



ANÁLISIS DE COSTE POBLACIONAL DE LOS ANTICOAGULANTES ORALES DE ACCIÓN DIRECTA VERSUS LOS ANTAGONISTAS DE LA VITAMINA K EN FIBRILACIÓN AURICULAR NO VALVULAR EN CATALUÑA

Zojaina Hernández Rojas

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi doctoral i la seva utilització ha de respectar els drets de la persona autora. Pot ser utilitzada per a consulta o estudi personal, així com en activitats o materials d'investigació i docència en els termes establerts a l'art. 32 del Text Refós de la Llei de Propietat Intel·lectual (RDL 1/1996). Per altres utilitzacions es requereix l'autorització prèvia i expressa de la persona autora. En qualsevol cas, en la utilització dels seus continguts caldrà indicar de forma clara el nom i cognoms de la persona autora i el títol de la tesi doctoral. No s'autoritza la seva reproducció o altres formes d'explotació efectuades amb finalitats de lucre ni la seva comunicació pública des d'un lloc aliè al servei TDX. Tampoc s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant als continguts de la tesi com als seus resums i índexs.

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis doctoral y su utilización debe respetar los derechos de la persona autora. Puede ser utilizada para consulta o estudio personal, así como en actividades o materiales de investigación y docencia en los términos establecidos en el art. 32 del Texto Refundido de la Ley de Propiedad Intelectual (RDL 1/1996). Para otros usos se requiere la autorización previa y expresa de la persona autora. En cualquier caso, en la utilización de sus contenidos se deberá indicar de forma clara el nombre y apellidos de la persona autora y el título de la tesis doctoral. No se autoriza su reproducción u otras formas de explotación efectuadas con fines lucrativos ni su comunicación pública desde un sitio ajeno al servicio TDR. Tampoco se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al contenido de la tesis como a sus resúmenes e índices.

WARNING. Access to the contents of this doctoral thesis and its use must respect the rights of the author. It can be used for reference or private study, as well as research and learning activities or materials in the terms established by the 32nd article of the Spanish Consolidated Copyright Act (RDL 1/1996). Express and previous authorization of the author is required for any other uses. In any case, when using its content, full name of the author and title of the thesis must be clearly indicated. Reproduction or other forms of for profit use or public communication from outside TDX service is not allowed. Presentation of its content in a window or frame external to TDX (framing) is not authorized either. These rights affect both the content of the thesis and its abstracts and indexes.

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI
ANÁLISIS DE COSTE POBLACIONAL DE LOS ANTICOAGULANTES ORALES DE ACCIÓN DIRECTA VERSUS LOS ANTAGONISTAS DE LA VITAMINA K
EN FIBRILACIÓN AURICULAR NO VALVULAR EN CATALUÑA
Zojaina Hernández Rojas



**ANÁLISIS DE COSTE POBLACIONAL DE LOS
ANTICOAGULANTES ORALES DE ACCIÓN DIRECTA
VERSUS LOS ANTAGONISTAS DE LA VITAMINA K EN
FIBRILACIÓN AURICULAR NO VALVULAR EN CATALUÑA**

Zojaina Hernández Rojas

TESIS DOCTORAL

2023

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI
ANÁLISIS DE COSTE POBLACIONAL DE LOS ANTICOAGULANTES ORALES DE ACCIÓN DIRECTA VERSUS LOS ANTAGONISTAS DE LA VITAMINA K
EN FIBRILACIÓN AURICULAR NO VALVULAR EN CATALUÑA
Zojaina Hernández Rojas



UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI
Escola de Doctorat

Facultat de Medicina i Ciències de la Salut

**Análisis de coste poblacional de los anticoagulantes orales de
acción directa versus los antagonistas de la vitamina K en
fibrilación auricular no valvular en Cataluña**

TESIS DOCTORAL

Zojaina Hernández Rojas

Directores

Prof. Dr. Josep Maria Alegret Colomé

Dra. M. Rosa Dalmau Llorca

Reus, 2023

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI
ANÁLISIS DE COSTE POBLACIONAL DE LOS ANTICOAGULANTES ORALES DE ACCIÓN DIRECTA VERSUS LOS ANTAGONISTAS DE LA VITAMINA K
EN FIBRILACIÓN AURICULAR NO VALVULAR EN CATALUÑA
Zojaina Hernández Rojas



El Dr. Josep M. Alegret Colomé profesor titular y la Dra. M. Rosa Dalmau Llorca investigadora post-doctoral de la Universitat Rovira i Virgili

HACEMOS CONSTAR que el presente trabajo, titulado: “**Análisis de coste poblacional de los anticoagulantes orales de acción directa versus los antagonistas de la vitamina K en fibrilación auricular no valvular en Cataluña**” que presenta Zojaina Hernández Rojas para la obtención del título de Doctor, ha sido realizado bajo nuestra dirección en el Departamento de Medicina y Cirugía de esta Universidad

Reus y Tortosa, 22 de mayo de 2023

Los directores de la tesis doctoral:

**José M^a
Alegret
Colomé**
Firmado digitalmente por José M^a Alegret Colomé
Fecha: 2023.05.25 22:30:15 +02'00'

Josep M. Alegret Colomé

**Maria Rosa
Dalmau
Llorca /
num:4304245**
Signat digitalment per Maria Rosa Dalmau Llorca / num:4304245
Data: 2023.05.22 09:22:32 +02'00'

M. Rosa Dalmau Llorca

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI
ANÁLISIS DE COSTE POBLACIONAL DE LOS ANTICOAGULANTES ORALES DE ACCIÓN DIRECTA VERSUS LOS ANTAGONISTAS DE LA VITAMINA K
EN FIBRILACIÓN AURICULAR NO VALVULAR EN CATALUÑA
Zojaina Hernández Rojas

Amb el suport de la Secretaria d'Universitats i Recerca del Departament d'Empresa i Coneixement de la Generalitat de Catalunya.



Generalitat de Catalunya
Departament d'Empresa i Coneixement
Secretaria d'Universitats i Recerca



I amb la col·laboració de l'Institut Català de la Salut i La Fundació
Institut Universitari per a la recerca a l'Atenció Primària de Salut
Jordi Gol i Gurina (IDIAPJGol).



Esta tesis doctoral se presenta en un formato clásico, con un artículo publicado en una revista internacional con factor de impacto y otro artículo que se encuentra en fase de revisión en una revista de primer cuartil, lo cual se podrá comprobar con los documentos adjuntos al final de la tesis. El proyecto ha recibido una beca para la extracción de base de datos del *Institut Universitari per a la recerca a l'Atenció Primària de Salut Jordi Gol i Gurina (IDIAPJGol)*, así como una Beca *Fundació Dr. Ferran* para gastos de publicación. Además, se ha realizado dentro del Plan de Doctorado Industrial de *L'Agència de Gestió d'Ajuts Universitaris i de Recerca* de la *Generalitat de Catalunya* (AGAUR) con el código de expediente 2018DI044, en conjunto con el *Institut Català de la Salut* y la *Universitat Rovira i Virgili*, lo que ha permitido además de formación específica y transversal, la realización del Máster en Evaluación Sanitaria y Acceso al Mercado en la Universidad Carlos III de Madrid dentro del período académico 2020-2021.

El elemento esencial del proceso de doctorado industrial es el proyecto de investigación de la empresa o institución en el que el doctorando desarrolla su formación investigadora, en colaboración con una universidad o centro de investigación, y que es objeto de una tesis doctoral. Los doctores industriales actúan así como puentes de transferencia de conocimiento y contribuyen a estrechar las relaciones entre el tejido industrial de Cataluña y las universidades y centros de investigación. El objetivo del Plan de Doctorados Industriales es contribuir a la competitividad e internacionalización de la industria catalana, reforzar los instrumentos para captar el talento que genera el país y situar a los futuros doctores en condiciones de desarrollar proyectos de I+D+i en una empresa.

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI
ANÁLISIS DE COSTE POBLACIONAL DE LOS ANTICOAGULANTES ORALES DE ACCIÓN DIRECTA VERSUS LOS ANTAGONISTAS DE LA VITAMINA K
EN FIBRILACIÓN AURICULAR NO VALVULAR EN CATALUÑA
Zojaina Hernández Rojas

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI
ANÁLISIS DE COSTE POBLACIONAL DE LOS ANTICOAGULANTES ORALES DE ACCIÓN DIRECTA VERSUS LOS ANTAGONISTAS DE LA VITAMINA K
EN FIBRILACIÓN AURICULAR NO VALVULAR EN CATALUÑA
Zojaina Hernández Rojas

A José Miguel, Luis Miguel y Juan Diego, mi vida entera ♥

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI
ANÁLISIS DE COSTE POBLACIONAL DE LOS ANTICOAGULANTES ORALES DE ACCIÓN DIRECTA VERSUS LOS ANTAGONISTAS DE LA VITAMINA K
EN FIBRILACIÓN AURICULAR NO VALVULAR EN CATALUÑA
Zojaina Hernández Rojas

Agradecimientos

Al director y co-directora de esta tesis doctoral, **Dr. Josep M. Alegret** y **Dra. M. Rosa Dalmau**, respectivamente. Han sido cinco años de reuniones, conversaciones, ideas, correcciones, altos y bajos. He aprendido de vuestra amplia trayectoria investigadora, conocimientos y consejos que me han permitido hacer este proyecto de investigación con alto rigor científico e impacto en nuestro entorno.

A la **Gerencia Territorial y Dirección de Atención Primaria Terres de l'Ebre** por apostar por la investigación en el territorio y en atención primaria. A la **Dirección del EAP Tortosa Est** por facilitar mi dedicación al proyecto. Y al **IDIAP Jordi Gol**, por la beca SIDIAP y la beca de intensificación, sin las cuales hubiese sido imposible llevar a cabo este estudio. A la **Fundació Dr. Ferran** por la beca de la Convocatoria 2018, para poder realizar la difusión de nuestros resultados. Y al **Doctorat Industrial**, agradezco la formación transversal que me abrió una ventana de oportunidades y experiencias y además de tener la oportunidad de formación tan valiosa como el Máster en Evaluaciones Sanitarias y Acceso al Mercado de la Universidad Carlos III de Madrid.

Agradezco a mis compañeros del **Grup de Recerca GAVINA** por generar el mejor ambiente de trabajo y por el soporte técnico y personal, sobre todo a Eli y a Pepe. Así como a las **Dras. M. Rosa Dalmau** y **Carina Aguilar**, por confiar en mí hace 5 años al darme la oportunidad de hacer este proyecto de gran magnitud, el cual asumí desde el primer momento con el agradecimiento y la responsabilidad que ameritaba.

Especialmente a la **Dra. M. Rosa Dalmau Llorca**, un ejemplo a seguir para mí, en lo profesional y personal. Siento un profundo agradecimiento y espero algún día poder retribuir tantas enseñanzas, cariño y apoyo durante estos años. Le agradezco confiar en mí, incluso en los momentos en los cuales yo misma dudé y el ayudarme a levantar sin dejar que tirase la toalla.

Por último, quiero agradecer a **mis padres** por esforzarse en darme la mejor educación, valores y por encontrar en mi el interés por la investigación e incentivarme en adentrarme en ese mundo desde muy joven y sobre todo agradezco a mi marido, **José Miguel**, por siempre impulsarme para alcanzar mis sueños. Ha sacrificado muchas cosas para apoyarme en este recorrido y sin su ayuda, no hubiese podido lograr este trabajo de tesis doctoral.

Finalmente agradezco a Dios y a la vida los errores cometidos en estos cinco años, de los cuales he podido aprender, crecer y salir más fortalecida como persona y profesional. Tengo la suerte de no sólo estar celebrando el final de mi tesis doctoral, sino más bien, el inicio de mi trayectoria investigadora.

ÍNDICE

ÍNDICE

0. Índice	014
1. Resumen en castellano	017
2. Resumen en catalán	018
3. Resumen en inglés	019
4. Listado de abreviaturas	020
5. Índice de figuras y tablas	021
6. Introducción	023
I. Fibrilación auricular	023
a. Definición y diagnóstico	024
b. Epidemiología	024
c. Factores de riesgo	025
d. Presentación clínica	026
e. Complicaciones	027
f. Cribaje de FA	028
g. Manejo de la FA	029
• Estrategias de tratamiento	030
• Prevención de los accidentes cardioembólicos	031
II. Evaluación económica de anticoagulación oral en fibrilación auricular	038
III. Justificación	042
7. Hipótesis	043
8. Objetivos	044
9. Metodología	045
I. Diseño	046
II. Población	047

III.	Variables	048
IV.	Fuentes de Datos	049
V.	Costes	050
VI.	Análisis Estadístico	051
VII.	Análisis de Sensibilidad	052
VIII.	Ética	053
IX.	Financiación	053
10.	Resultados	054
11.	Discusión	065
12.	Limitaciones	071
13.	Conclusiones	073
14.	Bibliografía	075
15.	Ayudas, Premios y Distinciones	091
16.	Difusión del proyecto a la población	092
17.	Comunicaciones a Congresos	093
18.	Formación relevante asociada a la tesis doctoral	093
19.	Publicación científica generada	094
20.	Anexos	095
I.	Primera publicación	096
II.	Segunda publicación (en revisión)	103
III.	Ayudas y Becas IDIAP Jordi Gol	106
IV.	Resolución AGAUR Doctorado Industrial	109
V.	Informe de Comité Ético IDIAP Jordi Gol	114

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI
ANÁLISIS DE COSTE POBLACIONAL DE LOS ANTICOAGULANTES ORALES DE ACCIÓN DIRECTA VERSUS LOS ANTAGONISTAS DE LA VITAMINA K
EN FIBRILACIÓN AURICULAR NO VALVULAR EN CATALUÑA
Zojaina Hernández Rojas

RESUMEN

Introducción: los anticoagulantes orales son el tratamiento de elección para prevenir eventos cardioembólicos en fibrilación auricular no valvular (FANV) y representan una proporción importante del gasto en farmacia. Se analiza a nivel poblacional, con datos de vida real en Cataluña, el coste sanitario directo del tratamiento anticoagulante en la FANV, comparando antagonistas de la vitamina K (AVK) frente a anticoagulantes de acción directa (ACOD).

Métodos: análisis de costes utilizando una base de datos poblacional comparando AVK y ACOD, con un horizonte temporal de 1 año, desde la perspectiva del sistema sanitario. Se analizaron los costes de tratamiento, seguimiento y hospitalizaciones. Se realizó un emparejamiento por puntaje de propensión para analizar la diferencia de costes entre ambos. Se capitalizaron los costes al año 2023 utilizando tasas de descuento del 5,6% y 8,9%.

Resultados: en 2017 en Cataluña había 82.034 pacientes con FANV en tratamiento anticoagulante, 64.732 (79%) con AVK y 17.302 (21%) con ACOD. Desde la perspectiva del sistema sanitario, el coste por paciente/año es de 2.447,89€ con AVK vs 2.809,53€ con ACOD. Al emparejar, el coste por paciente/año fue 2.767,65€ con AVK vs 2.827,12€ con ACOD (diferencia de 59,47€ por paciente/año).

Conclusión: existe escasa diferencia de costes entre AVK y ACOD. Los AVK se relacionan con un mayor coste en seguimiento y hospitalizaciones, mientras que los ACOD con un mayor coste en farmacia.

Palabras claves: Anticoagulantes; Costos y Análisis de Costos; Fibrilación auricular; Economía, farmacéutica; Acenocumarol; Warfarina; Dabigatrán; Rivaroxabán; Apixabán; Edoxabán.

RESUM

Introducció: els anticoagulants orals són el tractament d'elecció per prevenir esdeveniments cardioembòlics en fibril·lació auricular no valvular (FANV) i representen una proporció important de la despesa en farmàcia. S'analitza a nivell poblacional, amb dades de vida real a Catalunya, el cost sanitari directe del tractament anticoagulant a la FANV, comparant antagonistes de la vitamina K (AVK) i anticoagulants d'acció directa (ACOD).

Mètodes: anàlisi de costos utilitzant una base de dades poblacional comparant AVK i ACOD, amb un horitzó temporal de 1 any, des de la perspectiva del sistema sanitari. Es van analitzar els costos de tractament, seguiment i hospitalitzacions. Es va realitzar un aparellament per puntuació de propensió per analitzar la diferència de costos entre tots dos. Es van capitalitzar els costos a l'any 2023 fent servir taxes de descompte del 5,6% i 8,9%.

Resultats: el 2017 a Catalunya hi havia 82.034 pacients amb FANV en tractament anticoagulant, 64.732 (79%) amb AVK i 17.302 (21%) amb ACOD. Des de la perspectiva del sistema sanitari, el cost per pacient/any és de 2.447,89€ amb AVK vs 2.809,53€ amb ACOD. En aparellar, el cost per pacient/any va ser 2.767,65€ amb AVK vs 2.827,12€ amb ACOD (diferència de 59,47€ per pacient/any).

Conclusió: hi ha escassa diferència de costos entre AVK i ACOD. Els AVK es relacionen amb un cost més gran en seguiment i hospitalitzacions, mentre que els ACOD amb un major cost en farmàcia.

Palabras claves: Anticoagulants; Costos i Anàlisi de Costos; Fibril·lació auricular; Economia, farmacèutica; Acenocumarol; Warfarina; Dabigatran; Rivaroxaban; Apixaban; Edoxaban.

ABSTRACT

Introduction: oral anticoagulants are the treatment choice for the prevention of cardioembolic events in NVAF and represent a significant proportion of pharmaceutical expenditure. The direct health care cost of anticoagulant treatment in NVAF has been analysed at a population level, using real-life data from Catalonia, comparing VKAs versus NOACs.

Methods: cost analysis using a population database comparing VKAs and DOACs, with a time horizon of 1 year, from the perspective of the health system. The costs of treatment, follow-up and hospitalizations were analyzed. A propensity score matching was performed to analyze the cost difference between both. Costs were capitalized up to the year 2023 using discount rates of 5.6% and 8.9%.

Results: in 2017 in Catalonia there were 82,034 patients with NVAF on anticoagulant therapy, 64,732 (79%) with VKAs and 17,302 (21%) with DOACs. From the national healthcare system's perspective, the cost per patient/year was €2,447.89 with VKAs vs €2,809.53 with DOACs. After matching, the cost per patient/year was €2,767.65 with VKAs vs €2,827.12 with DOACs (difference of €59.47 per patient/year).

Conclusions: there is not much cost difference between VKAs and DOACs. VKAs had a higher cost in follow-up and hospitalizations, while DOACs had a higher pharmacy costs.

Keywords: Anticoagulants; Cost and Cost Analysis; Atrial Fibrillation; Economics, pharmaceutical; Acenocoumarol; Warfarin; Dabigatran; Rivaroxaban; Apixaban; Edoxaban.

LISTADO DE ABREVIATURAS

ACOD	Anticoagulantes orales de acción directa
AVK	Antagonistas de la vitamina K
CIE - 10	Clasificación Internacional de Enfermedades 10
ECG	Electrocardiograma
FA	Fibrilación auricular
FANV	Fibrilación auricular no valvular
LPM	Latidos por minuto
ICER	Razón incremental de coste-efectividad
ICS	Institut Català de la Salut
INR	Razón Normalizada Internacional
SIDIAP	Sistema de Información para el Desarrollo de la Investigación en Atención Primaria
QALY	Años de vida ajustados por calidad

ÍNDICE DE FIGURAS Y TABLAS

1. Figura 1: ECG típico de FA	036
2. Figura 2: Factores de riesgo modificables	038
3. Figura 3: Cribado de la FA	041
4. Figura 4: Escala CHA ₂ DS ₂ -VAS _C con comentarios	045
5. Figura 5: Escala HAS-BLED	046
6. Figura 6: Casos nuevos con diagnóstico de enfermedad cerebrovascular	051
7. Figura 7: Diagrama de flujo	057
8. Figura 8: Descripción de variables y fuentes de información	059
9. Figura 9: Figura central	066
10. Tabla 1: Características clínicas basales poblacionales	068
11. Tabla 2: Resultados poblacionales de los grupos AVK y ACOD	070
12. Tabla 3: Resultados de la muestra emparejada	072
13. Tabla 4: Análisis de sensibilidad de costes para el año 2023	073

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI
ANÁLISIS DE COSTE POBLACIONAL DE LOS ANTICOAGULANTES ORALES DE ACCIÓN DIRECTA VERSUS LOS ANTAGONISTAS DE LA VITAMINA K
EN FIBRILACIÓN AURICULAR NO VALVULAR EN CATALUÑA
Zojaina Hernández Rojas

INTRODUCCIÓN

INTRODUCCIÓN

I. FIBRILACIÓN AURICULAR

a. Definición y diagnóstico

La fibrilación auricular (FA) es una taquiarritmia auricular caracterizada por la generación de impulsos rápidos auriculares (generalmente >300 latidos por minuto (lpm)), irregulares y descoordinados, manifestándose en el electrocardiograma (ECG) como ondas auriculares mal definidas y respuesta ventricular irregular¹. Se trata de una actividad eléctrica auricular descoordinada, con consecuente contracción auricular ineficiente, que puede presentarse de forma sintomática o asintomática y para su diagnóstico se requiere documentación en ECG. Por consenso un episodio ≥ 30 segundos de duración en el ECG que muestre un ritmo cardíaco sin ondas p identificables e intervalos RR irregulares (siempre que no haya trastorno de la conducción auriculoventricular) (**figura 1**) son diagnósticos de FA².

