrado mayor</b>	<b>20.223</b>	<b>-82</b>	<b>-165</b>	<b>-247</b>	<b>-330</b>
Hemorragia intracraneal	3.224	+34	+68	+102	+136
Hemorragia gastrointestinal	10.669	-218	-436	-654	-872
<b>Total*</b>	<b>51.109</b>	<b>-927</b>	<b>-1.854</b>	<b>-2.781</b>	<b>-3.709</b>
Mortalidad por cualquier causa	56.920	-5.892	-11.785	-17.677	-23.569

ACO: anticoagulante oral

\*El número total de eventos resulta de la suma de eventos cardioembólicos y sangrados mayores.

Las cifras negativas (-) indican reducción en el número de eventos (eventos evitados). Las cifras positivas (+) indican un aumento del número de eventos.

(25 % del número de episodios), 11.762.085 € (50 %), 17.643.128 € (75 %) y 23.524.170 € (100 %), respectivamente (tabla 3).

El incremento del número de pacientes anticoagulados evitaría, además, que en el escenario actual se perdieran hasta 195.598 años potenciales de vida (tabla 4).

### Análisis de sensibilidad

Los resultados de los análisis de sensibilidad, considerados como diferencia en número de episodios del escenario actual frente al escenario alternativo según incremento de proporción de pacientes en tratamiento con ACO, utilizando distintas tasas de prevalencia de FANV y modificando las consideraciones iniciales sobre el riesgo cardioembólico, fueron consistentes con los resultados del caso base:

- Análisis de sensibilidad 1, considerando la tasa de prevalencia de FANV del estudio PREV-ICTUS<sup>11</sup>, la disminución del número de episodios supondría una reducción de costes anuales de 5.929.926 € (25 % del número de episodios), 11.859.851 € (50 %), 17.789.777 € (75 %) y 23.719.703 € (100 %), respectivamente.
- Análisis de sensibilidad 2, considerando la tasa de prevalencia de FANV del estudio Val-FAAP<sup>2</sup>, la disminución del número de episodios supondría una reducción de costes anuales de 6.464.759 € (25 % del número de episodios), 12.929.518 € (50 %), 19.394.277 € (75 %) y 25.859.036 € (100 %), respectivamente.
- Análisis de sensibilidad 3, considerando un 100 % de hombres CHAD<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc ≥ 1 y 100 % de mujeres CHAD<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc ≥ 2, la disminución del número de episodios supondría una reducción de costes anuales de 5.939.368 € (25 % del número de episodios), 11.878.736 € (50 %), 17.818.104 € (75 %) y 23.757.472 € (100 %), respectivamente.

**Tabla 3 – Resultados de costes evitados en el escenario alternativo frente al escenario actual en el caso base.**

	Coste de los eventos en el escenario actual	Diferencia en número de eventos del escenario actual frente al escenario alternativo según incremento de proporción de pacientes en tratamiento con ACO			
		25 %	50 %	75 %	100 %
<b>Evento cardioembólico</b>	203.266.973 €	-5.558.901 €	-11.117.803 €	-16.676.704 €	-22.235.606 €
Ictus isquémico	55.259.064 €	-8.784.805 €	-17.569.610 €	-26.354.415 €	-35.139.220 €
<b>Sangrado mayor</b>	78.976.623 €	-322.141 €	-644.282 €	-966.423 €	-1.288.565 €
Hemorragia intracraneal	17.998.242 €	+189.910 €	+379.820 €	+569.731 €	+759.641 €
Hemorragia gastrointestinal	35.241.548 €	-720.040 €	-1.440.080 €	-2.160.119 €	-2.880.159 €
<b>Total*</b>	282.243.596 €	-5.881.043 €	-11.762.085 €	-17.643.128 €	-23.524.170 €

ACO: anticoagulante oral

\*El coste total de los eventos resulta de la suma del coste de los eventos cardioembólicos y el coste de los sangrados mayores.

Las cifras negativas (-) indican disminución del coste (costes evitados). Las cifras positivas (+) indican un incremento del coste.

**Tabla 4 – Años potenciales de vida perdidos en el escenario actual según incremento de porcentaje de pacientes tratados con ACO en el caso base.**

Franja etaria	Incremento de proporción de pacientes tratados con ACO vs escenario actual							
	25 %		50 %		75 %		100 %	
	APVP	APVP/pac. y año	APVP	APVP/pac. y año	APVP	APVP/pac. y año	APVP	APVP/pac. y año
65-69 años	2.684	0,03	5.369	0,06	8.053	0,08	10.738	0,11
70-74 años	3.846	0,02	7.692	0,04	11.537	0,07	15.383	0,09
75-79 años	16.026	0,10	32.052	0,19	48.079	0,29	64.105	0,39
80-84 años	16.445	0,07	32.891	0,14	49.336	0,21	65.781	0,28
≥85 años	9.898	0,04	19.795	0,07	29.693	0,11	39.591	0,14
<b>Total</b>	<b>48.899</b>	<b>0,25</b>	<b>97.799</b>	<b>0,50</b>	<b>146.698</b>	<b>0,76</b>	<b>195.598</b>	<b>1,00</b>

ACO: anticoagulante oral; APVP: años potenciales de vida perdidos; Pac.: paciente

Es decir, la reducción de costes anuales oscilaría entre 5.929.926 € y 25.859.036 € en función de las consideraciones de partida.

## Comentario

En el presente trabajo, se realiza una estimación del número de pacientes con FANV en España y riesgo cardioembólico medio-alto con indicación de ser tratados con ACO, y se analiza el número de episodios clínicos, los costes y la mortalidad asociados a la ausencia de anticoagulación oral.

En este sentido, se comprobó cómo el incremento de la anticoagulación oral se asocia a una reducción de los episodios clínicos y mortalidad de los pacientes, y genera un ahorro de costes directos para el SNS español, que aumenta cuanto mayor es el porcentaje de pacientes en tratamiento con ACO.

Estudios previos han evaluado la carga clínica y económica relacionada con el mal control de la anticoagulación con AVK en pacientes con FANV en España. Se estima un impacto anual de 2.143 ictus isquémicos, 80.830 APVP, y costes asociados de aproximadamente 100 millones de euros<sup>20</sup>. Pero hasta la fecha, no existen publicaciones que evalúen el impacto clínico y económico de la ausencia de anticoagulación en pacientes con FANV e indicación para ACO en España, a pesar de que estudios recientes con pacientes españoles indican que un porcentaje importante de estos no están siendo anticoagulados<sup>12</sup>.

Existen diversas causas que pueden justificar el uso insuficiente de ACO en España: edad, presencia de comorbilidades, falta de adherencia al tratamiento, acceso limitado a ACO en determinadas Comunidades Autónomas o limitación en el uso de AVK dada su dificultad en el control de la anticoagulación, entre otras<sup>6,15,16,23,24</sup>. Como ejemplo de este hecho en la práctica clínica habitual, el estudio EORP-AF reportó un menor nivel de anticoagulación oral en los pacientes mayores de 75 años de edad con enfermedad renal crónica, para quienes los AAP fueron la terapia de elección<sup>15</sup>. Esta mayor utilización de antiagregantes para evitar anticoagular a pacientes de mayor edad posiblemente es consecuencia de pretender buscar una estrategia que reduzca el riesgo de hemorragias. Recientemente, Raposeiras et al han mostrado cómo la anticoagulación cuenta con un balance beneficio-riesgo favorable en nonagenarios<sup>25</sup>, por lo que se debe priorizar la anticoagulación incluso en pacientes de edad avanzada<sup>7,15</sup>. La necesidad actual de que los pacientes con FANV y riesgo cardioembólico medio-alto sean anticoagulados resulta todavía más evidente con la presente pandemia de COVID-19, que ha sido estrechamente relacionada con un incremento del riesgo trombótico<sup>26</sup>.

El análisis de prevalencia de FANV en nuestro país se realizó a partir del estudio OFRECE<sup>1</sup>, ya que se consideró uno de los estudios de referencia de ámbito nacional con datos actualizados de prevalencia de FANV en España, desagregados por edad y sexo. Se descartaron estudios previos, como PREV-ICTUS<sup>11</sup> y Val-FAAP<sup>2</sup>; sin embargo, se utilizaron en el análisis de sensibilidad para evaluar su impacto en los resultados.