Figura 1: Electrocardiograma típico de Fibrilación Auricular



Extraído y adaptado de: Electrocardiografía básica en las unidades de cuidados intensivos³.

b. Epidemiología

Se trata de la arritmia cardíaca sostenida más frecuente en adultos a nivel mundial⁴. La prevalencia estimada en adultos es del 2-4%⁴ y aumenta con la edad^{5,6}. Un estudio prospectivo en población europea determinó una prevalencia del 5,5%, oscilando entre 0,7% en menores de 60 años y 17,8% en mayores de 85 años, concluyendo que la prevalencia e incidencia aumentaba

con la edad y era mayor en hombres que en mujeres⁷. Son datos similares a los observados en América. Un estudio transversal de prevalencia en el año 2001 en Estados Unidos, evidenció que el 45% de las personas con FA eran mayores de 75 años, con una prevalencia de 0,1% en menores de 55 años y del 9% en mayores de 80 años⁸. En España, estudios más recientes estiman una prevalencia alrededor del 10%^{9,10} con la misma tendencia de incrementar progresivamente con la edad, observándose un infradiagnóstico que oscila entre el 10 y 20%^{9,11}.

En Europa, al aumentar la esperanza de vida, ha incrementado el envejecimiento de la población¹² y con ello la incidencia de enfermedades como la FA. Se prevé que para el año 2060 existan 18 millones de personas con fibrilación auricular en Europa¹³.

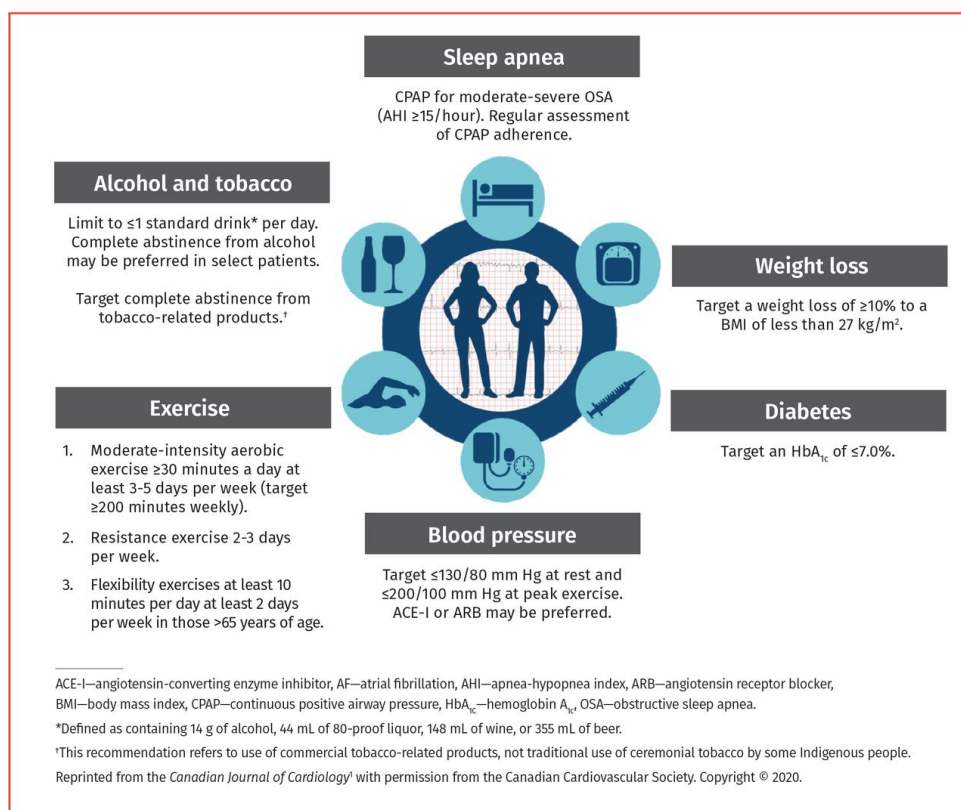
Además de su asociación con el envejecimiento, la FA está asociada con diferentes enfermedades, tales como hipertensión arterial, cardiopatía isquémica e insuficiencia cardíaca⁵, así como también enfermedad renal crónica¹⁴ y apnea obstructiva del sueño,¹⁵ entre otras.

c. Factores de riesgo

Como factores de riesgo no modificables se encuentran la edad, el sexo masculino⁷ y la predisposición genética¹⁶. La hipertensión arterial es el factor de riesgo independiente más importante para el desarrollo de FA, seguido de la diabetes¹⁶⁻¹⁹. Otros factores de riesgo de importancia documentada son la insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, enfermedad valvular e hipertrofia del ventrículo izquierdo¹⁷⁻¹⁹.

Adicionalmente, se incluyen como factores de riesgo el síndrome de apnea obstructiva del sueño¹⁵, el sedentarismo²⁰, antecedente de tabaquismo o ser fumador activo²¹, la obesidad²², el alcohol y un índice de masa corporal disminuido²³. En la **figura 2** se pueden observar los factores de riesgo modificables asociados con el desarrollo de FA, así como los objetivos del tratamiento.

Figura 2: Factores de riesgo modificables asociados con el desarrollo de fibrilación auricular y objetivos de tratamiento



Extraído y adaptado de: Bell A, et al. Approach to atrial fibrillation. Essentials for primary care²³.

d. Presentación clínica

La FA puede ser asintomática o sintomática, siendo ésta última forma de presentación muy variable. Un inicio repentino puede precipitar una insuficiencia cardiaca manifiesta, sobre todo si la función ventricular izquierda está comprometida por una enfermedad cardíaca coexistente²⁴. Sin embargo, los síntomas más frecuentemente descritos son disnea, fatiga y palpitaciones²⁵, los cuales se pueden agravarse con el ejercicio o se puede presentar una disminución de la tolerancia al mismo²⁴. La carga de síntomas es menor en los pacientes con FA controlada²⁶. Se ha descrito asociación entre el aumento de la frecuencia cardíaca y el aumento de los síntomas, así como mayor frecuencia de eventos cardiovasculares (excluidos las

hemorragias mayores), siendo dicha asociación directamente proporcional a la frecuencia cardíaca²⁶.

e. Complicaciones

Ictus: es la complicación más temida. Es bien conocido que la FA se asocia con un mayor riesgo de accidente cerebrovascular²⁷ y en general, un aumento del riesgo de eventos tromboembólicos arteriales, no sólo cerebrales, sino también a nivel periférico. La FA aumenta en 5 veces el riesgo de ictus, aunque depende de la confluencia de otros factores como edad ≥ 65 años, hipertensión arterial, diabetes mellitus, evento tromboembólico previo, enfermedad vascular, insuficiencia cardíaca y género femenino^{2,16}. Además, los accidentes cerebrovasculares asociados con la FA aumentan el riesgo de discapacidad a largo plazo o muerte¹⁶. Se estima que después de sufrir un ictus la mortalidad al año es superior al 30% y un 37% de los sobrevivientes presentan dependencia²⁸.

Insuficiencia cardíaca: existe evidencia respecto a la relación entre FA e insuficiencia cardíaca, sin embargo no es tan clara la definición temporal de ambas patologías que muchas veces se presentan de forma simultánea, lo que sí está demostrado es que la combinación de ambas empeora el pronóstico^{16,29}. Además, como ya se ha comentado la insuficiencia cardíaca es también un factor de riesgo tromboembólico en la FA.

Demencia: la FA se asocia con un mayor riesgo de deterioro cognitivo, demencia, enfermedad de Alzheimer y demencia vascular en pacientes con y sin antecedentes de accidente cerebrovascular¹⁶.

Síndrome coronario agudo: la incidencia de FA en pacientes con síndrome coronario agudo es del 5%³⁰ y a su vez, la presencia de un infarto de miocardio (reconocido o no) se asocia con un riesgo dos veces mayor de desarrollar FA en hombres³¹.

Hospitalizaciones: alrededor del 30% de los pacientes con FA ingresan en el hospital como mínimo una vez al año³². Tanto por causas cardiovasculares como no-cardiovasculares, la FA se asocia con mayor tasa de ingresos hospitalarios³³.

Mortalidad: en individuos de la cohorte original del *Framingham Heart Study*, después de ajustar por las condiciones cardiovasculares preexistentes, la FA se asoció con un riesgo de mortalidad de 1,5 a 1,9 veces³⁴. En un registro poblacional, en pacientes con accidente cerebrovascular, la presencia de FA se asoció con altas tasas de mortalidad a los 30 días y al año, así como una mayor tasa de recurrencia de ictus en el primer año y peor supervivencia, respecto a los pacientes sin la arritmia³⁵.

f. Cribaje de FA

Dado que un 10% de los ictus isquémicos están relacionados con la FA y muchas veces ésta se detecta por primera vez al momento de diagnosticar el ictus, se han establecido estrategias e incluso iniciativas internacionales como el AF-SCREEN para detectar FA en estado asintomático y prevenir de esta forma el desarrollo de complicaciones tromboembólicas, promoviendo el debate y la investigación sobre el cribado de la FA en diferentes países y así reducir accidentes cerebrovasculares y muertes³⁶.

En España se han llevado a cabo numerosas estrategias para la detección de FA en población general o asintomática, básicamente a través de la realización de ECG, aunque también se han usado nuevas tecnologías que detectan irregularidades del pulso, en población a partir de 40, 50 o 60 años, dependiendo del estudio, evidenciándose como en el resto de la literatura, una mayor prevalencia a mayor edad⁹⁻¹¹.

En la **figura 3** se presentan los sistemas de detección empleados en el cribado de la FA, en los cuales se incluyen además de los tradicionales (ECG), avances tecnológicos (como los fotoplestimógrafos incorporados en los relojes inteligentes) que permiten realizar esta

detección a través de dispositivos fuera del entorno sanitario, lo cual nos permitirá utilizar nuevas formas de detección de FA de manera práctica, económica y ágil en un futuro próximo.

Figura 3: Métodos de cribado de la Fibrilación Auricular.



Extraído y adaptado de: G. Hindricks et al. Guía ESC 2020 sobre el diagnóstico y tratamiento de la fibrilación auricular. Revista Española de Cardiología²: palpación del pulso, monitores automáticos de tensión arterial, dispositivos de ECG de una derivación, dispositivos de FPG y

otros sensores que se emplean en aplicaciones para teléfonos inteligentes, bandas de muñeca y relojes. La detección intermitente de la FA mediante relojes inteligentes es posible gracias a los registros de FPG o ECG. Los relojes inteligentes y otros dispositivos portátiles pueden medir pasivamente la frecuencia del pulso en la muñeca mediante un sensor óptico de FPG y alertar al usuario en caso de irregularidad del pulso. ECG: electrocardiograma; FA: fibrilación auricular; PA: presión arterial; FPG: fotopleletismografía.

g. Manejo de la FA

El manejo de los pacientes con FA es complejo y requiere una atención integrada dentro de un equipo multidisciplinar. El objetivo fundamental es evitar las complicaciones (sobre todo las tromboembólicas) y mejorar los síntomas del paciente. Para ello, existen dos aspectos fundamentales a considerar: el tratamiento de la arritmia y la prevención de accidentes cardioembólicos a través de la anticoagulación oral a largo plazo.

También es indispensable para el manejo de estos pacientes los cambios en el estilo de vida y el control de las enfermedades concomitantes: hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca, valvulopatías, diabetes mellitus, obesidad, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, apnea del sueño y enfermedad renal crónica^{37,38}, y por último estrategias que permitan promover la adherencia al tratamiento farmacológico y no farmacológico².

– Estrategias de tratamiento de la FA

○ Control de la frecuencia cardíaca

El objetivo fundamental de esta estrategia es conseguir mejorar los síntomas, la capacidad de ejercicio y la función cardíaca mediante el control de la frecuencia cardíaca, asumiendo la presencia de la FA. No está claramente definida la frecuencia cardíaca objetivo, pero una estrategia de control laxo parece ser superior a una estrategia de control muy estricto de la frecuencia cardíaca³⁹. No existe consenso respecto al fármaco de elección, pero los más usados son los betabloqueantes, bloqueadores de

canales de calcio y digoxina y en casos muy específicos la ablación por radiofrecuencia de la unión auriculoventricular⁴⁰.

- **Control del ritmo cardíaco**

El objetivo de esta estrategia es que el paciente permanezca en ritmo sinusal. La estrategia del control del ritmo incluye procedimientos dirigidos a revertir la FA a ritmo sinusal, fundamentalmente la cardioversión farmacológica y la cardioversión eléctrica, y otros procedimientos dirigidos a la prevención de las recurrencias de la FA, principalmente la utilización de fármacos antiarrítmicos y la ablación con catéter²⁶. La principal indicación para el control del ritmo es reducir los síntomas y mejorar la calidad de vida de los pacientes, razón por la cual dentro de las recomendaciones generales se aconseja la información y participación de los pacientes para la toma de decisiones conjunta².

Existe desde hace años un largo debate sobre las implicaciones en la morbimortalidad de ambas estrategias. El estudio AFFIRM y el estudio RACE, realizados a inicios de este siglo^{41,42}, describieron que la estrategia de control del ritmo no era superior a la del control de la frecuencia cardíaca en términos de morbimortalidad. Sin embargo, estudios recientes realizados en la era de la ablación apuntan a la superioridad de la estrategia de control del ritmo cuando se aplica al candidato adecuado^{43,44}.

- **Prevención de accidentes cardioembólicos**

La piedra angular del tratamiento de los pacientes con FA es la prevención de las complicaciones tromboembólicas, principalmente el ictus, lo cual se realiza a través del tratamiento anticoagulante oral a largo plazo. En general, los anticoagulantes orales han

demostrado reducir significativamente el riesgo de ictus, embolia sistémica y mortalidad en pacientes con FA. Sin embargo, existe un porcentaje no despreciable de pacientes con FA sin anticoagulación oral, cuyos motivos más frecuentes son el antecedente de hemorragia, riesgo de caída y deterioro cognitivo⁴⁵.

El tratamiento antiagregante en monoterapia con ácido acetilsalicílico o combinado con clopidogrel no está recomendado para la prevención de complicaciones tromboembólicas en la FA^{2,38,46} y la decisión de iniciar el tratamiento anticoagulante debe individualizarse teniendo en cuenta el riesgo tromboembólico, así como el riesgo de hemorragia de cada paciente.

En casi la totalidad de los pacientes que cumplen criterios de anticoagulación, el balance riesgo/beneficio es positivo para anticoagulación y son muy pocos los casos en los que está contraindicada³⁸. En pacientes con muy alto riesgo hemorrágico o ante contraindicación a los anticoagulantes, la oclusión percutánea con dispositivo de la orejuela izquierda también podría reducir el riesgo de ictus^{2,47}.

Por otro lado, en los últimos años se hace hincapié en informar al paciente y considerar sus preferencias a la hora de decidir el tratamiento⁴⁶.

- *Evaluación del riesgo tromboembólico:* existen muchas herramientas para determinar el riesgo tromboembólico, pero la más utilizada es la escala CHA₂DS₂-VAS_c que resume los factores de riesgo tromboembólico más importantes en pacientes con FA (insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión arterial, edad ≥75 años, diabetes mellitus, ictus, enfermedad vascular, edad 65-74 años y sexo femenino), en esta escala los pacientes identificados como riesgo bajo (0 puntos en varones y 1 punto en mujeres) coinciden con tasas bajas de ictus isquémico (<1%/año) y no requieren tratamiento con anticoagulación oral para la prevención de ictus⁴⁸ (**figura 4**).

Figura 4: Escala CHA₂DS₂-VASc con comentarios

Escala CHA₂DS₂-VASc

Escala CHA ₂ DS ₂ -VASc Factores de riesgo y definiciones		Puntos	Comentarios
C	<i>Insuficiencia cardiaca congestiva</i> IC clínica o evidencia objetiva de disfunción del VI moderada-grave o MCH	1	Descompensación de la IC reciente, independientemente de la FEVI (por lo tanto, incorpora la IC-FER y la IC-FEc) o disfunción del VI moderada-grave (aunque sea asintomática) en imagen cardiaca; la MCH confiere alto riesgo de ictus y los ACO son beneficiosos para reducir el riesgo de ictus
H	<i>Hipertensión</i> o tratamiento antihipertensivo	1	El antecedente de hipertensión puede producir cambios vasculares que predisponen al ictus, y una PA bien controlada hoy puede no estarlo con el paso del tiempo. PA no controlada: el objetivo óptimo para la PA que se asocia con el menor riesgo de ictus isquémico, muerte y otras complicaciones cardiovasculares es 120-129 / < 80 mmHg
A	<i>Edad ≥ 75 años</i>	2	La edad es un potente factor de riesgo de ictus, que aumenta en la mayoría de las cohortes de población a partir de los 65 años. Aunque el riesgo relacionado con la edad aumenta continuamente, por cuestiones prácticas se otorga 1 punto a los pacientes de 65-74 años y 2 puntos a los mayores de 75
D	<i>Diabetes mellitus</i> Tratamiento hipoglucemiante oral o insulina o glucosa en ayunas > 125 mg/dl (7 mmol/l)	1	La DM es un factor de riesgo de ictus bien establecido; recientemente se han relacionado el riesgo de ictus con la duración de la DM (a mayor duración, mayor riesgo de tromboembolia) y la presencia de daño orgánico relacionado con la DM (p. ej., retinopatía). En términos generales, la DM1 y la DM2 confieren un riesgo tromboembólico similar en pacientes con FA, aunque el riesgo puede aumentar ligeramente en los menores de 65 años con DM2, comparados con los pacientes con DM1
S	<i>Ictus</i> Antecedente de ictus, AIT o tromboembolia	2	El antecedente de ictus, embolia sistémica o AIT confiere un riesgo particularmente alto de ictus isquémico, y por ello se le otorgan 2 puntos. Normalmente excluidos de los ECA, los pacientes con FA y HIC (incluido el ictus hemorrágico) tienen después un riesgo de ictus isquémico muy alto. Estudios observacionales recientes indican que estos pacientes podrían beneficiarse de los ACO
V	<i>Enfermedad vascular</i> EC angiográficamente significativa, IM previo, EAP o placa aórtica	1	La enfermedad vascular (EAP o IM) confiere un exceso de riesgo del 17-22%, especialmente en pacientes asiáticos. La EC angiográficamente significativa también es un factor independiente de riesgo de ictus isquémico en pacientes con FA (tasa ajustada de incidencia, 1,29; IC95%, 1,08-1,53). La presencia de placa compleja en la aorta descendente, como un indicador de enfermedad vascular significativa, también es un importante predictor de riesgo de ictus isquémico
A	<i>Edad 65-74 años</i>	1	Véase «Edad ≥ 75 años» más arriba. Datos recientes recabados en países asiáticos indican que el riesgo de ictus puede aumentar a partir de los 50-55 años de edad y que en pacientes asiáticos se puede emplear la escala CHA ₂ DS ₂ -VASc modificada
Sc	<i>Sexo (mujer)</i>	1	Es un modificador del riesgo, más que un factor de riesgo de ictus
<i>Puntuación máxima</i>		9	

Extraído y adaptado de: G. Hindricks et al. Guía ESC 2020 sobre el diagnóstico y tratamiento de la fibrilación auricular. Revista Española de Cardiología 2021². ACO: anticoagulantes orales; AIT: accidente isquémico transitorio; CHA₂DS₂-VASc: insuficiencia cardiaca congestiva, hipertensión, edad ≥ 75, diabetes mellitus, ictus, enfermedad vascular, edad 65-74 años y sexo femenino; DM: diabetes mellitus; EAP: enfermedad arterial periférica; EC: enfermedad coronaria; ECA: ensayo controlado aleatorizado; FA: fibrilación auricular; FE: fracción de eyección; IC: insuficiencia cardiaca; IC95%: intervalo de confianza del 95%; IC-FEc: insuficiencia cardiaca con fracción de eyección conservada; IC-FER: insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida; HIC: hemorragia intracraneal; IM: infarto de miocardio; MCH: miocardiopatía hipertrófica; PA: presión arterial; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; VI: ventrículo izquierdo.