En la evaluación del riesgo cardioembólico se utilizó la escala CHAD<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, por ser la escala de referencia en pacientes con fibrilación auricular<sup>7</sup>. Con relación a los pacientes con puntuación CHAD<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc = 1 y mujeres con puntuación CHAD<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc = 2, aunque las guías clínicas reconocen que la anticoagulación podría proporcionar beneficio clínico a estos pacientes, no existe una evidencia suficientemente sólida al respecto, y por ello se recomienda la evaluación individual del riesgo de este grupo de pacientes para decidir sobre la indicación del tratamiento anticoagulante<sup>7</sup>. En vista de estos precedentes, se decidió considerar al 75 % del total de estos pacientes como susceptibles de recibir tratamiento con ACO, a partir de las tendencias actuales de tratamiento en España y la experiencia clínica de los expertos participantes en este trabajo. Para evaluar la incertidumbre asociada a esta asunción, se efectuó un análisis de sensibilidad en el que se consideraron el 100 % de pacientes con estas puntuaciones. Una vez establecidas estas consideraciones, se seleccionó el estudio EORP-AF<sup>15</sup> para la caracterización del riesgo cardioembólico de la población de referencia, asignando a cada grupo de pacientes una puntuación CHAD<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc según su franja etaria.

Para analizar el abordaje actual de la FANV y la utilización de los distintos tratamientos farmacológicos (ACO o no ACO) en España, se tomó como referencia el estudio GARFIELD-AF<sup>12</sup>, ya que era el único que contaba con cifras desagregadas según el sexo y riesgo cardioembólico a través de la puntuación CHAD<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc.

Resulta necesario mencionar que en el presente análisis no se ha asociado un coste a la mortalidad de los pacientes, así como tampoco se han tenido en cuenta costes directos no sanitarios ni costes indirectos, por lo que es probable que el impacto económico real de la ausencia de anticoagulación de los pacientes con FANV y riesgo cardiovascular medio-alto en España sea mayor que las cifras referidas en este trabajo.

Existen diversas consideraciones y limitaciones a tener en cuenta en este trabajo. En primer lugar, en el cálculo de la población diana se han aplicado las tasas de prevalencia del estudio OFRECE<sup>1</sup>, referidas por franjas etarias de 10 años a las cifras de población española del INE<sup>14</sup>, segmentadas por intervalos de edad de 5 años, lo que puede generar una infravaloración de la prevalencia de la FANV en los grupos de mayor edad para cada intervalo.

Otra de las limitaciones está relacionada con las tasas de algunos de los episodios clínicos considerados. En el estudio REACT-AF<sup>16</sup>, los datos no estaban desagregados en función de la puntuación CHAD<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc del paciente, por lo que se ha tenido que asumir la misma tasa de ictus isquémicos y sangrados mayores para todos los pacientes considerados en el análisis, independientemente de su riesgo cardioembólico. Del mismo modo, el estudio ESC-AF<sup>17</sup> no disponía de datos para pacientes tratados con ACOD, por lo que se asumió para este grupo de pacientes la misma tasa que para los tratados con AVK, lo cual puede haber provocado una sobreestimación del número de episodios y costes asociados en estos pacientes.

En cualquier caso, ambos aspectos supondrían que los resultados reflejarían el mejor escenario posible, ya que conducirían a una infraestimación de la prevalencia y de la incidencia de episodios.

Las tasas de HIC se obtuvieron del estudio ESC-AF<sup>17</sup>, similares entre los pacientes que no reciben ningún tratamiento,