- *Evaluación del riesgo de sangrado*: al momento de valorar la necesidad de inicio de tratamiento con anticoagulación oral para la prevención de ictus isquémico, se debe también valorar el riesgo hemorrágico, se han publicado numerosas escalas, pero una de la más utilizada es HAS-BLED⁴⁹ (**figura 5**), que contempla la presencia de factores de riesgo de sangrado, tales como hipertensión arterial, alteración de la función renal o hepática, accidente cerebrovascular, antecedentes de sangrado o predisposición, razón normalizada internacional lábil, edad > 65 años, drogas/alcohol concomitantemente⁴⁹. Es importante destacar que un riesgo elevado de hemorragia según la escala de HAS-BLED, no contraindica la anticoagulación, sino que permite identificar los factores de riesgo y corregir los modificables, además de alertar acerca de la necesidad de realizar un control más estricto³⁸.

Figura 5: Escala HAS-BLED

	Descripció	Punts
H "Hypertension"	Hipertensió arterial (PA sistòlica >160 mmHg)	1
A "Abnormal kidney and/or liver function"	(malaltia renal dependent de diàlisi, trasplantament renal, Cr ≥ 200 µmol/L o ≥ 2,3 mg/dL) (cirrosi hepàtica o elevació dels enzims hepàtics [bilirubina ≥ 2 VN, AST/ALT ≥ 3 VN])	1 o 2
S "Stroke"	Ictus, AIT o embòlia sistèmica prèvia	1
B "Bleeding"	Antecedents de sagnat, anèmia o predisposició al sagnat (ex.: diàtesi hemorràgica)	1
L "Labile INR"	INR làbil (< 60% TRT)	1
E "Elderly"	Edat > 65 anys	1
D "Drugs and/or alcohol"	Fàrmacs que afecten l'hemostàsia i/o el consum d'alcohol (fàrmacs: AAS, clopidogrel, AINE, etc.) (alcohol: ≥8 UBE a la setmana)	1 o 2

*Extraído y adaptado de: Pautes per a l'harmonització de l'ús d'anticoagulants orals per a la prevenció de l'ictus i l'embòlia sistèmica en pacients amb fibril·lació auricular*³⁸. **AAS**: àcid acetilsalicílic; **AINE**: antiinflamatori no esteroideo; **ALT**: alanina aminotransferasa; **AST**: aspartato aminotransferasa; **Cr**: creatinina sérica; **PA**: presión arterial; **TRT**: tiempo en rango terapéutico; **UBE**: unidad de bebidas estándar; **VN**: valores normales.

- *Contraindicaciones de la anticoagulación oral:* son pocas las contraindicaciones absolutas para la anticoagulación oral, entre ellas, una hemorragia activa grave, comorbilidades asociadas (como trombocitopenia grave, anemia grave en estudio) o un acontecimiento reciente con riesgo hemorrágico alto, como hemorragia intracraneal².
- *Selección del tipo de anticoagulante oral:* en la actualidad disponemos de dos grandes grupos de anticoagulantes orales: antagonistas de la vitamina K (AVK) y anticoagulantes orales de acción directa (ACOD).

AVK: inhiben la síntesis de los factores de coagulación dependientes de la vitamina K (II, VII, IX y X) y de las proteínas de la coagulación C y S, han demostrado eficacia y seguridad,³⁸ se tiene amplia experiencia de uso con éstos fármacos, fueron los únicos anticoagulantes disponibles durante más de 50 años⁵⁰ y reducen la tasa de accidentes cerebrovasculares en FA en un 60%⁵¹. Tienen la desventaja de presentar características farmacológicas peculiares, como interacciones farmacológicas, alimentarias, gran variabilidad interindividual de respuesta y una ventana terapéutica estrecha, con lo cual requieren de un control frecuente del índice internacional normalizado (INR) para evitar el aumento del riesgo de hemorragia por exceso de anticoagulación o accidente cerebrovascular isquémico por anticoagulación insuficiente⁵². A pesar de que acenocumarol es el AVK más utilizado en España, la mayoría de la evidencia científica disponible es con warfarina y de forma genérica, se acepta la extrapolación de los resultados³⁸.

ACOD: actúan directamente en la cascada de coagulación. Existen cuatro *ACOD* comercializados en nuestro entorno: dabigatrán, que es un inhibidor del factor IIa (trombina), y rivaroxabán, apixabán y edoxabán, que son inhibidores del factor Xa³⁸. Estos fármacos han demostrado eficacia y seguridad respecto a los AVK en sus estudios pivotaes⁵³⁻⁵⁶, donde no se observaron diferencias en las tasas de ictus isquémicos y hemorragias mayores respecto a la warfarina bien controlada, no obstante se detectaron hemorragias gastrointestinales más frecuentes. En el período post-comercialización se han publicado numerosos estudios consistentes acerca de su eficacia y seguridad, donde se confirman los principales hallazgos de los ensayos clínicos, observándose una reducción en la tasa de hemorragias intracraneales, tasas de ictus isquémico discretamente inferiores o similares, mayor riesgo de hemorragia gastrointestinal con algunos *ACODs* y en general un discreto descenso en la mortalidad⁵⁷⁻⁵⁹. A diferencia de los AVKs, los *ACODs* presentan una farmacocinética más previsible, se administran a dosis fijas y no requieren controles periódicos para monitorizar el grado de anticoagulación, además se eliminan por vía renal, requieren ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal y están contraindicados en insuficiencia renal avanzada³⁸.

- *Adherencia*: Los datos respecto a la adherencia al tratamiento anticoagulante en FA son variables^{60,61}. Parece existir una mejor adherencia al tratamiento con AVK respecto al tratamiento con los *ACOD*. Además, se ha demostrado que el TRT es muy sensible a pocas dosis olvidadas de AVK. Es importante tener en consideración estrategias para mejorar la adherencia, ya que se ha encontrado que porcentajes >5% de no adherencias de las dosis prescritas, tienen una gran relevancia clínica⁶⁰.

En España, según el informe de posicionamiento terapéutico de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios⁶², así como las Pautas de Armonización Terapéutica en Cataluña³⁸, los AVK son los anticoagulantes orales priorizados para pacientes con FA con indicación de anticoagulación y se reservan los ACOD en pacientes con fibrilación auricular no valvular (FANV) para situaciones clínicas específicas³⁸:

- Hipersensibilidad conocida o contraindicación a los AVK.
- Antecedente de hemorragia intracraneal en los que está indicada la anticoagulación, porque se considera que los beneficios de iniciarla superan los riesgos de una nueva hemorragia.
- Ictus isquémico con criterios clínicos y de neuroimagen de alto riesgo de hemorragia intracraneal (al menos una de las dos situaciones siguientes – leucoaraiosis extensa y/o microsangrados corticales múltiples – y un HAS-BLED ≥ 3) en los que se considera que los beneficios de iniciarla superan los riesgos de hemorragia.
- Pacientes con imposibilidad para acceder a los controles de INR convencionales.
- Pacientes en tratamiento con AVK que sufren episodios tromboembólicos arteriales a pesar del tratamiento con AVK con valores de INR en rango terapéutico.
- Pacientes en tratamiento con AVK en los que no es posible mantener un buen control del INR (rango 2-3) a pesar de una buena adherencia al tratamiento.
 - Se considera buen control un tiempo en rango terapéutico (TRT) $\geq 65\%$ calculado por el método de Rosendaal o un TRT $\geq 60\%$ calculado por el método directo durante los últimos seis meses, excluyendo los INR del

primer mes en caso de ajuste inicial de la dosis, y de los períodos de ajuste de la pauta de los AVK debidos a intervenciones quirúrgicas, dentales u otros procedimientos invasivos.

Al inicio de la comercialización de los ACODs se comenzaron a registrar cambios de anticoagulantes de AVK a ACOD. En varios países europeos los motivos informados como causas para iniciar ese cambio incluyeron hematomas o sangrado, insatisfacción con el tratamiento, problemas de movilidad y ansiedad/depresión⁶³.

A día de hoy, los ACOD no están indicados en pacientes con FA valvular (estenosis mitral moderada-grave o portadores de válvulas cardíacas mecánicas)^{38,64,65}. Las directrices respecto a la elección del tratamiento anticoagulante oral en FA difieren entre América del Norte y Europa e incluso dentro de los mismos países europeos. Por ejemplo, la *Canadian Cardiovascular Society* (CCS) y la *American Heart Association* (AHA) recomienda de manera preferente los ACOD en la prevención de eventos tromboembólicos en FANV y se reservan los AVKs (warfarina) para los casos de FA valvular^{37,66}. La Sociedad Europea de Cardiología también recomienda los ACOD en lugar de AVK (excepto en pacientes con válvulas mecánicas o estenosis mitral de moderada a grave)². La guía NICE recomienda iniciar con ACOD y sólo están indicados iniciar con AVK si los ACOD están contraindicados o no se toleran, de hecho, propone en los pacientes estables en tratamiento con AVK, ofrecer el cambio a ACOD⁴⁶. Esto difiere de las recomendaciones de las autoridades sanitarias francesas, quienes recomiendan los ACOD como segunda línea de tratamiento⁶⁷.

II. EVALUACIÓN ECONÓMICA DE LA ANTICOAGULACIÓN ORAL EN FIBRILACIÓN AURICULAR

Datos del 2017 en 32 países europeos (los 28 países de la Unión Europea, Islandia, Israel, Noruega y Suiza) determinaron que se diagnosticó en ese año, accidente cerebrovascular a 1,5 millones de personas, 9 millones ya tenían el antecedente y 0,4 millones murieron a causa de ello, por lo cual el ictus supuso un coste para estos países de 60.000 millones de euros, de los cuales 27.000 millones de euros provenían del sistema de salud (45%), representando el 1,7% del gasto sanitario, además se estimaron las pérdidas de productividad en 12.000 millones de euros y el cuidado informal a los supervivientes de accidentes cerebrovasculares en 16.000 millones de euros para Europa en el año 2017⁶⁸.

Para el año 2021 en España fallecieron 24.858 personas por enfermedad cerebrovascular, posicionándose como tercera causa de muerte, por detrás del COVID-19 y la cardiopatía isquémica⁶⁹.

Según los datos del Ministerio de Sanidad en España, en el año de nuestro estudio (2017) se observó un máximo de casos nuevos de ictus diagnosticados en atención primaria en toda España, siendo en Cataluña donde se observa la mayor incidencia, 7,61 seguida de 5,01 en Comunidad Valenciana. Para ese mismo año, en Cataluña la tasa de alta hospitalaria por ictus fue de 2,13 por 1.000 habitantes y según los datos de la Base de Datos Clínicos de Atención Primaria, el 78,5% de los pacientes con diagnóstico de fibrilación auricular recibían tratamiento para la prevención del ictus⁷⁰.

Figura 6: Casos nuevos con diagnóstico de enfermedad cerebrovascular en Atención Primaria por cada 1000 personas asignadas en España (2013 a 2017);

Comunidad Autónoma	2013	2014	2015	2016	2017
Andalucía			3,26	2,98	3,30
Aragón	3,33	3,10	2,93	3,19	3,15
Asturias, Principado de	3,37	3,34	2,97	3,71	3,71
Baleares, Illes	2,70	2,48	2,51	2,38	2,56
Canarias	2,94	3,08	3,33	2,85	2,88
Cantabria	2,32	2,52	2,40	2,00	2,17
Castilla y León	2,82	2,49	2,44	1,95	4,03
Castilla-La Mancha*	2,93	1,87	1,81	1,50	2,08
Cataluña	2,74	2,78	2,97	3,15	7,61
Comunitat Valenciana	5,88	4,99	4,93	5,13	5,01
Extremadura	1,62	1,02	1,06	1,21	1,28
Galicia	2,32	2,04	2,15	2,19	2,41
Madrid, Comunidad de	1,62	1,62	1,74	2,00	1,86
Murcia, Región de	1,99	2,17	1,98	1,79	1,94
Navarra, Comunidad Foral de	2,94	2,74	2,58	2,71	2,76
País Vasco	4,10	4,62	4,24	1,82	4,00
Rioja, La				2,70	2,41
Total	3,00	2,86	2,95	2,83	3,86

Fuente: Base de Datos Clínicos de Atención Primaria (BDCAP). MS (* estimado)

Extraído y adaptado de: Estrategia en Ictus del Sistema Nacional de Salud⁷⁰.

Analizando el coste del tratamiento antitrombótico para la prevención del ictus, para el año 2020 la mitad del gasto en los medicamentos dispensados en oficinas de farmacia en Cataluña se concentró en siete grupos de medicamentos, siendo uno de ellos los anticoagulantes orales⁷¹, es posible que se deba al ascenso global en la prescripción de ACOD^{67,72,73}.

Respecto a las evaluaciones económicas desde la introducción de los ACOD, se han publicado diversos estudios comparando algún ACOD con algún AVK en situaciones clínicas

específicas. Un estudio realizado en Estados Unidos en pacientes con obesidad mórbida sugirió que los costes totales son mayores en AVK que en ACOD (específicamente rivaroxabán) debido principalmente a una tasa de hospitalización más baja, estancia más corta y menor utilización de servicios ambulatorios con el rivaroxabán⁷⁴. En esta misma línea, otro estudio llevado a cabo en España con casi 15.000 pacientes que iniciaban anticoagulación oral, determinó que el 94,6% de pacientes iniciaban con AVK y el 5,4% con dabigatrán y mostró que los costes totales (incluyendo visitas médicas, estancias hospitalarias y tratamiento farmacológico) fueron superiores en el grupo de AVK pero sin llegar a ser una diferencia estadísticamente significativa⁷⁵.

Una evaluación económica realizada en España con una cohorte de 1.000 pacientes con FANV, a través de un modelo de Markov durante toda la vida del paciente con 10 estados de salud, determinó que los costes incrementales con apixabán para el Sistema Nacional de Salud y la sociedad serían de 2.488 y 1.826 euros por paciente y concluían que apixabán podría ser coste-efectivo⁷⁶. En el 2012 se publicó un estudio de coste efectividad en España, comparando dabigatrán con warfarina en un primer escenario y con la prescripción habitual en un segundo escenario (AVK, ácido acetilsalicílico y no tratados) también a través de un modelo de Markov y con el horizonte de toda la vida del paciente, encontrando una razón de coste-efectividad incremental de dabigatrán comparado con warfarina de 17.581 euros/año de vida ajustado por calidad ganado y de 14.118 euros/año de vida ajustado por calidad ganado respecto al patrón de prescripción habitual, concluyendo que desde la perspectiva del sistema sanitario, dabigatrán resultaría una estrategia eficiente⁷⁷.

En Estados Unidos se construyó un modelo de Markov con un horizonte de 10 años para comparar la rentabilidad de los ACOD (incluyendo dabigatrán, apixabán, rivaroxabán y edoxabán) y AVK en pacientes ancianos con fibrilación auricular en una cohorte hipotética de 10.000 pacientes. Concluyeron que los ACOD se asociaron con una ganancia de 0,36 años de

vida ajustados por calidad (QALY) a un costo adicional de \$15 234,65, lo que resultó en una razón incremental de coste-efectividad (ICER) de \$42 318,47 por QALY, reflejando a los ACOD como una opción rentable⁷⁸.

Los resultados de las evaluaciones económicas son variables y se hace difícil la comparación y extrapolación de resultados teniendo en cuenta los diferentes sistemas políticos, sanitarios y económicos entre países. Está claro que el análisis fármaco-económico de los anticoagulantes orales es trascendente. A pesar de que existen varios estudios publicados, la mayoría se limitan al análisis de un anticoagulante de cada grupo y en poblaciones específicas. Existe poca información independiente a los estudios promocionados por la industria, realizados con datos de la vida real sobre el impacto en el gasto sanitario que incluya todos los tipos de anticoagulantes orales utilizados en la FANV, no sólo analizando el coste, sino también el coste-efectividad como el que hemos publicado en la revista *Medicine* y que forma parte de esta tesis doctoral. Es importante además de considerar el gasto farmacéutico, tener en cuenta los gastos en hospitalizaciones y en seguimiento en atención primaria de la población tratada.

III. JUSTIFICACIÓN

Considerando la prevalencia ascendente de la FA y del consiguiente riesgo de ictus, así como la diferencia de precio entre los fármacos anticoagulantes disponibles y su peso en el gasto farmacéutico, es importante disponer de estudios fármaco-económicos independientes a fin de establecer la mejor estrategia para la optimización de recursos en nuestro entorno.

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

HIPOTESIS

El precio de los ACOD es mucho mayor que el precio de los AVK. Si se toma en consideración además del coste de los fármacos, el coste de seguimiento y hospitalizaciones, los AVK presentarán un mayor coste total.

OBJETIVO GENERAL

1. Analizar el coste sanitario directo asociado al tratamiento anticoagulante en la FANV, comparando AVK frente a ACOD, con datos de vida real a nivel poblacional en Cataluña.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Analizar las características basales de la población de Cataluña con FANV en tratamiento anticoagulante con AVK o ACOD.
2. Determinar coste sanitario directo de los pacientes con FANV en tratamiento anticoagulante.
3. Describir el porcentaje de pacientes con prescripción de AVK y de ACOD en pacientes con FANV en la vida real en Cataluña.
4. Analizar una muestra emparejada por características basales para determinar la diferencia de costes atribuida al fármaco.

METODOLOGÍA

METODOLOGÍA

Diseño

Se trata de un estudio de análisis de costes con datos poblacionales del mundo real para calcular el coste total directo sanitario de los pacientes con FANV tratados con anticoagulación oral en Cataluña, comparando los dos grupos de anticoagulantes orales existentes en el mercado: AVK (acenocumarol y warfarina) y ACOD (dabigatrán, rivaroxabán, apixabán y edoxabán), analizándose por intención de tratar. El estudio se realizó desde la perspectiva del sistema sanitario, con un horizonte temporal de 1 año (**figura 7**).

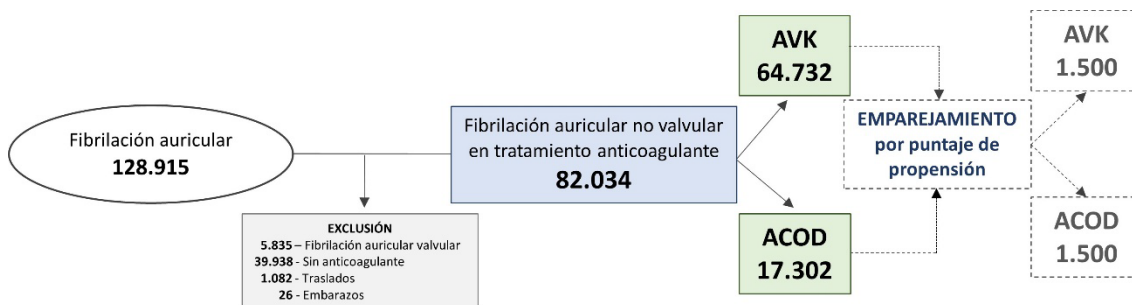
El protocolo de este proyecto ha sido publicado en la Revista Medicine Baltimore⁷⁹.

Respecto a esta versión publicada, se han realizado variaciones del protocolo original:

- No se han incluido los datos de incapacidad temporal (bajas laborales).
- No se incluyó la variable mortalidad.
- No se detectaron los eventos cardioembólicos de nueva aparición, se han detectado los ingresos hospitalarios por todas las causas.

Estos aspectos serán comentados con mayor detalle en el apartado de discusiones.

Figura 7: Diagrama de flujo del proyecto.



ACOD: antagonista oral de acción directa; **AVK:** antagonista de la Vitamina K.

Población

En España, la asistencia sanitaria es universal y la competencia del sistema de salud es transferida a cada una de las 17 comunidades autónomas. En la Comunidad Autónoma de Cataluña, la mayoría de los residentes tienen asignado un centro de atención primaria gestionado por el *Institut Català de la Salut* (ICS), la empresa pública de servicio de salud más grande de la comunidad con aproximadamente 6 millones de personas, que representaba el 80% de la población catalana en el año 2017.

Se incluyeron los pacientes con diagnóstico de FANV en Atención Primaria del ICS, tratados con anticoagulación oral desde al menos 2 meses antes del inicio del estudio. Los datos se analizaron según el tratamiento que tomaban al inicio, asignándose a uno de los dos grupos de anticoagulantes: AVK o ACOD.

Criterios de inclusión y exclusión: (figura 7)

Criterios de inclusión:

- Diagnóstico de FANV de más de un año de antigüedad.
- Tratamiento con AVK (warfarina o acenocumarol) o ACOD (dabigatrán, rivaroxabán, apixabán o edoxaban) de al menos dos meses de duración.

Criterios de exclusión:

- Fibrilación auricular valvular (estenosis mitral o prótesis valvular).
- Pacientes no anticoagulados.
- Traslado del paciente a otra Comunidad Autónoma (diferente sistema de salud).
- Embarazos.

Definición de exposición al fármaco: identificamos los AVK y ACOD disponibles en España en el año 2017. Se incluyeron acenocumarol y warfarina dentro del grupo de AVK, y dabigatrán, rivaroxabán, apixabán y edoxabán, dentro del grupo de ACOD. Se definió la exposición al

fármaco como tener una prescripción activa de uno de los anticoagulantes entre la fecha de inicio del estudio (01/01/2017) y dos meses antes. Si había un solapamiento de fármacos diferentes, se consideró el que tenía la fecha de finalización de prescripción más lejana.

Se definió como cambio de grupo de tratamiento (AVK a ACOD o viceversa) cuando a fecha 01/01/2018 se detectaba un tipo de anticoagulante diferente a la inicial.

Los resultados se analizaron por intención de tratar.

Variables

Se analizaron variables sociodemográficas (edad y sexo), clínicas (antecedentes personales de enfermedad cardiovascular, cerebrovascular, diabetes mellitus, hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca y renal, hemorragias, valor en la escala CHA₂DS₂-VASc), de seguimiento (visitas médicas y de enfermería en atención primaria, visitas médicas en el hospital, análisis de laboratorio y otras pruebas complementarias), de hospitalización (número de ingresos por cualquier motivo) y farmacológicas (fármacos de interés prescritos) (**figura 8**).

Para valorar desde la perspectiva del sistema sanitario los costes directos, fueron analizadas las siguientes variables (**figura 8**):

- Variables de costes de tratamiento: precio de venta del laboratorio del anticoagulante oral y el número de fármacos de interés facturados o retirados por el paciente en las oficinas de farmacia.
- Variables de seguimiento: coste de las visitas médicas o de enfermería y coste de las pruebas complementarias realizadas durante el período de seguimiento.
- Variables de hospitalización: coste del ingreso hospitalario por cualquier causa calculado según la complejidad de hospital)

Figura 8: Descripción de variables y fuentes de información

VARIABLES	DESCRIPCIÓN DE LA VARIABLE	FUENTE DE INFORMACIÓN	FUENTE DE COSTES	AJUSTE TEMPORAL
<i>Características sociodemográficas</i>	Edad y sexo	Historia clínica electrónica compartida	-	No precisó
<i>Enfermedad cardiovascular</i>	Se recogió información de todos los antecedentes personales patológicos de interés, clasificados según la clasificación internacional de enfermedades, 10.ª edición.	Historia clínica electrónica compartida y Conjunto mínimo básico de Datos de Alta Hospitalaria	-	No precisó
<i>Enfermedad cerebrovascular</i>				
<i>Otras morbilidades (diabetes, hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca y/o renal)</i>				
<i>Hemorragias</i>				
<i>CHA₂DS₂-VASC</i>				
<i>Fármacos prescritos</i>	AVK o ACOD prescrito por el médico de atención primaria	Historia clínica electrónica compartida	-	No precisó
<i>Fármacos facturados</i>	AVK o ACOD retirado por el paciente en la farmacia	Oficinas de Farmacia – Servei Català de la Salut	-	
<i>Visitas en atención primaria</i>	Visitas médicas o de enfermería de atención primaria	Historia clínica electrónica compartida	Diario Oficial de la Generalitat de Catalunya 2012	Actualización Índice de Precios de Consumo
<i>Visitas médicas en hospital</i>	Visitas médicas o de enfermería de medicina interna, cardiología, neurología, hematología y rehabilitación	Historia clínica electrónica compartida	Diario Oficial de la Generalitat de Catalunya 2012	Actualización Índice de Precios de Consumo
<i>Ingresos hospitalarios</i>	Ingresos hospitalarios por todas las causas por complejidad de hospital	Conjunto mínimo básico de Datos de Alta Hospitalaria	Diario Oficial de la Generalitat de Catalunya 2012	Actualización Índice de Precios de Consumo
<i>Pruebas complementarias</i>	Pruebas de laboratorio y de imagen	Laboratorio y Conjunto mínimo básico de Datos- Alta Hospitalaria	Diario Oficial de la Generalitat de Catalunya 2012	Actualización Índice de Precios de Consumo
<i>Coste farmacéutico</i>	Coste de facturación del fármaco anticoagulante	Farmacia	PVL, Departament de Salut	No precisó

AVK: antagonista de la vitamina K; **ACOD:** anticoagulante oral de acción directa; **CHA₂DS₂-VASC:** Escala de Riesgo Tromboembólico; **PVL:** precio de venta del laboratorio.

Fuente de datos

La base de datos de la población de estudio proviene de la Atención Primaria del ICS del año 2017 y se obtuvo del *Sistema de Información para el Desarrollo de la Investigación en Atención Primaria (SIDIAP)*⁸⁰, la cual contiene información de diferentes fuentes, como la historia clínica electrónica compartida, que incluye variables sociodemográficas y geo-sanitarias, problemas de salud según los códigos de Clasificación Internacional de Enfermedades 10 (CIE-10), determinaciones de laboratorio, exploraciones complementarias, fármacos codificados con el código *Anatomical Therapeutic Chemical*, visitas médicas o de enfermería de atención primaria y derivaciones de atención primaria a otras especialidades hospitalarias.

Los fármacos prescritos por el profesional de atención primaria provenían de datos reales de la historia clínica electrónica compartida. Los fármacos facturados provenían de la base de datos de Oficinas de Farmacia del *Servei Català de la Salut*.

También fue incluida información de datos hospitalarios, mediante la fuente *Conjunto Mínimo Básico de Datos de las Altas Hospitalarias*, que incluye diagnósticos y procedimientos hospitalarios vinculados a cada ingreso en cualquiera de los hospitales de Cataluña, según el grupo del hospital (clasificados por estructura y complejidad).

Costes

Los costes se presentan en euros del año 2017. Los fármacos facturados provienen de datos reales del *Servei Català de la Salut*, que contiene el registro de la medicación facturada por cada paciente con la receta del Sistema Nacional de Salud en las oficinas de farmacia, obteniéndose para cada fármaco el precio íntegro y líquido.

El coste de visitas médicas, de visitas a enfermería y pruebas complementarias, se obtuvieron del *Diari Oficial de la Generalitat de Catalunya* del año 2012 (**figura 8**). Los costes se actualizaron al año 2017, según la variación interanual del Índice de Precio al Consumo publicado en el Instituto Nacional de Estadística⁸¹.

Para calcular el coste de los ingresos hospitalarios, analizamos la variación del precio de contratación del alta hospitalaria global y de cada hospital de la Red Hospitalaria de Utilización Pública (XHUP), mediante el análisis de la variación del precio al alta hospitalaria modulada por estructura y complejidad y los índices de la intensidad relativa de estructura (IRE) y la intensidad relativa de recursos (IRR) de cada uno de los hospitales, a través de la siguiente fórmula⁸²:

$$\text{Precio contratación alta hospital } i \\ (65\% * \text{precio alta IRE XHUP} * \text{IRE hospital } i) + (35\% * \text{precio alta IRR XHUP} * \text{IRR hospital } i)$$

Datos comunes a todos los Hospitales.
Datos individuales de cada Hospital.

IRE hospital/IRR hospital: son valores individuales por cada hospital. El índice de la intensidad relativa de estructura es un indicador de la capacidad estructural del hospital y la intensidad relativa de recursos, es un indicador de consumo de recursos.

Precio alta IRE XHUP/IRR XHUP: son precios aprobados y publicados anualmente a través del Diario Oficial de la Generalitat de Catalunya por el *CatSalut*. Son tarifas comunes para todos los centros.

Ponderaciones del IRE y del IRR: el 65% corresponde al porcentaje de ponderación del índice de la intensidad relativa de estructura y el 35% al porcentaje de ponderación de la intensidad relativa de recursos. Estas ponderaciones no han variado desde el año 2000.

Desde 1997, el *CatSalut* ha utilizado esta fórmula para calcular el pago en la compra de servicios sanitarios, asignando un peso del 65% al precio unitario del alta hospitalaria modulada por estructura y un peso del 35% al precio unitario del alta modulada por complejidad de hospital (recursos). Para cada centro hospitalario, el precio del alta modulada por estructura se ajusta con el IRE del centro y el precio del alta modulada por complejidad se ajusta con el IRR del centro⁸².

Análisis estadístico

Se efectuó un análisis descriptivo de frecuencia y porcentaje según grupo de tratamiento. Para detectar diferencias estadísticamente significativas entre las variables de cada grupo, se realizó el contraste de diferencias de proporciones con la prueba *Z test* para variables categóricas y la *U de Mann Whitney* para variables continuas.

Se realizó imputación de costes totales según el grupo de tratamiento y se calculó el coste per-cápita para cada variable.

Se ejecutó una técnica de emparejamiento, seleccionando al azar 1.500 pacientes con ACOD y con el modelo de emparejamiento por puntaje de propensión, se le asignó una pareja de iguales características según edad, sexo, años desde el diagnóstico de FANV y los antecedentes de: ictus isquémico, accidente vascular cerebral indeterminado, hemorragia intracraneal, insuficiencia cardiaca e insuficiencia renal. El modelo de emparejamiento por puntaje de propensión fue de 1:1 sin reemplazo, la amplitud del *caliper* fue $\leq 0,2$ desviaciones estándar del *logit* del puntaje de propensión y el método de coincidencia fue el *nearest neighbor*. Para evaluar el equilibrio de los grupos se utilizó la diferencia de medias estandarizadas para las variables continuas y la diferencia de proporciones estandarizadas para las categóricas. Aceptamos diferencias estandarizadas menores de 0,2. A esta muestra se le realizaron los mismos análisis que a la población. Se calculó la razón de tasas tomando como referencia el grupo ACOD y se calculó el intervalo de confianza. El nivel de significación se estableció en 0,05.

Se utilizaron los paquetes estadísticos SPSS® 20.0, R®4.0.2 y EPIDAT® 4.2.

Análisis de sensibilidad

Se actualizaron los costes al año 2022, con la variación interanual del Índice de Precio al Consumo publicado en el Instituto Nacional de Estadística⁸¹. Se capitalizaron los costes al año 2023 utilizando tasas de descuento del 1%, 5,6% y 8,9% con la fórmula:

$$\text{Valor al 2023} = \text{cantidad} * (1 + r)^t$$

**Donde r se denomina tasa de descuento y t es el número de años*

Se aplicó el 5,6% al ser la previsión del Banco de España más actualizada para el año 2023²⁵ y se utilizó el 8,9% al ser la variación interanual del Índice de Precio al Consumo publicada en el Instituto Nacional de Estadística para el 2022⁸¹.

Se mantuvo el precio de los fármacos hasta 2023. Se consideró como año estándar el 2017 y no fueron modificadas las variables de seguimiento.

Aspectos éticos

El estudio se realizó de acuerdo con las directrices de la Declaración de Helsinki y fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica de la *Fundació Institut Universitari per a la recerca a l'Atenció Primària de salut Jordi Gol i Gurina* el 30 de mayo de 2018 con el código P18/080, previa autorización por la Dirección Asistencial de Atención Primaria del Institut Català de la Salut. La base de datos proporcionada por SIDIAP maneja datos anónimos, identificados con un código interno, lo cual hace imposible la identificación del sujeto incluso por el equipo de investigación (por el mismo motivo no se obtuvo consentimiento informado), de esta manera, se garantizó la confidencialidad de los datos de los individuos incluidos en el estudio, de acuerdo con la Ley Orgánica de Protección de Datos de Carácter Personal (03/2018 del 5 de Diciembre, LOPD) y de acuerdo con lo establecido en el Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento Europeo y el Consejo de 27 de abril de Protección de Datos (RGPD) y la normativa nacional de aplicación.

Financiación

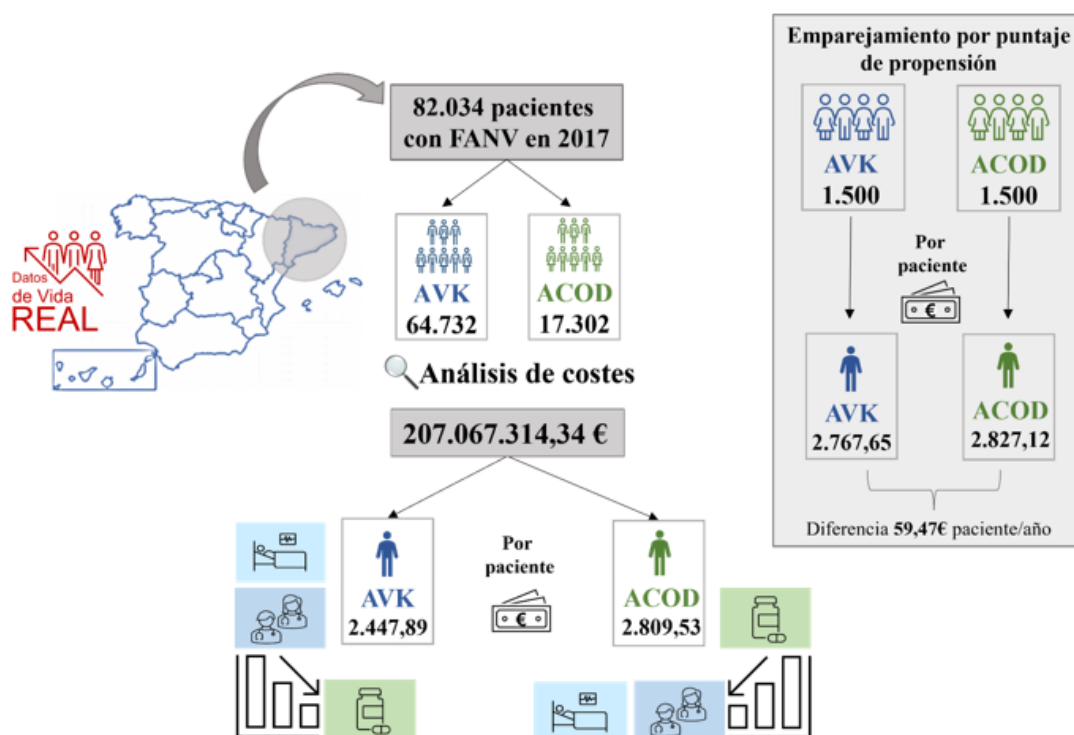
La base de datos fue obtenida a través de una beca SIDIAP (Convocatoria Competitiva 2017, expediente SIDIAP 17/02, fecha de resolución 27/04/18). El proyecto se desarrolló en el marco de Doctorados Industriales 2018 a través de la *Agència de Gestió d'Ajuts Universitaris i de Recerca* de la *Generalitat de Catalunya*, con el número de expediente 2018-DI-044 y recibió una beca económica *Fundació Dr. Ferran* (convocatoria 2018) otorgada el 17/05/2018. Las mencionadas instituciones no han tenido participación en ninguna de las fases del estudio.

RESULTADOS

RESULTADOS

En el año 2017 en Cataluña había 82.034 pacientes con FANV en tratamiento anticoagulante oral en Atención Primaria del *Institut Català de la Salut*. De ellos, 64.732 pacientes (79%) estaban en tratamiento con AVK y 17.302 (21%) en tratamiento con ACOD (figura 9).

Figura 9: Figura central con resultados principales.



AVK: antagonista de la vitamina K; **ACOD:** anticoagulante oral de acción directa; **FANV:** fibrilación auricular no valvular.

Los resultados respecto a las características basales de la población, así como de la muestra emparejada se presentan en la **tabla 1**.

En cuanto a los datos poblacionales, no observamos diferencias significativas entre AVK y ACOD según el género (49,6% eran mujeres y 50,3% eran hombres, en ambos grupos).

La media de edad de los pacientes tratados con AVK era ligeramente superior a la de los tratados con ACOD (79 años AVK vs 78 años ACOD, $p < 0,001$), evidenciándose un porcentaje mayor de pacientes mayores de 80 años en tratamiento con AVK respecto a ACOD (58,26% AVK vs 51,34% ACOD, $p < 0,001$) y un porcentaje menor de pacientes menores de 60 años en tratamiento con AVK respecto a ACOD (2,76% AVK vs 5,81% ACOD, $p < 0,001$).

También observamos un mayor tiempo de enfermedad de FANV en pacientes en tratamiento con AVK respecto a ACOD, con una mediana de 5 y 3 respectivamente, representado con un rango intercuartílico de 7 para AVK vs 5 para ACOD.

Se observó una mayor prevalencia de antecedentes cardiovasculares, tales como enfermedad arterial periférica (6,81% AVK vs 7,21% ACOD, $p = 0,070$), cardiopatía isquémica (19,07% AVK vs 20,62% ACOD, $p < 0,001$) y ateromatosis aórtica (0,90% AVK vs 1,09% ACOD, $p = 0,017$) en pacientes tratados con ACOD.

Así mismo se observó una mayor prevalencia de enfermedad cerebrovascular en pacientes tratados con ACOD, tanto de ictus isquémico (16,73% AVK vs 24,26% ACOD, $p < 0,001$), como de accidente cerebrovascular indeterminado (1,58% AVK vs 2,13% ACOD, $p < 0,001$) y de hemorragia intracraneal (0,88% AVK vs 2,28% ACOD, $p < 0,001$). De la misma manera se observa mayor prevalencia de hemorragia digestiva en pacientes tratados con ACOD (7,27% AVK vs 8,14% ACOD, $p < 0,001$).

Los pacientes tratados con AVK mostraban mayor prevalencia de diabetes mellitus (32,44% AVK vs 31,64%, $p = 0,045$), hipertensión arterial (79,23% AVK vs 76,48% ACOD, $p < 0,001$),

insuficiencia cardiaca (15,07% AVK vs 13,24% ACOD, $p < 0,001$) e insuficiencia renal (27,62% AVK vs 23,28% ACOD, $p < 0,001$). Así como también de otras hemorragias (21,49% AVK vs 19,67% ACOD, $p < 0,001$).

La mayoría de los pacientes presentaban elevada puntuación según la escala de CHA₂DS₂-VASC la cual fue similar entre ambos grupos sin observar diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,001$), siendo CHA₂DS₂-VASC de 0 en 1,28% AVK vs 2,81% ACOD, CHA₂DS₂-VASC de 1 en 5,47% AVK vs 8,69% ACOD, CHA₂DS₂-VASC de 2 en 17,03% AVK vs 17,60% ACOD, CHA₂DS₂-VASC de 3 en 33,79% AVK vs 28,52% ACOD, CHA₂DS₂-VASC ≥ 4 en 42,43% AVK vs 42,38% ACOD.

La población emparejada (constituida por 1.500 pacientes para cada grupo de tratamiento) no mostró diferencias significativas en cuanto a género.

La mediana de edad fue igual en ambos grupos (78 años, $p = 0,780$) así como los años de evolución de la enfermedad (FANV) que tuvo una mediana de 3 con rango intercuartílico de 5.