los tratados con AAP y los tratados con AVK. Esta circunstancia puede justificarse de varias maneras: puede existir un sesgo inherente a los estudios de RWE dadas sus características, puesto que, en este caso, los pacientes que presentan un mayor riesgo de sangrado podrían no estar siendo tratados con anticoagulantes ni antiagregantes precisamente por esto, lo cual elevaría las tasas de las hemorragias, aun perteneciendo a un grupo de menor riesgo al no ser tratados. Si bien esto pudiera ser una limitación, dicho estudio fue realizado con una muestra de pacientes representativa (22.205 pacientes con FANV en España), que refleja un escenario que se acerca a la situación real, con un aumento progresivo del uso de las terapias anticoagulantes en pacientes con FANV. Además, otras publicaciones han expresado resultados similares a los de este estudio. El trabajo de Friberg et al mostró la misma tasa de HIC de 0,6 % tanto en los pacientes que recibieron warfarina como en los que no fueron tratados<sup>27</sup>; y otro estudio desarrollado en Suecia registró una tasa de accidente cerebrovascular hemorrágico del 0,6 % con warfarina, 0,6 % con aspirina y 0,4 % sin tratamiento<sup>28</sup>. En esta misma línea, en los ensayos clínicos con AVK, ACOD o AAP, en los que no existe una pauta de prescripción influida por el riesgo hemorrágico de los pacientes, se mostraron tasas similares de hemorragia. Así, el estudio AVERROES<sup>29</sup>, que comparó apixabán con ácido acetilsalicílico, mostró una incidencia de HIC del 0,4 % por año para ambas moléculas; o el estudio ARISTOTLE<sup>30</sup>, que comparó apixabán frente a warfarina, mostró una incidencia del 0,33 % y 0,8% por año, respectivamente.

Otro de los aspectos a reseñar es el hecho de que las tasas de episodios fueron extraídas de distintas publicaciones de referencia (tabla 1). Estas publicaciones fueron seleccionadas al ser las únicas referidas en la bibliografía que incluían información sobre episodios clínicos en una cohorte de pacientes españoles con FANV en función de edad, tratamiento farmacológico o puntuación CHAD<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc. En el análisis se presentan los resultados de episodios cardioembólicos tomando como referencia las tasas del estudio PREFER-AF<sup>18</sup> y las tasas de sangrados mayores del estudio REACT-AF<sup>16</sup>; en ambos casos se trata de variables compuestas formadas por episodios particulares cuyas tasas no se encontraban desagregadas. Por ello, para reflejar mejor el impacto de la ausencia de anticoagulación en episodios clínicos concretos, se tomaron las tasas de ictus isquémicos del estudio REACT-AF<sup>16</sup> y las tasas de HIC y HGI del estudio ESC-AF<sup>17</sup>. Al provenir estas tasas individuales de estudios distintos, no se puede establecer que el número específico de episodios particulares (ictus isquémico, HIC y HGI) reportados en este análisis estén contemplados en las cifras de episodios cardioembólicos y sangrados mayores. Por consiguiente, y para evitar una doble contabilización y solapamiento de episodios clínicos, el número total de los episodios evitados únicamente hace referencia a la suma de los cardioembólicos y los sangrados mayores, basadas en las tasas de los estudios PREFER-AF<sup>18</sup> y REACT-AF<sup>16</sup>. Este supuesto puede llegar a infraestimar el impacto en los eventos evitados totales, ya que el número de ellos en las variables individuales (ictus isquémico, HIC y HGI) es mayor que el que se observa en las variables compuestas (cardioembólicos y sangrados mayores) (tabla 2).

A pesar de estas limitaciones, los resultados reportados ponen de manifiesto la relevancia del impacto clínico y económico de la ausencia de anticoagulación en los pacientes con FANV con riesgo cardioembólico medio-alto en España.

## Conclusiones

A partir de los resultados del presente análisis, aumentar el número de pacientes con FANV y riesgo cardioembólico medio-alto en tratamiento con ACO, para adecuarse a las actuales recomendaciones de las guías de práctica clínica, generaría un descenso en el número de episodios cardioembólicos totales en estos pacientes, y evitaría unos costes asociados que podrían ascender hasta los 25 millones de euros.

Estas cifras subrayan la creciente necesidad de adoptar estrategias que promuevan el incremento de pacientes con FANV tratados con ACO en nuestro país, con el fin de obtener mejores resultados en salud para los pacientes y promover una mayor eficiencia para el SNS.

## Financiación

El presente trabajo ha sido financiado por Bristol Myers Squibb y Pfizer.

## Agradecimientos

El análisis objeto de este artículo fue diseñado por Pharmacoconomics & Outcomes Research Iberia (PORIB), una consultora especializada en Evaluación Económica de Intervenciones Sanitarias. Los autores quieren agradecer a Ramón de Burgos Pol su inestimable apoyo y colaboración en el desarrollo de este proyecto.