Respecto a los antecedentes cardiovasculares en la muestra emparejada, los AVK presentaron, aunque de forma discreta, mayor prevalencia de enfermedad arterial periférica (8,13% AVK vs 6,53% ACOD, $p = 0,093$), hemorragia intracraneal (2,80% AVK vs 2,60% ACOD, $p = 0,73$), diabetes mellitus (32,87% AVK vs 31,47% ACOD, $p = 0,412$), hipertensión arterial (78,40% AVK vs 76,40% ACOD, $p = 0,190$) y otras hemorragias (21,80% AVK vs 19,93% ACOD, $p = 0,208$).

Por otro lado, los ACOD presentaron una mayor prevalencia, aunque discreta de cardiopatía isquémica (18,67% AVK vs 20,33% ACOD, $p = 0,249$), ateromatosis aórtica (0,73% AVK vs 1,20% ACOD, $p = 0,191$), ictus isquémico (22,87% AVK vs 23,07% ACOD, $p = 0,896$), accidente cerebrovascular indeterminado (1,87% AVK vs 2,07% ACOD, $p = 0,693$), insuficiencia cardíaca (13,47% AVK vs 13,87% ACOD, $p = 0,750$), insuficiencia renal (23,40% AVK vs 23,47% ACOD, $p = 0,966$) y hemorragia digestiva (7,80% AVK vs 8,93% ACOD, $p = 0,262$). Todas estas diferencias en la muestra emparejada no fueron estadísticamente significativas y como se observa en la

tabla de resultados, la muestra ha sido emparejada por las variables basales tanto sociodemográficas como de antecedentes personales de interés y la diferencia estandarizada de las proporciones fue en casi todos los casos menor a 0,003.

En la **tabla 2** se muestran los resultados de costes de tratamiento, seguimiento, y hospitalizaciones poblacionales distribuidos en dos los grupos, AVK y ACOD y en un sub-grupo de pacientes que cambiaron de tratamiento anticoagulante oral durante el año 2017 (de AVK a ACOD y de ACOD a AVK).

El gasto sanitario de los pacientes con FANV en tratamiento con AVK y ACOD (incluyendo hospitalizaciones, tratamiento y seguimiento) fue de 207.067.314,34€ en un año, 158.456.866,17€ (2.447,89€ por paciente) para los que recibían tratamiento con AVK y 48.610.448,17€ (2.809,52€ por paciente) para los que estaban tratados con ACOD.

Del total, la mayor parte del coste lo representaban las hospitalizaciones con un total de 98.112.374,77€ en el año 2017 (77.223.296,70€ (1.192,96€ por paciente) para AVK y 20.889.078,07€ (1.207,32€ por paciente) para ACOD), seguido del coste de seguimiento que ascendió a 93.069.877,87€ en el año 2017 (80.043.314,63€ (1.236,53€ por paciente) para AVK y 13.026.563,24€ (752,89€ por paciente) para ACOD) y por último el coste de farmacia en anticoagulantes orales que fue de 15.885.061,70€ (1.190.254,84€ (18,38€ por paciente) para AVK y 14.694.806,86€ (849,31€ por paciente) para ACOD).

Del seguimiento, la gran parte del gasto está representado por las visitas de atención primaria tanto de medicina (33.772.430€ (521,72€ por paciente) para AVK vs 7.248.882,99€ (418,96€ por paciente) para ACOD) como de enfermería (38.890.196,16€ (600,78€ por paciente) para AVK vs 3.750.980,22€ (216,79€ por paciente) para ACOD).

Hubo una mayor proporción de pacientes que cambiaron de grupo de AVK a ACOD que de ACOD a AVK, 3.899 vs 157 respectivamente. En los pacientes que cambiaron de grupo, el coste total por paciente se duplicó respecto a los que no lo hicieron; para los pacientes que

cambiaron de AVK a ACOD 16.124.674,8€ (4.135,592€ por paciente) y 637.638,42€ de ACOD a AVK (4.061,391€ por paciente), siendo mayor en los que cambiaron de AVK a ACOD, con una diferencia de 74,02€ por paciente. Esta amplia diferencia resultó ser a expensas del coste de hospitalizaciones donde se duplica el coste por paciente respecto a los que no cambiaron de tratamiento (8.863.303,88€ (2.273,23€ por paciente) para AVK y 388.399,20€ (2.473,88€ por paciente) para ACOD), consecutivamente el coste de seguimiento (5.333.935,71€ (1.368,02€ por paciente) para AVK y 200.638,59€ (1.277,95€ por paciente) para ACOD) y en último lugar el coste en farmacia de los fármacos anticoagulantes (1.927.435,21€ (494,34€ por paciente) para AVK y 48.600,63€ (309,55€ por paciente) para ACOD),.

Tabla 1: Características clínicas basales poblacionales.

	Población (82.034)			Emparejamiento (3.000)			Diferencia estandarizada**
	AVK n=64.732 (%)	ACOD n=17.302 (%)	p*	AVK n=1.500 (%)	ACOD n=1.500 (%)	p*	
Pacientes							
Mujeres	32.129 (49,63)	8.589 (49,64)	0,985	738 (49,20)	741 (49,40)	0,913	-0,003
Hombres	32.603 (50,37)	8.713 (50,36)	0,985	762 (50,80)	759 (50,60)	0,913	0,003
Grupo etario							
< 60 años	1.789 (2,76)	1.006 (5,81)	< 0,001	74 (4,93)	83 (5,53)	0,461	-0,008
60-69 años	6.241 (9,64)	2.230 (12,89)	< 0,001	187 (12,47)	191 (12,73)	0,826	-0,004
70-79 años	18.988 (29,33)	5.184 (29,96)	0,107	441 (29,40)	432 (28,80)	0,718	0,008
≥ 80 años	37.714 (58,26)	8.882 (51,34)	< 0,001	798 (53,20)	794 (52,93)	0,884	0,003
Edad en años (mediana (RIQ))	79 (12,00)	78 (13,00)	< 0,001	78 (14,00)	78 (14,00)	0,780	0,022
Años con Fibrilación Auricular (mediana (RIQ))	5 (7,00)	3 (5,00)	< 0,001	3 (5,00)	3 (5,00)	0,767	-0,047
Antecedentes cardiovasculares							
Enfermedad arterial periférica	4.411 (6,81)	1.247 (7,21)	0,070	122 (8,13)	98 (6,53)	0,093	0,022
Cardiopatía Isquémica	12.347 (19,07)	3.568 (20,62)	< 0,001	280 (18,67)	305 (20,33)	0,249	-0,022
Ateromatosis aórtica	580 (0,90)	189 (1,09)	0,017	11 (0,73)	18 (1,20)	0,191	-0,007
Antecedentes cerebrovasculares							
Ictus Isquémico	10.832 (16,73)	4.198 (24,26)	< 0,001	343 (22,87)	346 (23,07)	0,896	-0,003
Accidente cerebrovascular indeterminado	1.023 (1,58)	369 (2,13)	< 0,001	28 (1,87)	31 (2,07)	0,693	-0,003
Hemorragia intracraneal	575 (0,89)	396 (2,29)	< 0,001	42 (2,80)	39 (2,60)	0,735	0,003
Otros antecedentes							
Diabetes mellitus	20.999 (32,44)	5.474 (31,64)	0,045	493 (32,87)	472 (31,47)	0,412	0,018
Hipertensión arterial	51.287 (79,23)	13.234 (76,49)	< 0,001	1.176 (78,40)	1.146 (76,40)	0,190	0,026
Insuficiencia cardíaca	9.758 (15,07)	2.291 (13,24)	< 0,001	202 (13,47)	208 (13,87)	0,750	-0,005
Insuficiencia Renal	17.883 (27,63)	4.029 (23,29)	< 0,001	351 (23,40)	352 (23,47)	0,966	-0,001
Antecedentes hemorrágicos							
Hemorragia digestiva	4.706 (7,27)	1.409 (8,14)	< 0,001	117 (7,80)	134 (8,93)	0,262	-0,015
Otras hemorragias	13.914 (21,49)	3.403 (19,67)	< 0,001	327 (21,80)	299 (19,93)	0,208	0,024
CHA₂DS₂-VASC							
0	827 (1,28)	486 (2,81)	< 0,001	34 (2,27)	37 (2,47)	0,719	-0,003
1	3.539 (5,47)	1.503 (8,69)	< 0,001	123 (8,20)	128 (8,53)	0,742	-0,005
2	11.026 (17,03)	3.046 (17,60)	< 0,001	243 (16,20)	264 (17,60)	0,306	-0,019
3	21.872 (33,79)	4.934 (28,52)	< 0,001	440 (29,33)	436 (29,07)	0,872	0,003
>=4	27.468 (42,43)	7.333 (42,38)	< 0,001	660 (44,00)	635 (42,33)	0,357	0,021

AVK (antagonista de la vitamina K), **ACOD** (anticoagulante oral de acción directa), **RIQ** (rango intercuartílico), **CHA₂DS₂-VASC** (Escala de Riesgo Tromboembólico).

*p=Diferencia de proporciones Z-test para categóricas, U Mann Whitney para continuas **Diferencia entre los grupos de medias y proporciones estandarizadas.

Tabla 2: Resultados de costes de seguimiento, tratamiento y hospitalizaciones en base poblacional de los grupos AVK y ACOD y de los que cambiaron de anticoagulante durante el seguimiento.

	AVK	ACOD	TOTAL	Cambio AVK - ACOD	Cambio ACOD - AVK
FANV en tratamiento anticoagulante	64.732	17.302	82.034	3.899	157
Seguimientos y Hospitalizaciones	Total (por paciente)	Total (por paciente)	TOTAL	Total (por paciente)	Total (por paciente)
Visitas en Atención Primaria (médicas)	728.325 (11,251)	156.327 (9,035)	884.652	53.941 (13,835)	1.975 (12,58)
Visitas en Atención Primaria (enfermería)	1.198.096 (18,509)	115.557 (6,679)	1.313.653	66.817 (17,137)	2.352 (14,981)
Visitas médicas en Hospital	18.553 (0,287)	5.637 (0,326)	24.190	1.949 (0,5)	85 (0,541)
Tiras reactivas para control del INR	879.913 (13,593)	0 (0)	879.913	34.057 (8,735)	1.735 (11,051)
Ingresos Hospitalarios	32.435 (0,501)	8.463 (0,489)	40.898	3.528 (0,905)	148 (0,943)
COSTES (expresados en euros 2017)	Total (por paciente)	Total (por paciente)	TOTAL	Total (por paciente)	Total (por paciente)
Costes de Ingreso Hospitalario	77.223.296,7 (1192,969)	20.889.078,07 (1207,322)	98.112.375	8.863.303,88 (2273,225)	388.399,2 (2473,88)
Coste Total de Hospitalizaciones	77.223.296,7 (1192,969)	20.889.078,07 (1207,322)	98.112.375	8.863.303,88 (2273,225)	388.399,2 (2473,88)
PVL AVK	1.190.254,84 (18,387)		1.190.255	36.237,47 (9,294)	2.260,05 (14,395)
PVL ACOD		14.694.806,86 (849,313)	14.694.807	1.891.197,74 (485,047)	46.340,58 (295,163)
Coste Total de Farmacia	1.190.254,84 (18,387)	14.694.806,86 (849,313)	15.885.062	1.927.435,21 (494,341)	48.600,63 (309,558)
Visitas en Atención Primaria (médicas)	33.772.430,25 (521,727)	7.248.882,99 (418,962)	41.021.313	2.501.244,17 (641,509)	91.580,75 (583,317)
Visitas en Atención Primaria (enfermería)	38.890.196,16 (600,788)	3.750.980,22 (216,795)	42.641.176	2.168.879,82 (556,266)	76.345,92 (486,28)
Visitas médicas en Hospital	2.595.379,17 (40,094)	788.559,93 (45,576)	3.383.939	272.645,61 (69,927)	11.890,65 (75,737)
Tiras reactivas para control del INR	369.563,46 (5,709)		369.563	14.303,94 (3,669)	728,7 (4,641)
Analíticas	3.220.836,1 (49,756)	909.689,27 (52,577)	4.130.525	274.043,67 (70,286)	16.431,1 (104,657)
Otras pruebas complementarias	1.194.909,49 (18,459)	328.450,83 (18,983)	1.523.360	102.818,5 (26,37)	36.61,47 (23,321)
Coste Total de Seguimiento	80.043.314,63 (1.236,534)	13.026.563,24 (752,893)	93.069.878	5.333.935,71 (1.368,027)	200.638,59 (1.277,953)
TOTAL	158.456.866,17 (2.447,891)	48.610.448,17 (2.809,528)	207.067.314	16.124.674,8 (4.135,592)	637.638,42 (4.061,391)

FANV (fibrilación auricular no valvular), **AVK** (antagonista de la vitamina K), **ACOD** (anticoagulante oral de acción directa), **INR** (relación normalizada internacional), **PVL** (precio de venta del laboratorio).

Se analizaron los resultados costes de tratamiento, seguimiento y hospitalizaciones en la muestra emparejada (**tabla 3**) observando mayor coste de AVK vs ACOD en hospitalizaciones de 2.532.475,44€ en AVK (1.688,32€ por paciente) vs 1.860.952,56€ en ACOD (1.240,64€ por paciente) con $p < 0,001$, diferencia de 447,68€ por paciente/año y en seguimiento 1.600.210,68€ en AVK (1.066,81€ por paciente) vs 1.114.040,05€ en ACOD (742,69€ por paciente) con $p < 0,001$ y una diferencia de 324,12€ por paciente/año. Y finalmente un menor coste en farmacia de AVK vs ACOD 18.786,73€ en AVK (12,52€ por paciente) vs 1.265.694,33€ en ACOD (843,80€ por paciente) con $p < 0,001$ y 831,28€ de diferencia por paciente/año.

Respecto al seguimiento, como se ha mencionado, se observa un mayor coste en AVK, a expensas de visitas médicas (481,10€ AVK por paciente vs 414,33€ ACOD por paciente ($p < 0,001$)) y de enfermería en atención primaria (485,62€ AVK por paciente vs 208,26€ ACOD por paciente ($p < 0,001$)) y tiras reactivas para control de INR (3,98€ AVK por paciente).

En total, desde la perspectiva del sistema sanitario y después del emparejamiento, el coste por paciente/año es de 2.767,65€ con AVK vs 2.827,12€ con ACOD ($p < 0,001$), mostrando una diferencia de 59,47€ por paciente/año.

Por último, los resultados del análisis de sensibilidad (**tabla 4**) para el año 2023 estiman que el coste total sanitario directo generado por los pacientes con FANV tratados con anticoagulantes orales oscilará entre 243.484.003,26€ y 262.528.791,64€, con tasas de descuento de 1% y 8,9% respectivamente. Y dicho coste por paciente fluctuará entre 2.878,40€ y 3.103,54€ para AVK y 3.303,64€ y 3.562,04€ para ACOD, con las mismas tasas de descuento. Proyectamos que los precios de fármacos se mantendrán relativamente estables, así que la diferencia de precios observada en el análisis de sensibilidad es a expensas de un aumento de costes en seguimiento y hospitalizaciones como se observa en la tabla 4.

Tabla 3: Resultados de costes de tratamiento, seguimiento y hospitalizaciones en la muestra emparejada.

	AVK	ACOD			TOTAL
FANV en tratamiento anticoagulante	1500	1500			3000
Seguimiento y hospitalizaciones	n (por paciente)	n (por paciente)	Razón de tasas (IC95%)	P*	
Visitas en Atención Primaria (médicas)	15.563 (10,38)	13.403 (8,94)	1,16 (1,13 - 1,18)	<0,001	28.966
Visitas en Atención Primaria (enfermería)	22.441 (14,96)	9.624 (6,42)	2,33 (2,27 - 2,38)	<0,001	32.065
Visitas médicas en Hospital	373 (0,25)	516 (0,34)	0,72 (0,63 - 0,83)	<0,001	889
Tiras reactivas para control del INR	14.200 (9,47)	(0,00)	0	0	14.200
Ingresos Hospitalarios	1.087 (0,72)	757 (0,50)	1,44 (1,31 - 1,58)	<0,001	1.844
COSTES (expresados en euros 2017)	Total (por paciente)	Total (por paciente)			
Costes de Ingreso Hospitalario	2.532.475,44 (1.688,32)	1.860.952,56 (1.240,64)	0,33(0,32 - 0,33)	<0,001	4.393.428
Coste Total de Hospitalizaciones	2.532.475,44 (1.688,32)	1.860.952,56 (1.240,64)	0,33(0,32 - 0,33)	<0,001	4.393.428
PVL del anticoagulante oral	18.786,73 (12,52)	1.265.694,33 (843,80)	0,01 (0,01 - 0,02)	<0,001	1.284.481,06
Coste Total de Farmacia	18.786,73 (12,52)	1.265.694,33 (843,80)	0,01 (0,01 - 0,02)	<0,001	1.284.481,06
Visitas en Atención Primaria (médicas)	721.656,31 (481,10)	621.497,11 (414,33)	1,16 (1,15 - 1,16)	<0,001	1.343.153,42
Visitas en Atención Primaria (enfermería)	728.434,86 (485,62)	312.395,04 (208,26)	2,33 (2,32 - 2,34)	<0,001	1.040.829,9
Visitas médicas en Hospital	52.178,97 (34,79)	72.183,24 (48,12)	0,72 (0,71 - 0,73)	<0,001	124.362,21
Tiras reactivas para control del INR	5.964 (3,98)	0 (0)	0 (0)	0	5.964
Analíticas	70.093,72 (46,73)	81.646,81 (54,43)	0,86 (0,85 - 0,87)	<0,001	151.740,53
Otras pruebas complementarias	21.882,82 (14,59)	26.317,85 (17,55)	0,83 (0,82 - 0,85)	<0,001	48.200,67
Coste Total de Seguimiento	1.600.210,68 (1.066,81)	1.114.040,05 (742,69)	1,43 (1,43 - 1,44)	<0,001	2.714.250,73
TOTAL	4.151.472,85 (2.767,65)	4.240.686,94 (2.827,12)	0,97 (0,97 - 0,98)	<0,001	8.392.159,79

FANV (fibrilación auricular no valvular), **AVK** (antagonista de la vitamina K), **ACOD** (anticoagulante oral de acción directa), **INR** (relación normalizada internacional), **PVL** (precio de venta del laboratorio).

Tabla 4: Análisis de sensibilidad de costes para el año 2023.

	2023 (Tasa de Descuento 1%)			2023 (Tasa de Descuento 5,6%)			2023 (Tasa de Descuento 8,9%)		
	AVK	ACOD	TOTAL	AVK	ACOD	TOTAL	AVK	ACOD	TOTAL
COSTES	Total (por paciente)	Total (por paciente)		Total (por paciente)	Total (por paciente)		Total (por paciente)	Total (por paciente)	
Población	64.732	17.302		64.732	17.302		64.732	17.302	
Costes de Ingreso Hospitalario	90.804.468,52 (1.402,78)	24.562.816,05 (1.419,65)	115.367.284,57	94.940.117,58 (1.466,66)	25.681.518,57 (1.484,31)	120.621.636,1	97.906.996,25 (1.512,5)	26.484.066,02 (1.530,69)	124.391.062,27
Coste Total de Hospitalizaciones	90.804.468,52 (1402,78)	24.562.816,05 (1419,65)	115.367.284,57	94.940.117,58 (1.466,66)	25.681.518,57 (1.484,31)	120.621.636,1	97.906.996,25 (1.512,5)	26.484.066,02 (1.530,69)	124.391.062,27
PVL AVK	1.190.254,84 (18,39)		1.190.254,84	1.256.909,11 (19,42)		1.256.909,11	1.296.187,52 (20,02)		1.296.187,52
PVL ACOD		14.694.806,86 (849,31)	14.694.806,86		15.517.716,04 (896,87)	15.517.716,04		16.002.644,67 (924,9)	16.002.644,67
Coste Total de Farmacia	1.190.254,84 (18,39)	14.694.806,86 (849,31)	15.885.061,70	1.256.909,11 (19,42)	15.517.716,04 (896,87)	16.774.625,16	1.296.187,52 (20,02)	16.002.644,67 (924,9)	17.298.832,19
Visitas en Atención Primaria (médicas)	39.711.948,47 (613,48)	8.523.735,65 (492,64)	48.235.684,12	41.520.611,47 (641,42)	8.911.945,39 (515,08)	50.432.556,87	42.818.130,58 (661,47)	9.190.443,69 (531,18)	52.008.574,27
Visitas en Atención Primaria (enfermería)	45.729.769,95 (706,45)	4.410.660,77 (254,92)	50.140.430,72	47.812.511,95 (738,62)	4.611.542,35 (266,53)	52.424.054,3	49.306.652,95 (761,7)	4.755.653,05 (274,86)	54.062.305,99
Visitas médicas en Hospital	3.051.825,5 (47,15)	927.243,05 (53,59)	3.979.068,55	3.190.819,53 (49,29)	969.473,92 (56,03)	4.160.293,45	3.290.532,64 (50,83)	999.769,98 (57,78)	4.290.302,63
Tiras reactivas para control del INR	434.558,16 (6,71)		434.558,16	454.349,92 (7,02)		454.349,92	468.548,35 (7,24)		468.548,35
Analíticas	3.787.280,82 (58,51)	1.069.675,27 (61,82)	4.856.956,09	3.959.770,83 (61,17)	1.118.393,15 (64,64)	5.078.163,98	4.083.513,67 (63,08)	1.153.342,94 (66,66)	5.236.856,61
Otras pruebas complementarias	1.405.056,84 (21,71)	386.215,1 (22,32)	1.791.271,94	1.469.049,53 (22,69)	403.805,09 (23,34)	1.872.854,61	1.514.957,32 (23,4)	416.424 (24,07)	1.931.381,33
Coste Total de Seguimiento	94.120.439,74 (1.454)	15.317.529,84 (885,3)	109.437.969,58	98.407.113,23 (1.520,22)	16.015.159,91 (925,62)	114.422.273,1	101.482.335,52 (1.567,73)	16.515.633,66 (954,55)	117.997.969,18
TOTAL	186.324.491,83 (2.878,4)	57.159.511,43 (3.303,64)	243.484.003,26	194.810.557,8 (3.009,49)	59.762.815,91 (3.454,1)	254.573.373,7	200.898.387,73 (3.103,54)	61.630.403,91 (3.562,04)	262.528.791,64

AVK (antagonista de la vitamina K), **ACOD** (anticoagulante oral de acción directa), **INR** (relación normalizada internacional), **PVL** (precio de venta del laboratorio).

DISCUSIÓN

DISCUSIÓN

Según nuestros resultados, basados en datos de la vida real a nivel poblacional en Cataluña, los costes sanitarios directos relacionados con la utilización de AVK y ACOD en la profilaxis cardioembólica de la FANV son muy similares. Los ACOD tienen menor coste en seguimiento y hospitalizaciones, pero mayor coste farmacéutico. Los pacientes con mayor coste fueron los que cambiaron de anticoagulante, siendo superior los que cambiaron de AVK a ACOD a expensas de los costes por hospitalización.

A pesar de que en varios países de Europa y Estados Unidos se ha evidenciado un aumento en la prescripción de ACOD respecto a AVK desde 2010-2017⁸³, según nuestros resultados, en España para el año 2017, la prescripción de AVK era más de 3 veces la de ACOD, influido posiblemente por las recomendaciones del Ministerio de Sanidad⁶².

Conforme a nuestros resultados, los pacientes con FANV en tratamiento anticoagulante fueron en su mayoría, mayores de 70 años, dado que en CHA₂DS₂-VASC el factor edad es el que tiene mayor peso y son los pacientes mayores los que se benefician en mayor medida de la anticoagulación para prevenir eventos tromboembólicos. Esta tendencia en cuanto a la edad fue similar en ambos grupos de tratamiento anticoagulante oral (AVK y ACOD), sin embargo, a nivel poblacional en nuestros resultados destaca una diferencia en los extremos de la vida, observándose un mayor porcentaje de pacientes menores de 60 años en los pacientes tratados con ACOD, así como un menor porcentaje de pacientes mayores de 80 años también en los pacientes tratados con ACOD, respecto a AVK, es decir que los pacientes en tratamiento con ACOD aunque discretamente, presentaban menor edad y esta diferencia fue estadísticamente significativa.

Así como la diferencia respecto a la edad, se observaron diferencias en cuanto a los antecedentes patológicos personales (enfermedad cardiovascular, cerebrovascular, entre

otras), por tanto, se decidió realizar un subanálisis (tabla 1 y tabla 3) en una muestra de pacientes, donde se seleccionaron 1.500 pacientes al azar en tratamiento con ACOD y a través del método de puntuación de propensión se eligió una pareja 1:1 con las mismas características en tratamiento con AVK. De este modo, presentamos una muestra emparejada representada por dos grupos de pacientes (1.500 para cada uno) con características basales similares excepto en el tratamiento anticoagulante oral que tomaban, para poder determinar las diferencias reales entre ambos grupos de tratamiento. Esta es una de las principales fortalezas de nuestro estudio, porque mostramos resultados de la vida real a nivel poblacional, así como también los resultados de un subanálisis en una muestra emparejada permitiendo disminuir las diferencias basales de ambos grupos de tratamiento, presentando dos muestras sin diferencias en el momento basal, lo que permite atribuir las diferencias detectadas al grupo de tratamiento.

Una fortaleza adicional del estudio, es la realización de otro subanálisis en esta población, concretamente en los pacientes que cambiaron de tratamiento anticoagulante, lo cual es muy habitual en el mundo real, sin embargo es difícil realizar comparaciones entre estudios porque por un lado, la definición de “cambio de tratamiento” varía en los diferentes estudios^{84,85}, por otro lado, muchos autores utilizan el término de “no persistencia” en el tratamiento lo cual engloba el “cambio de tratamiento” y la “interrupción o suspensión de un tratamiento” y además, muchas veces el seguimiento de los pacientes finaliza cuando se detecta la prescripción de un anticoagulante diferente⁸⁵. A pesar de esto y de que existe amplia literatura respecto a los cambios de anticoagulantes de AVK a ACOD y viceversa, son muy escasos los datos en cuanto a costes en vida real en esta situación particular⁸⁶. Además, desde el punto de vista del análisis de costes, han sido precisamente estos pacientes los que han presentado un coste total mayor desde la perspectiva del mundo sanitario, el cual ha dependido fundamentalmente del coste en hospitalizaciones, pero no hemos podido determinar dado el diseño del estudio, si el cambio de tratamiento ha podido generar un mayor riesgo de eventos cardioembólicos (y de hospitalizaciones) o si el hecho de presentar un evento cardioembólico (u hospitalización) ha

sido el determinante de la necesidad del cambio de tratamiento. Se sabe que el período, cercano al cambio de anticoagulante aumenta la probabilidad de eventos tromboembólicos y hemorrágicos. Así mismo al observar que el gasto fue mayor en los que cambiaron de AVK a ACOD es probable que la causa del cambio fuera un evento de tipo cardioembólico que tienen la recomendación actual de cambiar a ACOD según las recomendaciones en España⁶². El diseño del estudio no permitió saber si el cambio del anticoagulante fue causa o consecuencia del ingreso. Así pues, se necesitan más estudios que profundicen este aspecto.

Por esto mismo, los decisores de salud involucrados en las políticas de cobertura y pago están desarrollando cada vez más políticas que buscan información basada en datos del mundo real, los cuales son esenciales para decisiones sólidas desde el punto de vista económico⁸⁷. Existen pocos estudios con datos en vida real que incluyan todos los anticoagulantes disponibles desde un punto de vista independiente, por lo que este estudio podría tener relevancia en las recomendaciones sobre los anticoagulantes orales en España, teniendo en cuenta además la posible comercialización de genéricos en los próximos años, acompañado de una reducción de precio de estos medicamentos, lo que podría reducir o revertir esta diferencia de costes.

Otro aspecto que considerar en la evaluación económica y que podría también reducir esta diferencia observada, es la valoración de la perspectiva social. A pesar de que es conocido que el accidente cerebrovascular representa una importante carga económica para los sistemas de salud y la sociedad, son pocos los estudios que han incluido la perspectiva social^{68,88,89}. Se estima que un 86% del coste de la enfermedad cerebrovascular es determinada por los costes directos y un 14% por los costes indirectos⁹⁰. Un estudio realizado en España determinó que el coste de los pacientes ingresados en unidades de ictus es de 27.711 € por paciente/año, más de dos tercios de este coste, fueron costos sociales, principalmente cuidados informales⁹¹ y es que aproximadamente un 80% de los pacientes que han sufrido un ictus a los 3 y 12 meses del evento cerebrovascular, presentaban un cuidador informal, al cual a su vez le producía una elevada

carga de agotamiento⁹². Aunque se ha detectado que independientemente de haber padecido ictus, el coste del manejo y seguimiento de los pacientes con diagnósticos de FA es superior a los pacientes de la misma edad sin dicho diagnóstico⁹³.

En el año 2017 el presupuesto de salud de la Generalitat de Catalunya fue de 9.990.587.243€, de los cuales 207.067.314,24 se invirtieron en seguimiento, hospitalización y tratamiento de los pacientes con FANV anticoagulados, suponiendo cerca del 2% del presupuesto global de salud⁹⁴. Pocos estudios han comparado costes poblacionales de ACOD versus AVK en la FANV⁹⁵⁻⁹⁷. Un estudio realizado en Dinamarca estimó de forma indirecta los costes de los ACODs vs warfarina y concluyó que cuando se consideraba el impacto económico de los accidentes vasculares cerebrales, los ACOD supondrían un coste sanitario ligeramente inferior a warfarina⁹⁵. En otro estudio realizado en Estados Unidos utilizando una base de datos sanitarios, se comparó el gasto sanitario de rivaroxabán frente a warfarina, resultando ser \$300/año inferior para rivaroxabán⁹⁸.

Otro estudio con datos de la vida real, realizado en Treviso (Italia) incluyó 2.171 pacientes con FA y concluyó que los ACOD (sin incluir edoxabán por la fecha de estudio) se relacionaban con una reducción de eventos cardiovasculares comparado con AVK en pacientes con alto riesgo tromboembólico, aunque con mayor coste directo por paciente/año (alrededor de 320€) para ACOD, debido principalmente al coste del medicamento; sin embargo, los dos grupos de tratamiento no estaban ajustados por sus características basales y los gastos imputados a las hospitalizaciones eran más bajos que en nuestro estudio, los cuales eran de 242€ para AVK y 231€ para ACOD en dicho estudio, que contrarresta con nuestros gastos de hospitalizaciones tanto en nuestra población (1.192,96€ AVK vs 1.207,32€ ACOD) como en la muestra emparejada (1.688,32€ AVK vs 1.240,64€ ACOD)⁹⁹. De hecho, una de las limitaciones de la comparación de estudios de costes realizados en diferentes países es el diferente coste asignado a los diferentes elementos analizados, como el coste del fármaco y de

hospitalizaciones. Un estudio realizado en España que analizó el teórico impacto presupuestario de la sustitución de acenocumarol por dabigatrán basándose en los resultados del estudio RE-LY estimó que la hipótesis de cambiar el tratamiento de manera generalizada supondría un elevado impacto económico (1.037 euros por paciente que cambiara de acenocumarol a dabigatrán 150mg)¹⁰⁰. Aunque otro estudio de cohortes realizado en España al inicio de la comercialización de los ACOD comparó los costes sanitarios en 801 pacientes con FANV que iniciaban con dabigatrán frente a los que iniciaban con AVK, sin evidenciar diferencia significativa en costes totales desde la perspectiva de la sociedad, a diferencia del nuestro, el estudio ha incluido gastos de incapacidad temporal en el análisis, sin embargo, estos costes no han tenido un gran peso en el coste total (195€ por paciente/año AVK vs 230€ por paciente/año dabigatrán)⁷⁵.

Nuestro estudio tiene la fortaleza de ser un estudio independiente que incluye los cuatro ACOD comercializados en España y que analiza datos de vida real de una población muy extensa, lo que ha permitido realizar un subanálisis con una amplia muestra emparejada según sus características basales, para determinar la diferencia de coste atribuible al tipo de tratamiento.

Es conocida la amplia diferencia de precio entre los anticoagulantes orales en la FANV, siendo el precio de los ACOD unas 70 veces superior respecto a AVK, por ello, al iniciarse la comercialización de estos fármacos, varios países europeos como España, emitieron recomendaciones sobre su uso considerando el valor añadido, equidad y eficiencia⁶², dichas recomendaciones priorizaban la prescripción inicial de AVK y se reservaban los ACOD para situaciones clínicas específicas. Sin embargo, globalmente ha habido un aumento progresivo en la prescripción de ACOD^{67,73} a medida que se publican estudios sobre su utilidad y efectividad, aunado a las recomendaciones de las guías de la Sociedad Europea de Cardiología².

Dada la magnitud económica de la utilización de los anticoagulantes orales, evidenciada también en la progresión del gasto sanitario que hemos reflejado en la proyección realizada en

el análisis de sensibilidad y la prescripción ascendente de los ACOD, es importante disponer de evidencias sobre los costes que suponen la utilización de ACOD frente AVK. Nuestros datos ponen de manifiesto que el mayor coste farmacéutico de los ACOD prácticamente es compensado por un menor coste en hospitalizaciones y seguimiento.

Estos resultados concuerdan con los publicados en otros países europeos donde se evidencia una mayor prescripción de ACOD la cual no va ligada a un mayor coste, por presentar disminución de los accidentes cerebrovasculares e ingresos hospitalarios¹⁰¹.

Este estudio proporciona información que puede ayudar a los responsables de la toma de decisiones sanitarias y a los médicos a tomar decisiones informadas con respecto a la elección del tratamiento anticoagulante, que está claro debe ser basada no solo desde el punto de vista del análisis de costes sino tomando en consideración otros aspectos de efectividad, seguridad, utilidad y la percepción o preferencias del paciente.

LIMITACIONES

La principal limitación del presente análisis se refleja en las variaciones respecto al protocolo publicado en la Revista Medicine Baltimore⁷⁹. En primer lugar, no se recogieron las variables de baja laboral, sin embargo, consideramos que es una limitación menor dado que no influye en el objetivo principal de nuestro estudio, que pretendía una valoración desde la perspectiva del sistema sanitario. En segundo lugar, no fue recogida la variable de mortalidad, la cual también consideramos que no tiene un peso considerable desde la perspectiva de nuestro estudio puesto que difícilmente se pudiese cuantificar el coste asociado a la mortalidad desde la perspectiva del sistema sanitario¹⁰². Y por último, pero quizás el más importante, es la no detección del motivo del ingreso hospitalario para cuantificar los eventos tromboembólicos de interés (ictus isquémico, hemorragia intracraneal o accidente cerebrovascular indeterminado), en su lugar, se recogieron las variables de ingresos hospitalarios, sin llegar a

determinar los motivos de dichos ingresos, razón por la cual los costes fueron calculados por el método de complejidad de hospital tomando en consideración el número de ingresos hospitalarios por cualquier causa. Hemos asumido que esta decisión conlleva a incluir dentro de los costes por hospitalización otros motivos que no son de interés, sin embargo, suponemos que se presentarán de igual manera entre ambos grupos.

Tampoco analizamos el efecto de la mala dosificación de los ACOD ni del mal control de los niveles de la Relación Normalizada Internacional de los AVK, que se observa en una proporción no despreciable de pacientes.

Finalmente, con los datos disponibles no se han podido evaluar los costes sanitarios indirectos como pérdida de productividad o costes relacionados al cuidado informal de pacientes con secuelas posteriores a un ictus, los costes no sanitarios y el impacto en la calidad de vida. Y teniendo en cuenta el menor coste en hospitalizaciones de los ACOD, la consideración de todos estos costes podría beneficiar a los ACOD.

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

- Existe escasa diferencia de costes entre AVK y ACOD. Los AVK se relacionan con un mayor coste en seguimiento y hospitalizaciones, mientras que los ACOD con un mayor coste en farmacia.
- La proporción de pacientes con FANV con AVK, es superior a la de ACOD en el año 2017.
- El coste sanitario directo de la población con FANV anticoagulada en Cataluña es de más de 200 millones de euros al año, lo que supone un 2% del presupuesto global de salud.
- La población inicial presentó diferencias en las características entre los grupos de medicamentos y se realizó una técnica de emparejamiento según las características de los pacientes con ACOD, para conocer las diferencias atribuibles al medicamento.
- Al emparejar por características basales a los pacientes en tratamiento con anticoagulación oral, los costes son superiores para los ACOD en 59 euros (2%) por paciente/año.
- Los pacientes que cambiaron de tratamiento anticoagulante durante el año de estudio, presentaron costes totales más elevados a expensas del coste en hospitalizaciones, respecto a los que mantuvieron el mismo tratamiento anticoagulante.
- La magnitud de la diferencia de costes debe valorarse por gestores sanitarios para ponerlas en contexto del presupuesto sanitario global.
- La evolución de los costes se ha estimado en el análisis de sensibilidad, aunque cambios futuros en el coste del fármacos podría cambiar el escenario en los próximos años.

BIBLIOGRAFIA

BIBLIOGRAFIA

1. CIE-11 para estadísticas de mortalidad y morbilidad. Accessed May 15, 2023.
<https://icd.who.int/browse11/l-m/es#/http://id.who.int/icd/entity/171698302>
2. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. Guía ESC 2020 sobre el diagnóstico y tratamiento de la fibrilación auricular, desarrollada en colaboración de la European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Rev Española Cardiol.* 2021;74(5):437.e1-437.e116. doi:10.1016/J.RECESP.2020.10.022
3. Vera Carrasco O. Electrocardiografía básica en las Unidades de Cuidados Intensivos. *Rev Médica La Paz.* 2014;20(1):56-73. Accessed May 15, 2023.
http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726-89582014000100011&lng=es&nrm=iso&tlng=es
4. Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, et al. Heart Disease and Stroke Statistics—2019 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation.* 2019;139(10):e56-e528. doi:10.1161/CIR.0000000000000659
5. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial Fibrillation: A Major Contributor to Stroke in the Elderly: The Framingham Study. *Arch Intern Med.* 1987;147(9):1561-1564.
doi:10.1001/ARCHINTE.1987.00370090041008
6. Feinberg WM, Blackshear JL, Laupacis A, Kronmal R, Hart RG. Prevalence, Age Distribution, and Gender of Patients With Atrial Fibrillation: Analysis and Implications. *Arch Intern Med.* 1995;155(5):469-473. doi:10.1001/ARCHINTE.1995.00430050045005
7. Heeringa J, van der Kuip DA, Hofman A, et al. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *Eur Hear J - Cardiovasc Pharmacother.* 2006;27:949-953. doi:10.1093/eurheartj/ehi825

8. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: National implications for rhythm management and stroke prevention: The anticoagulation and risk factors in atrial fibrillation (ATRIA) study. *J Am Med Assoc.* 2001;285(18):2370-2375. doi:10.1001/jama.285.18.2370
9. Clua-Espuny JL, Lechuga-Duran I, Bosch-Princep R, et al. Prevalencia de la fibrilación auricular desconocida y la no tratada con anticoagulantes. Estudio AFABE. *Rev Española Cardiol.* 2013;66(7):545-552. doi:10.1016/J.RECESP.2013.03.006
10. González Valdivieso, María; Orozco Beltrán, Domingo; López Pineda, Adriana; Francisco Gil-Guillén, Vicente; Quesada JA et al. Early Detection of Atrial Fibrillation in Community Pharmacies - CRIFAFARMA Study. doi:10.1177/10742484221078973
11. Gómez-Doblas JJ, Muñiz J, Martín JJA, et al. Prevalencia de fibrilación auricular en España. Resultados del estudio OFRECE. *Rev Esp Cardiol.* 2014;67(4):259-269. doi:10.1016/j.recesp.2013.07.015
12. European Commission. EUROSTAT. *Report on the Impact of Demographic Change;* 2020. Accessed May 12, 2022. https://ec.europa.eu/info/files/report-impact-demographic-change-reader-friendly-version-0_en
13. Krijthe BP, Kunst A, Benjamin EJ, et al. Projections on the number of individuals with atrial fibrillation in the European Union, from 2000 to 2060. *Eur Heart J.* 2013;34:2746-2751. doi:10.1093/eurheartj/eh280
14. Boriani G, Savelieva I, Dan GA, et al. Chronic kidney disease in patients with cardiac rhythm disturbances or implantable electrical devices: clinical significance and implications for decision making-a position paper of the European Heart Rhythm Association endorsed by the Heart Rhythm Society and the Asia Pacific Heart Rhythm Society. *Europace.* 2015;17(8):1169. doi:10.1093/EUROPACE/EUV202