## Conflicto de intereses

V. Barrios, O. Gavín, I. Egocheaga, A. Martín y S. Cinza-Sanjurjo declaran no tener conflictos de intereses para este artículo. J. Soto es empleado de Pfizer. A. Echeto es empleado de Bristol Myers Squibb. J. Gallardo-Escudero, A. de las Heras y M.Á. Casado son empleados de PORIB, y recibieron honorarios por parte de Bristol Myers Squibb y Pfizer por sus servicios de consultoría con relación al desarrollo de este trabajo.

## BIBLIOGRAFÍA

- Gómez-Doblas JJ, Muñiz J, Martín JJA, Rodríguez-Roca G, Lobos JM, Awamleh P, et al. Prevalencia de fibrilación auricular en España. Resultados del estudio OFRECE. *Rev Esp Cardiol.* 2014; 67: 259-69.
- Barrios V, Calderón A, Escobar C, de la Figuera M. Pacientes con fibrilación auricular asistidos en consultas de atención primaria. Estudio Val-FAAP. *Rev Esp Cardiol.* 2012; 65: 47-53.
- Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. Guía ESC 2016 sobre el diagnóstico y tratamiento de la fibrilación auricular, desarrollada en colaboración con la EACTS. *Rev Esp Cardiol.* 2017; 70(1): 50.e1-50.e84.
- Alvarez-Sabín J, Quintana M, Masjuan J, Oliva-Moreno J, Mar J, González-Rojas N, et al. Economic impact of patients admitted to stroke units in Spain. *Eur J Health Econ.* 2017; 18: 449-58.
- Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Instituto de Información Sanitaria. Registro de altas – CMBD. Disponible en: <https://pestadistico.inteligenciadegestion.mscls.es/publicoSNS/C/rae-cmbd/rae-cmbd/grupos-relacionados-por-el-diagnostico-grd/grd-estadisticos-por-comunidad-autonoma-grupo-de-hospitales-servicios; 2021> [consultada el 30 de abril de 2021].
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Criterios y recomendaciones generales para el uso de los anticoagulantes orales directos (ACOD) en la prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/criterios-anticoagulantes-orales.pdf; 2016> [consultada el 5 de enero de 2021].
- Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2021; 42: 373-498.
- Polo García J, Vargas Ortega D, Formiga F, Unzueta I, Fernández de Cabo S, Chaves J. Profiling of patients with non-valvular atrial fibrillation and moderate-to-high risk of stroke not receiving oral anticoagulation in Spain. *Semergen.* 2019; 45: 396-405.
- Huisman MV, Rothman KJ, Paquette M, Teutsch C, Diener H-C, Dubner SJ, et al. The changing landscape for stroke prevention in AF: Findings From the GLORIA-AF registry phase 2. *J Am Coll Cardiol.* 2017; 69: 777-85.
- Ogilvie IM, Newton N, Welner SA, Cowell W, Lip GYH. Underuse of oral anticoagulants in atrial fibrillation: a systematic review. *Am J Med.* 2010; 123: 638-45.e4.
- Cea-Calvo L, Redón J, Lozano JV, Fernández-Pérez C, Martí-Canales JC, Llisterrri JL, et al. Prevalencia de fibrilación auricular en la población española de 60 o más años de edad. Estudio PREV-ICTUS. *Rev Esp Cardiol.* 2007; 60: 616-24.
- Lip GYH, Rushton-Smith SK, Goldhaber SZ, Fitzmaurice DA, Mantovani LG, Goto S, et al. Does sex affect anticoagulant use for stroke prevention in nonvalvular atrial fibrillation?: The prospective global anticoagulant registry in the FIELD-Atrial fibrillation. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2015; 8: S12-20.
- Mauskopf JA, Paul JE, Grant DM, Stergachis A. The role of cost-consequence analysis in healthcare decision-making. *Pharmacoeconomics.* 1998; 13: 277-88.
- Instituto Nacional de Estadística. Población residente en España por año, sexo y edad. Disponible en: <https://www.ine.es/jaxiT3/Datos.htm?t=31304#!tabs-tabla; 2020> [consultada el 30 de noviembre de 2020].
- Fumagalli S, Said SAM, Marchionni N, Boriani G, Rasmussen LH. Age-related differences in presentation, treatment, and outcome of patients with atrial fibrillation in Europe: The EORP-AF general pilot registry (EURObservational Research Programme-Atrial Fibrillation). *JACC Clin Electrophysiol.* 2015; 1: 326-34.
- de Andrés-Nogales F, Oyagüez I, Betegón-Nicolás L, Canal-Fontcuberta C, Soto-Álvarez J. Situación del tratamiento anticoagulante oral en pacientes con fibrilación auricular no valvular en España. Estudio REACT-AF. *Rev Clin Esp (Barc).* 2015; 215: 73-82.
- Giner-Soriano M, Roso-Llorach A, Vedia Urgell C, Castells X, Capellà D, Ferreira-González I, et al. Effectiveness and safety of drugs used for stroke prevention in a cohort of non-valvular atrial fibrillation patients from a primary care electronic database: Real-use data on stroke prevention in atrial fibrillation. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2017; 26: 97-107.
- Patti G, Lucerna M, Pecun L, Siller-Matula JM, Cavallari I, Kirchhof P, et al. Thromboembolic risk, bleeding outcomes and effect of different antithrombotic strategies in very elderly patients with atrial fibrillation: A sub-analysis from the PREFER