15. Cadby G, McArdle N, Briffa T, et al. Severity of OSA is an independent predictor of incident atrial fibrillation hospitalization in a large sleep-clinic cohort. *Chest*. 2015;148(4):945-952. doi:10.1378/chest.15-0229
16. Bizhanov KA, Abzaliyev KB, Baimbetov AK, Sarsenbayeva AB, Lyan E. Atrial fibrillation: Epidemiology, pathophysiology, and clinical complications (literature review). *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2023;34(1):153-165. doi:10.1111/JCE.15759
17. Kannel WB, Wolf PA, Benjamin EJ, Levy D. Prevalence, Incidence, Prognosis, and Predisposing Conditions for Atrial Fibrillation: Population-Based Estimates. *Am J Cardiol*. 1998;82(7 A):2N-9N. doi:10.1016/s0002-9149(98)00583-9
18. Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, D'agostino RB, Belanger AJ, Wolf PA. Independent Risk Factors for Atrial Fibrillation in a Population-Based Cohort: The Framingham Heart Study. *JAMA*. 1994;271(11):840-844. doi:10.1001/JAMA.1994.03510350050036
19. Kannel WB, Abbott RD, Savage DD, McNamara PM. Epidemiologic Features of Chronic Atrial Fibrillation. <http://dx.doi.org/101056/NEJM198204293061703>. 2010;306(17):1018-1022. doi:10.1056/NEJM198204293061703
20. Mohanty S, Mohanty P, Tamaki M, et al. Differential Association of Exercise Intensity With Risk of Atrial Fibrillation in Men and Women: Evidence from a Meta-Analysis. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2016;27(9):1021-1029. doi:10.1111/JCE.13023
21. Heeringa J, Kors JA, Hofman A, van Rooij FJA, Witteman JCM. Cigarette smoking and risk of atrial fibrillation: The Rotterdam Study. *Am Heart J*. 2008;156(6):1163-1169. doi:10.1016/J.AHJ.2008.08.003
22. Aronis KN, Wang N, Phillips CL, et al. Associations of obesity and body fat distribution with incident atrial fibrillation in the biracial health aging and body composition cohort of older adults. *Am Heart J*. 2015;170(3):498-505.e2. doi:10.1016/J.AHJ.2015.06.007

23. Bell, Alan; Andrade, Jason G; Macle, Laurent; Connelly, Kim A; LaBine L, Singer AG.
Approach to atrial fibrillation Essentials for primary care. *Can Fam Physician*.
2023;69:245-256.
24. Lip, GYH; Beevers G. ABC of Atrial Fibrillation: History, epidemiology, and importance of
Atrial Fibrillation. *Bmj*. 1995;311(7016):1361. doi:10.1136/bmj.311.7016.1361
25. Gleason KT, Nazarian S, Dennison Himmelfarb CR. Atrial Fibrillation Symptoms and Sex,
Race, and Psychological Distress: A Literature Review. *J Cardiovasc Nurs*.
2018;33(2):137. doi:10.1097/JCN.0000000000000421
26. Steg PG, Alam S, Chiang CE, et al. Symptoms, functional status and quality of life in
patients with controlled and uncontrolled atrial fibrillation: data from the RealiseAF
cross-sectional international registry. *Heart*. 2012;98(3):195-201.
doi:10.1136/HEARTJNL-2011-300550
27. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for
stroke: the Framingham Study. *Stroke*. 1991;22(8):983-988.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1866765>
28. Appelros P, Nydevik I, Viitanen M. Poor outcome after first-ever stroke: predictors for
death, dependency, and recurrent stroke within the first year. *Stroke*. 2003;34(1):122-
126. doi:10.1161/01.STR.0000047852.05842.3C
29. Wang TJ, Larson MG, Levy D, et al. Temporal relations of atrial fibrillation and
congestive heart failure and their joint influence on mortality: the Framingham Heart
Study. *Circulation*. 2003;107(23):2920-2925. doi:10.1161/01.CIR.0000072767.89944.6E
30. González-Pacheco H, Márquez MF, Arias-Mendoza A, et al. Clinical features and in-
hospital mortality associated with different types of atrial fibrillation in patients with
acute coronary syndrome with and without ST elevation. *J Cardiol*. 2015;66(2):148-154.

doi:10.1016/J.JJCC.2014.11.001

31. Krijthe BP, Leening MJG, Heeringa J, et al. Unrecognized myocardial infarction and risk of atrial fibrillation: the Rotterdam Study. *Int J Cardiol.* 2013;168(2):1453-1457.
doi:10.1016/J.IJCARD.2012.12.057
32. Kirchhof P, Schmalowsky J, Pittrow D, et al. Management of patients with atrial fibrillation by primary-care physicians in germany: 1-year results of the atrium registry. *Clin Cardiol.* 2014;37(5):277-284. doi:10.1002/CLC.22272
33. Christiansen CB, Olesen JB, Gislason G, Lock-Hansen M, Torp-Pedersen C. Cardiovascular and non-cardiovascular hospital admissions associated with atrial fibrillation: a Danish nationwide, retrospective cohort study. *BMJ Open.* 2013;3(1).
doi:10.1136/BMJOPEN-2012-001800
34. 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(10):946-952. doi:10.1161/01.CIR.98.10.946
35. Marini C, De Santis F, Sacco S, et al. Contribution of atrial fibrillation to incidence and outcome of ischemic stroke: Results from a population-based study. *Stroke.* 2005;36(6):1115-1119. doi:10.1161/01.STR.0000166053.83476.4a
36. Freedman, B; Camm, J; Calkins, H; Healey, JS; Rosenqvist, M et al. Screening for Atrial Fibrillation: A Report of the AF-SCREEN International Collaboration. *Circulation.* 2017;135(19):1851-1867. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.026693
37. January CT, Wann LS, Calkins H, et al. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart R. *Circulation.* 2019;140(2):e125-e151.

doi:10.1161/CIR.0000000000000665

38. CatSalut. Pautes per a l'harmonització de l'ús d'anticoagulants orals en fibril·lació auricular. Published online 2018:1-76. <http://catsalut.gencat.cat/ca/proveidors-professionals/farmacia-medicaments/programa->
39. Suzanne L. Topalian, M.D., F. Stephen Hodi, M.D., Julie R. Brahmer MD. Lenient versus Strict Rate Control in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 2010;362:1363-1373.
40. Olshansky B, Rosenfeld LE, Warner AL, et al. The Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) study: Approaches to control rate in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43(7):1201-1208.
doi:10.1016/J.JACC.2003.11.032
41. D.G. Wyse; A.L. Waldo; J.P. DiMarco; M.J. Domanski; Y. Rosenberg; E.B. Schron; J.C. Kellen; H.L. Greene; M.C. Mick-el; J.E. Dalquist; S.D Corley. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2002;346(5):305-310.
42. Hagens VE, Vermeulen KM, Tenvergert EM, et al. Rate control is more cost-effective than rhythm control for patients with persistent atrial fibrillation - Results from the RAtE Control versus Electrical cardioversion (RACE) study. *Eur Heart J.* 2004;25(17):1542-1549. doi:10.1016/j.ehj.2004.06.020
43. Kirchhof P, Camm AJ, Goette A, et al. Early Rhythm-Control Therapy in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 2020;383(14):1305-1316. doi:10.1056/nejmoa2019422
44. Packer DL, Mark DB, Robb RA, et al. Effect of Catheter Ablation vs Antiarrhythmic Drug Therapy on Mortality, Stroke, Bleeding, and Cardiac Arrest among Patients with Atrial Fibrillation: The CABANA Randomized Clinical Trial. *JAMA - J Am Med Assoc.*

2019;321(13):1261-1274. doi:10.1001/jama.2019.0693

45. Díez-Manglano J, Mostaza JM, Pose A, et al. Factors associated with discontinuing or not starting oral anticoagulant therapy in older hospitalized patients with non-valvular atrial fibrillation. *Geriatr Gerontol Int*. 2018;18(8):1219-1224. doi:10.1111/GGI.13451
46. Recommendations | Atrial fibrillation: diagnosis and management | Guidance | NICE. Accessed October 3, 2021.
<https://www.nice.org.uk/guidance/ng196/chapter/Recommendations#assessment-of-stroke-and-bleeding-risks>
47. Tsai YC, Phan K, Munkholm-larsen S, Tian DH, La meir M, Yan TD. Surgical left atrial appendage occlusion during cardiac surgery for patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2015;47(5):847-854. doi:10.1093/EJCTS/EZU291
48. Coppens M, Eikelboom JW, Hart RG, et al. The CHA2DS2-VASc score identifies those patients with atrial fibrillation and a CHADS2 score of 1 who are unlikely to benefit from oral anticoagulant therapy. *Eur Heart J*. 2013;34(3):170-176.
doi:10.1093/EURHEARTJ/EHS314
49. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, et al. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest*. 2010;138(5):1093-1100. doi:10.1378/CHEST.10-0134
50. Zirlik A, Bode C. Vitamin K antagonists: relative strengths and weaknesses vs. direct oral anticoagulants for stroke prevention in patients with atrial fibrillation. *J Thromb Thrombolysis*. 2017;43(3):365. doi:10.1007/S11239-016-1446-0
51. 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(12):857-867. doi:10.7326/0003-4819-146-12-200706190-00007

52. Amouyel P, Mismetti P, Langkilde LK, Jasso-Mosqueda G, Nelander K, Lamarque H. INR variability in atrial fibrillation: A risk model for cerebrovascular events. *Eur J Intern Med.* 2009;20(1):63-69. doi:10.1016/j.ejim.2008.04.005
53. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 2009;361(12):1139-1151.
doi:10.1056/NEJMOA0905561/SUPPL_FILE/NEJM_CONNOLLY_1139SA1.PDF
54. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365(10):883-891.
doi:10.1056/NEJMOA1009638/SUPPL_FILE/NEJMOA1009638_DISCLOSURES.PDF
55. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, et al. Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365(11):981-992.
doi:10.1056/NEJMOA1107039/SUPPL_FILE/NEJMOA1107039_DISCLOSURES.PDF
56. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al. Edoxaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 2013;369(22):2093-2104.
doi:10.1056/NEJMOA1310907/SUPPL_FILE/NEJMOA1310907_DISCLOSURES.PDF
57. Ntaios G, Papavasileiou V, Makaritsis K, Vemmos K, Michel P, Lip GYH. Real-World Setting Comparison of Nonvitamin-K Antagonist Oral Anticoagulants Versus Vitamin-K Antagonists for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke.* 2017;48(9):2494-2503. doi:10.1161/STROKEAHA.117.017549
58. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet.* 2014;383(9921):955-962. doi:10.1016/S0140-6736(13)62343-0
59. Anguita Sánchez M, Bertomeu Martínez V, Ruiz Ortiz M, et al. Anticoagulantes orales

- directos frente a antagonistas de la vitamina K en pacientes del «mundo real» con fibrilación auricular no valvular. Estudio FANTASIA. *Rev Española Cardiol.* 2020;73(1):14-20. doi:10.1016/J.RECESP.2019.02.003
60. Solla-Ruiz I, Villanueva-Benito I, Paredes-Galán E, et al. Differences between patient-driven adherence to vitamin K antagonists and direct oral anticoagulants. Do few missed doses matter? ACO-MEMS Study. *Thromb Res.* 2019;179:20-27. doi:10.1016/j.thromres.2019.04.023
61. Salmasi S, Loewen PS, Tandun R, Andrade JG, De Vera MA. Adherence to oral anticoagulants among patients with atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ Open.* 2020;10(4). doi:10.1136/BMJOPEN-2019-034778
62. Ministerio de Sanidad. Servicios Sociales e Igualdad. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de Posicionamiento Terapéutico UT-ACOD/V5/211120162016. Criterios y recomendaciones generales para el uso de nuevos anticoagulantes orales directos (ACOD) en la prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular. 21/11/2016. Published 2016. Accessed September 22, 2021. <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/criterios-anticoagulantes-orales.pdf>
63. De Caterina R, Brüggengjürgen B, Darius H, et al. Quality of life and patient satisfaction in patients with atrial fibrillation on stable vitamin K antagonist treatment or switched to a non-vitamin K antagonist oral anticoagulant during a 1-year follow-up: A PREFER in AF Registry substudy. *Arch Cardiovasc Dis.* 2018;111(2):74-84. doi:10.1016/J.ACVD.2017.04.007
64. Fauchier L, Philippart R, Clementy N, et al. How to define valvular atrial fibrillation? *Arch*

Cardiovasc Dis. Published online 2015. doi:10.1016/j.acvd.2015.06.002

65. Martins RP, Galand V, Colette E, et al. Defining nonvalvular atrial fibrillation: A quest for clarification. *Am Heart J*. 2016;178:161-167. doi:10.1016/J.AHJ.2016.05.014
66. Andrade JG, Aguilar M, Atzema C, et al. The 2020 Canadian Cardiovascular Society/Canadian Heart Rhythm Society Comprehensive Guidelines for the Management of Atrial Fibrillation. *Can J Cardiol*. 2020;36(12):1847-1948. doi:10.1016/J.CJCA.2020.09.001/ATTACHMENT/B54D8BFA-70BD-4CD8-8DF3-A6385E91ACCF/MMC1.PDF
67. Huiart L, Ferdynus C, Renoux C, et al. Trends in initiation of direct oral anticoagulant therapies for atrial fibrillation in a national population-based cross-sectional study in the French health insurance databases. *BMJ Open*. 2018;8(3). doi:10.1136/BMJOPEN-2017-018180
68. Luengo-Fernandez R, Violato M, Candio P, Leal J. Economic burden of stroke across Europe: A population-based cost analysis. *Eur Stroke J*. 2020;5(1):17. doi:10.1177/2396987319883160
69. INE. Instituto Nacional de Estadística. Accessed May 20, 2023. <https://www.ine.es/>
70. Matías-Guiu, Jorge; Martínez Vila, Eduardo; Simal Hernández P. *Estrategia En Ictus Del Sistema Nacional de Salud*. Vol NIPO 13322.; 2022. <https://www.mscbs.gob.es/biblioPublic/publicaciones/centroPub.htm>
71. Mesures de sostenibilitat de la despesa farmacèutica. CatSalut. Servei Català de la Salut. Accessed December 1, 2022. <https://catsalut.gencat.cat/ca/detalls/noticies/2021-04-01-mesures-sostenibilitat-despesa-farmaceutica>
72. Troy A, Anderson TS. National Trends in Use of and Spending on Oral Anticoagulants

- Among US Medicare Beneficiaries From 2011 to 2019. *JAMA Heal Forum*. 2021;2(7):E211693. doi:10.1001/JAMAHEALTHFORUM.2021.1693
73. Ho KH, Van Hove M, Leng G. Trends in anticoagulant prescribing: a review of local policies in English primary care. *BMC Health Serv Res*. 2020;20(1). doi:10.1186/S12913-020-5058-1
74. Peterson ED, Ashton V, Chen YW, Wu B, Spyropoulos AC. Comparative effectiveness, safety, and costs of rivaroxaban and warfarin among morbidly obese patients with atrial fibrillation. *Am Heart J*. 2019;212:113-119. doi:10.1016/J.AHJ.2019.02.001
75. Giner-Soriano M, Casajuana M, Roso-Llorach A, Vedia C, Morros R. Efectividad, seguridad y costes de la prevención tromboembólica en fibrilación auricular. Estudio de cohortes apareado por Propensity score. *Atención Primaria*. 2020;52(3):176-184. doi:10.1016/J.APRIM.2019.06.002
76. Barón Esquivias G, Escolar Albaladejo G, Zamorano JL, et al. Cost-effectiveness Analysis Comparing Apixaban and Acenocoumarol in the Prevention of Stroke in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation in Spain. *Rev Española Cardiol (English Ed)*. 2015;68(8):680-690. doi:10.1016/j.rec.2014.08.010
77. González-Juanatey JR, Álvarez-Sabin J, Lobos JM, et al. Cost-effectiveness of Dabigatran for Stroke Prevention in Non-valvular Atrial Fibrillation in Spain. *Rev Española Cardiol (English Ed)*. 2012;65(10):901-910. doi:10.1016/j.rec.2012.06.003
78. Wu Y, Zhang C, Gu Z-C. Cost-Effectiveness Analysis of Direct Oral Anticoagulants Vs. Vitamin K Antagonists in the Elderly With Atrial Fibrillation: Insights From the Evidence in a Real-World Setting. *Front Cardiovasc Med*. 2021;8:675200. doi:10.3389/FCVM.2021.675200
79. Hernández Rojas Z, Dalmau Llorca MR, Aguilar Martín C, et al. Cost-effectiveness of

- direct oral anticoagulants versus vitamin K antagonist in atrial fibrillation. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(36):e22054. doi:10.1097/md.00000000000022054
80. IDIAP Jordi Gol. SIDIAP - Sistema de Información para el Desarrollo de la Investigación en Atención Primaria. Barcelona. Published 2014. Accessed February 29, 2020.
<https://www.sidiap.org/index.php/es/component/content/article?id=33:base-de-dades>
81. INE. Instituto Nacional de Estadística. Cálculo de variaciones del Índice de Precios de Consumo. Published 2022. Accessed July 7, 2022.
<https://www.ine.es/calcula/calcula.do>
82. Economicofinancera C, Catalunya C– C de S i S de. *Estudi de l'evolució Del Preu de Contractació de l'alta Hospitalària Dels Hospitals de La XHUP En El Període 2011 – 2012.*; 2011. Accessed October 9, 2021.
http://www.consorci.org/media/upload/arxiu/publicacions/Estudi_Evolucio_Preu_Alt_a_Hosp_12-11.pdf
83. Vora P, Morgan Stewart H, Russell B, Asiimwe A, Brobert G. Time Trends and Treatment Pathways in Prescribing Individual Oral Anticoagulants in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation: An Observational Study of More than Three Million Patients from Europe and the United States. *Int J Clin Pract*. 2022;2022:6707985.
doi:10.1155/2022/6707985
84. Zielinski GD, van Rein N, Teichert M, et al. Persistence of oral anticoagulant treatment for atrial fibrillation in the Netherlands: A surveillance study. *Res Pract Thromb Haemost*. 2020;4(1):141-153. doi:10.1002/rth2.12261
85. Collings SL, Vannier-Moreau V, Johnson ME, et al. Initiation and continuation of oral anticoagulant prescriptions for stroke prevention in non-valvular atrial fibrillation: A cohort study in primary care in France. *Arch Cardiovasc Dis*. 2018;111(5):370-379.

doi:10.1016/j.acvd.2017.10.003

86. Adalakun AR, Turgeon RD, De Vera MA, McGrail K, Loewen PS. Oral anticoagulant switching in patients with atrial fibrillation: a scoping review. *BMJ Open*. 2023;13(4):1-14. doi:10.1136/bmjopen-2023-071907
87. Garrison LP, Neumann PJ, Erickson P, Marshall D, Mullins CD. Using real-world data for coverage and payment decisions: the ISPOR Real-World Data Task Force report. *Value Health*. 2007;10(5):326-335. doi:10.1111/J.1524-4733.2007.00186.X
88. Patel A, Berdunov V, Quayyum Z, King D, Knapp M, Wittenberg R. Estimated societal costs of stroke in the UK based on a discrete event simulation. *Age Ageing*. 2020;49(2):270-276. doi:10.1093/ageing/afz162
89. Johnsen SP, Dalby LW, Täckström T, Olsen J, Fraschke A. Cost of illness of atrial fibrillation: A nationwide study of societal impact. *BMC Health Serv Res*. 2017;17(1):1-8. doi:10.1186/s12913-017-2652-y
90. Rochmah TN, Rahmawati IT, Dahlui M, Budiarto W, Bilqis N. Economic burden of stroke disease: A systematic review. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(14). doi:10.3390/ijerph18147552
91. Alvarez-Sabín J, Quintana M, Masjuan J, et al. Economic impact of patients admitted to stroke units in Spain. *Eur J Health Econ*. 2017;18(4):449-458. doi:10.1007/S10198-016-0799-9
92. Oliva-Moreno J, Peña-Longobardo LM, Mar J, et al. Determinants of informal care, burden, and risk of burnout in caregivers of stroke survivors the CONOCES Study. *Stroke*. 2018;49(1):140-146. doi:10.1161/STROKEAHA.117.017575
93. Jiang S, Seslar SP, Sloan LA, Hansen RN. Health care resource utilization and costs associated with atrial fibrillation and rural-urban disparities. *J Manag Care Spec Pharm*.