- in AF (PREvention of Thromboembolic Events-European Registry in Atrial Fibrillation). *J Am Heart Assoc.* 2017; 6: e005657.
19. Instituto Nacional de Estadística. Tablas de mortalidad proyectadas 2016-2065: Esperanza de vida por edad y sexo. Disponible en: <https://ine.es/jaxi/Datos.htm?path=/t20/p278/p04/e2/10/&file=01002.px#!tabs-tabla>; 2020 [consultada el 30 de noviembre de 2020].
  20. Barrios V, Cinza-Sanjurjo S, Gavín O, Egocheaga I, Burgos-Pol R, Soto J, et al. Carga y coste del mal control de la anticoagulación con antagonistas de la vitamina K en pacientes con fibrilación auricular no valvular en España. *Rev Esp Cardiol.* 2021; 74: 773-80.
  21. Instituto Nacional de Estadística. Cálculo de variaciones del Índice de Precios de Consumo. Disponible en: <https://www.ine.es/calcula/calcula.do>; 2021 [consultada el 30 de abril de 2021].
  22. Oblikue Consulting. Base de datos de costes sanitarios eSalud. Disponible en: <http://esalud.oblikue.com/index.asp>; 2021 [consultada el 30 de abril de 2021].
  23. Segú JL. Acceso a los anticoagulantes de acción directa en España. *Rev Esp Cardiol.* 2016; 16: 55-9.
  24. Barrios V, Escobar C, Prieto L, Osorio G, Polo J, Lobos JM, et al. Control de la anticoagulación en pacientes con fibrilación auricular no valvular asistidos en atención primaria en España. Estudio PAULA. *Rev Esp Cardiol.* 2015; 68: 769-76.
  25. Raposeiras-Roubín S, Alonso Rodríguez D, Camacho Freire SJ, Abu-Assi E, Cobas-Paz R, Rodríguez Pascual C, et al. Vitamin K antagonists and direct oral anticoagulants in nonagenarian patients with atrial fibrillation. *J Am Med Dir Assoc.* 2020; 21: 367-73.e1.
  26. Vivas D, Roldán V, Esteve-Pastor MA, Roldán I, Tello-Montoliu A, Ruiz-Nodar JM, et al. Recomendaciones sobre el tratamiento antitrombótico durante la pandemia COVID-19. Posicionamiento del Grupo de Trabajo de Trombosis Cardiovascular de la Sociedad Española de Cardiología. *Rev Esp Cardiol.* 2020; 73: 749-57.
  27. Friberg L, Rosenqvist M, Lip GYH. Net clinical benefit of warfarin in patients with atrial fibrillation. *Circulation.* 2012; 125: 2298-307.
  28. Forslund T, Wettermark B, Wändell P, von Euler M, Hasselström J, Hjemdahl P. Risks for stroke and bleeding with warfarin or aspirin treatment in patients with atrial fibrillation at different CHA(2)DS(2)VASc scores: experience from the Stockholm region. *Eur J Clin Pharmacol.* 2014; 70: 1477-85.
  29. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, Diener H-C, Hart R, Golitsyn S, et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011; 364: 806-17.
  30. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011; 365: 981-92.