2022;28(11):1321-1330. doi:10.18553/jmcp.2022.28.11.1321

94. Salut SC de la. *Pressupostos de La Generalitat de Catalunya per Al 2017. Estat d'ingressos i Despeses.*; 2017. Accessed June 9, 2022.
https://aplicacions.economia.gencat.cat/wpres/AppPHP/2017/pdf/ED_5100.pdf
95. Poulsen PB, Johnsen SP, Hansen ML, et al. Setting priorities in the health care sector – the case of oral anticoagulants in nonvalvular atrial fibrillation in Denmark. *Clin Outcomes Res.* 2017;9:617-627. doi:10.2147/CEOR.S145813
96. Dilokthornsakul P, Permsuwan U. The affordability of adding a direct-acting oral anticoagulant to the national list of essential medicine for patients with non-valvular atrial fibrillation in Thailand: a budget impact analysis.
<https://doi.org/101080/1473716720211883429>. 2021;22(1):93-100.
doi:10.1080/14737167.2021.1883429
97. Pradelli L, Calandriello M, Di VR, Bellone M, Tubaro M. Budget Impact Analysis Of Apixaban Versus Other Noacs For The Prevention Of Stroke In Italian Non-Valvular Atrial Fibrillation Patients. *Value Heal.* 2014;17(7):A479.
doi:10.1016/j.jval.2014.08.1383
98. Mahajan D, Wu B, Song J, Milentijevic D, Ashton V, Mittal VS. Comparison of Healthcare Resource Utilization and Costs between Rivaroxaban and Warfarin for Nonvalvular Atrial Fibrillation in a Skilled Nursing Facility Setting. *Drugs and Aging.* 2020;37(4):281-289. doi:10.1007/S40266-019-00737-X/METRICS
99. Bellin A, Berto P, Themistoclakis S, et al. New oral anti-coagulants versus vitamin K antagonists in high thromboembolic risk patients. *PLoS One.* 2019;14(10).
doi:10.1371/JOURNAL.PONE.0222762
100. Pla ÁB, Sóler VG, Ridao-López M, Pérez JN, Cubells BN, Peiró S. Dabigatrán versus

- acenocumarol para la prevención del ictus en la fibrilación atrial: análisis de impacto presupuestario en un departamento sanitario. *Rev Esp Salud Publica*. 2013;87(4):331-342. doi:10.4321/S1135-57272013000400004
101. Orłowski A, Gale CP, Ashton R, et al. Clinical and budget impacts of changes in oral anticoagulation prescribing for atrial fibrillation. *Heart*. 2021;107(1):47-53. doi:10.1136/heartjnl-2020-317006
102. Barrios V, Cinza-Sanjurjo S, Gavín O, Egocheaga I, Burgos-Pol R, Soto J, Polanco C, Suárez J CM. Coste y carga 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(9):773-780. doi:10.1016 / j.recesp.2020.06.009

AYUDAS, PREMIOS Y DISTINCIONES

1. **Beca SIDIAP 7ª** Convocatoria de ayudas a proyectos de IDIAP Jordi Gol 2017, proyecto: “Análisis del coste del tratamiento anticoagulante en la fibrilación auricular no valvular dentro de la Atención Primaria del Institut Català de la Salut”. IP: Zojaina Hernández Rojas.
2. **Beca Fundació Ferran** Convocatoria 2018 para un grupo de investigación emergente al proyecto “Anàlisi del cost del tractament anticoagulant en la fibril·lació auricular no valvular en Atenció Primària de l’Institut Català de la Salut”. IP: Zojaina Hernández Rojas. Tortosa, 17 de mayo de 2018.
3. **19a Beca ICS per a la capacitació en investigació i realització del doctorat a l’Atenció Primària** de l’IDIAP Jordi Gol, resuelta el 12/03/2019. Código de expediente 7Z19/014.
4. **Doctorat Industrial** – AGAUR. 2da resolución de la convocatoria Doctorats Industrials 2018 con el código de expediente 2018 DI 044.
5. **1er premio Concurso de Twitter del Doctorat Industrial 2019** “Explica’ns el teu projecte de Doctorats Industrials”.

DIFUSIÓN DEL PROYECTO A LA POBLACIÓN

- **Entrevista de TV:** programa para hablar de la *Fundació Doctor Ferran* con el presidente Ramon Bosch y las premiadas a las becas 2018, Zojaina Hernández y Estefanía Romero. Disponible en: <https://ebredigital.cat/2018/06/06/fem-salut-dimecres-6-de-juny/>
- **Aparición en Prensa + vídeo Canal 21** “La fundació Doctor Ferran lliura dues beques i dos accessits”. Disponible en: http://hemeroteca.canal21ebre.com/noticia/La_Fundacio_Doctor_Ferran_lliura_dues_beques_i_dos_accessits_a_quatre_equips_dirigits_per_dones/16084
- **Canal Terres de l’Ebre** (Video en YOUTUBE) “El 80% dels projectes de recerca mèdica becats per la Fundació Dr. Ferran estan dirigits per dones”. Disponible en: <https://www.youtube.com/watch?v=PWY88RJcf8A>
- **Video Concurs (Twitter i LinkedIn)** “Explica’ns el teu projecte de doctorats industrials”. Disponible en: <https://twitter.com/dindustrialscat/status/1144186390621708288>
- **Nota de Prensa Doctorat Industrial:** “Ja tenim guanyadora del concurs “Explica’ns el teu projecte de Doctorats Industrials””. Disponible en: <https://doctoratsindustrials.gencat.cat/ja-tenim-guanyadora-del-concurs-explicans-el-teu-projecte-de-doctoratsindustrials/>
- **Aparición en revista:** Zojaina Hernández gana el concurso “Presenta el teu projecte de Doctorat Industrial 2019”. Disponible en: <http://diaridigital.urv.cat/zojaina-hernandez-guanya-el-concurs-presenta-el-teu-projecte-doctorat-industrial-2019/>

COMUNICACIONES EN CONGRESOS

- **Análisis del coste del tratamiento anticoagulante en la fibrilación auricular no valvular dentro de la atención primaria del Institut Català de la Salut.** Zojaina Hernandez Rojas, Rosa Dalmau Llorca, Carina Aguilar Martin, José Fernández Sáez, Emma Forcadell Drago, Alessandra Queiroga Gonçalves. XXXVIII **Congreso de la SEMFYC**; Barcelona del 10 al 12 de mayo de 2018.
- **Efectos adversos de una intervención para mejorar la adecuación del tratamiento anticoagulante y los resultados de salud en Fibrilación Auricular no valvular en Atención Primaria.** Z. Hernández Rojas, M. R. Dalmau Llorca, E. Forcadell Drago, J. Fernández Sáez. **V Congreso Internacional de Investigación en Salud y Envejecimiento.** III Congreso Internacional de Investigación en Salud. Murcia, 28-29 de junio de 2018.

FORMACIÓN RELEVANTE ASOCIADA A LA TESIS DOCTORAL

- Máster en Evaluaciones Sanitarias y Acceso al Mercado (Fármaco-Economía). Universidad Carlos III de Madrid. Período académico 2020-2021. Trabajo Fin de Máster: **Impacto Presupuestario de los anticoagulantes orales en la fibrilación auricular no valvular en Cataluña.**

INFORMACIÓN DE LA PUBLICACIÓN CIENTÍFICA GENERADA

1. Cost-effectiveness of direct oral anticoagulants versus vitamin K antagonist in atrial fibrillation: A study protocol using Real-World Data from Catalonia (FantasTIC Study).

Hernández Rojas Z, Dalmau Llorca MR, Aguilar Martín C, Gonçalves AQ, Casajuana M, Fernández-Sáez J, Rodríguez Cumplido D, Forcadell Drago E, Carrasco-Querol N, Pepió Vilaubí JM, Alegret JM. *Medicine (Baltimore)*. 2020 Sep 4;99(36):e22054. doi: 10.1097/MD.00000000000022054. PMID: 32899067; PMCID: PMC7478774.

Publicada en posición de 1er autor, en la revista indexada MEDICINE (Baltimore), cuartil Q3, factor de impacto 1.817.

2. Population Cost Analysis of direct oral anticoagulants versus non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in non-valvular atrial fibrillation in Catalonia. FANTAS-TIC Study

Hernández Rojas Z, Dalmau Llorca MR, Aguilar Martín C, Castro Blanco E, Fernández-Sáez J, Gonçalves AQ, Carrasco-Querol N, Rodríguez Cumplido D, Garcia Goñi M, Casajuana Closes M, Alegret JM. *Revista Española de Cardiología* (en revisión), posición de 1er autor, cuartil Q1, factor de impacto 7.05.

ANEXOS

Primera publicació:

Medicine®

Economic Evaluation Study

OPEN

Cost-effectiveness of direct oral anticoagulants versus vitamin K antagonist in atrial fibrillation

A study protocol using Real-World Data from Catalonia (FantasTIC Study)

Zojaina Hernández Rojas, MD^{a,b,c,d}, Maria Rosa Dalmau Llorca, MD PhD^{a,b,c,d,*}, Carina Aguilar Martín, MD, PhD^{b,d,e}, Alessandra Queiroga Gonçalves, PhD^{b,d,f}, Marc Casajuana, MSc^{g,h}, José Fernández-Sáez, PhD^{b,d,i,j}, Dolores Rodríguez Cumpido, PhD^{d,k}, Emma Forcadell Drago, MD PhD^{d,l}, Noèlia Carrasco-Querol, PhD^b, Josep Maria Pepió Vilaubí, MD PhD^{d,l}, Josep M. Alegret, MD PhD^{m,n}

Abstract

Background: Anticoagulant therapy is used for stroke prevention and proved to be effective and safe in the long term. The study aims to analyse the cost-effectiveness relationship of using of direct-acting oral anticoagulants vs vitamin K antagonists to prevent ischaemic stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation, including all the active ingredients marketed in Spain, prescribed for 2 years in the Primary Care service of the Institut Català de la Salut.

Methods: Population-based cohort study, in which the cost of the 2 treatment groups will be evaluated. Direct costs (pharmacy, primary care, emergency and hospitalization) and indirect costs (lost productivity) will be included from a social perspective.

Editor: Leonardo Roever.

Maria Rosa Dalmau Llorca, Carina Aguilar Martín and Josep M. Alegret Co-senior authors.

The database was obtained through a SIDIAP grant (2017 Competitive Call), reference SIDIAP 02/17 (resolution date 04/27/18). The project will be developed within the framework of the 2018 Call for Industrial Doctorates through the Agència de Gestió d'Ajuts Universitaris i de Recerca of the Generalitat de Catalunya, reference 2018 DI 044 and co-financed with a grant from the Fundació Dr. Ferran (2018 call) awarded on 17 May 2018. In addition, the study obtained a competitive, public funding of the Department of Health of the Generalitat de Catalunya, in the call corresponding to the year 2019 of concession of grants of the Strategic Plan of Research and Innovation in Health (PERIS) 2016-2020, modality Intensification of Specialist Physicians, with the file code SLT008/18/00021. The institutions will finance the project but will not participate in the research or have authority over any of its activities.

Z Hernández Rojas declares having received help to attend conferences and to give presentations from Almiral and Boehringer, and partial sponsorship of a study funded by Bayer.

M Rosa Dalmau Llorca declares having received help to attend Bayer conferences, and partial sponsorship of a study funded by Bayer.

C Aguilar Martín declares having received partial sponsorship of a study funded by Bayer.

A Queiroga Gonçalves declares having received partial sponsorship of a study funded by Bayer.

J Fernández Sáez declares having received partial sponsorship of a study funded by Bayer.

D Rodríguez Cumpido declares having received partial sponsorship of a study funded by Bayer.

E Forcadell Drago declares having received help to attend congresses and meetings sponsored by MSD and GlaxoSmithKline and having received partial sponsorship of a study funded by Bayer.

JM Pepió Vilaubí declares having received partial sponsorship of a study funded by Bayer.

JM Alegret declares having received lecture fees from Daiichi Sankyo.

M Casajuana and N Carrasco-Querol declare no conflicts of interest.

Data sharing not applicable to this article as no datasets were generated or analyzed during the current study.

^a Equip d'Atenció Primària Tortosa Est, Institut Català de la Salut, Tortosa, Tarragona, Spain, ^b Unitat de Suport a la Recerca Terres de l'Ebre, Fundació Institut Universitari per a la Recerca a l'Atenció Primària de Salut Jordi Gol i Gurina (IDIAPJGol), Tortosa, Tarragona, Spain, ^c Universitat Rovira i Virgili, Tarragona, Spain, ^d GAVINA Research Grup, ^e Unitat d'Avaluació, Direcció d'Atenció Primària Terres de l'Ebre, Institut Català de la Salut, Tortosa, Tarragona, Spain, ^f Unitat Docent de Medicina de Família i Comunitària, Tortosa-Terres de l'Ebre, Institut Català de la Salut, Tortosa, Tarragona, Spain, ^g Fundació Institut Universitari per a la recerca a l'Atenció Primària de Salut Jordi Gol i Gurina (IDIAPJGol), Barcelona, Spain, ^h Universitat Autònoma de Barcelona, Bellaterra (Cerdanyola del Vallès), Spain, ⁱ Unitat de Recerca, Gerència Territorial Terres de l'Ebre, Institut Català de la Salut, Tortosa, Tarragona, Spain, ^j Facultat d'Enfermeria, Campus Terres de l'Ebre, Universitat Rovira i Virgili, Tortosa, Tarragona, Spain, ^k Hospital Universitari de Bellvitge, Institut Català de la Salut, Barcelona, Spain, ^l Equip d'Atenció Primària Tortosa Oest, Institut Català de la Salut, Tortosa, Tarragona, Spain, ^m Grup de Recerca Cardiovascular, Departament de Cardiologia, Hospital Universitari de Sant Joan, Institut de Investigació Sanitària Pere Virgili (IISPV), Reus, Spain, ⁿ Departament de Medicina i Cirurgia, Universitat Rovira i Virgili, Reus, Spain.

* Correspondence: Maria Rosa Dalmau Llorca, Av. Cristòfol Colom 14-20, 43500 Tortosa, Tarragona (e-mail: rdalmau.ebre.ics@gencat.cat).

Copyright © 2020 the Author(s). Published by Wolters Kluwer Health, Inc.

This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License 4.0 (CCBY), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

How to cite this article: Hernández Rojas Z, Dalmau Llorca MR, Aguilar Martín C, Gonçalves AQ, Casajuana M, Fernández-Sáez J, Rodríguez Cumpido D, Forcadell Drago E, Carrasco-Querol N, Pepió Vilaubí JM, Alegret JM. Cost-effectiveness of direct oral anticoagulants versus vitamin K antagonist in atrial fibrillation: A study protocol using Real-World Data from Catalonia (FantasTIC Study). *Medicine* 2020;99:36(e22054).

Received: 28 April 2020 / Received in final form: 22 July 2020 / Accepted: 2 August 2020

<http://dx.doi.org/10.1097/MD.00000000000022054>

Effectiveness (assessed as the occurrence of a health event, the 1 of primary interest being stroke) will be determined, with a 2-year time horizon and a 3% discount rate. The average cost of the 2 groups of drugs will be compared using a regression model to determine the factors with the greatest influence on determining costs. We will carry out a univariate ('one-way') deterministic sensitivity analysis.

Discussion: We hope to provide relevant information about direct and indirect costs of oral anticoagulants, which, together with aspects of effectiveness and safety, could help shape the consensual decision-making of evaluating bodies.

Abbreviations: DOACs = direct-acting oral anticoagulants, ICS = *Institut Català de la Salut*, NVAf = nonvalvular atrial fibrillation, PC = primary care, VKAs = vitamin K antagonists.

Keywords: atrial fibrillation, cost effectiveness, primary health care, anticoagulants, oral drug administration

1. Introduction

Atrial fibrillation (AF) is the most common arrhythmia in western countries and is associated with high morbidity and mortality, thereby constituting a major public health problem.^[1,2] It is 1 of the most frequent causes of ischaemic stroke.^[3,4] Anticoagulant therapy is used for stroke prevention, for which there are 2 main groups of drugs—vitamin K antagonists (VKAs) and direct-acting oral anticoagulants (DOACs)—which have both proved effective and safe in the long term.^[5]

VKAs have been widely used for a long time and their efficacy in preventing strokes and systemic embolism in patients with nonvalvular atrial fibrillation (NVAf) is well established.^[6] However, most of the studies have involved warfarin, and the results have been generalized to all VKAs.^[7] The price of these drugs is low (compared with that of DOACs),^[8] although they generate direct and indirect costs. Furthermore, they have limitations such as interindividual and intraindividual variability of response, a slow onset of action, a narrow therapeutic margin, a need for dose-adjustment through periodic controls of the international normalized ratio, and interactions with some foods and medications.^[9–11]

In recent years, DOACs have emerged that have more predictable anticoagulant effects and fewer interactions with other drugs, and that allow a fixed dosage regimen, without the need for monitoring.^[12] Overall, DOACs present a favorable risk prevention profile, with significantly lower levels of strokes, intracranial haemorrhages and mortality compared with VKAs, but they have a higher risk of gastrointestinal bleeding^[7] and are expensive.^[8] It is also important to take into account the adjustment of the dosage according to age, weight, and renal function, in addition to monitoring compliance, because highly variable therapeutic adherence rates have been noted.^[7,13]

The European and American guidelines recommend the use of any DOACs rather than VKAs because of their net clinical benefit, except in selected cases.^[14–16] However, the use of DOACs in clinical practice is determined by the recommendations of the health authorities of each country. In Spain, VKAs are recommended as the first choice, with DOACs being used when specifically recommended,^[17] although currently it has been observed that more than 80% of physicians are starting treatments with DOACs.^[18]

Previous studies found that DOACs tend to be more cost-effective than VKAs for the treatment of AF.^[19–23] One of these studies suggest that rivaroxaban is cost-effective compared to VKA, although the type of AVK and the dose thereof are not specified.^[23] A comparative study of the cost-utility of the first 3 DOACs to be marketed in Spain (apixaban, dabigatran and rivaroxaban),^[24] found dabigatran to be the most cost-useful.^[25]

However, the most recent study carried out in Spain does not show significant differences between dabigatran and AVKs.^[26] A recent study of edoxaban in Spain concluded that it is a cost-effective alternative for this indication.^[27] However, we did not find any cost-effectiveness studies that included all the anticoagulants currently available on the market, with a population base (without economic models) and real world data (RWD).

The main objective of the study will be to analyse the cost-effectiveness of using DOACs in comparison with VKAs to prevent ischaemic stroke in patients with NVAf, including all the active ingredients marketed in Spain prescribed for 2 years in the Primary Care (PC) service of the *Institut Català de la Salut* (ICS). As secondary objectives, we intend to:

- (1) determine the appearance of a health event, according to the type of anticoagulation used (VKA or DOAC), and the factors related to this;
- (2) evaluate the cost in patients who are poorly controlled by VKAs and under-treated with DOACs; and
- (3) analyse the factors associated with increased costs.

The present study protocol, named FantasTIC (Non-valvular atrial fibrillation and treatment, health assessment, Information and Communication Technologies) study has been designed to address these aspects.

2. Methodology

2.1. Design and study period

This is a population-based cohort study designed to evaluate and compare the cost-effectiveness of the 2 types of anticoagulant treatment (VKA and DOAC) in patients with NVAf, with a time horizon of 2 years (from 1 January 2017 until 31 December 2018). The flow diagram of the study is presented in Figure 1.

2.2. Study population

Our study population will be that treated by the PC service of the ICS. The Autonomous Community of Catalonia has a health service whose main provider is the ICS, in which PC is organized into teams made up of family doctors, nurses, paediatricians, social workers, dentists and support staff. The ICS manages, among others, 287 PC centres (PCCs) to which 5,564,292 citizens are assigned (approximately 80% of the Catalan population).^[28]

As established by the *Sistema de Información para el Desarrollo de la Investigación en Atención Primaria* (SIDIAP; Information System for the Development of Research in PC),

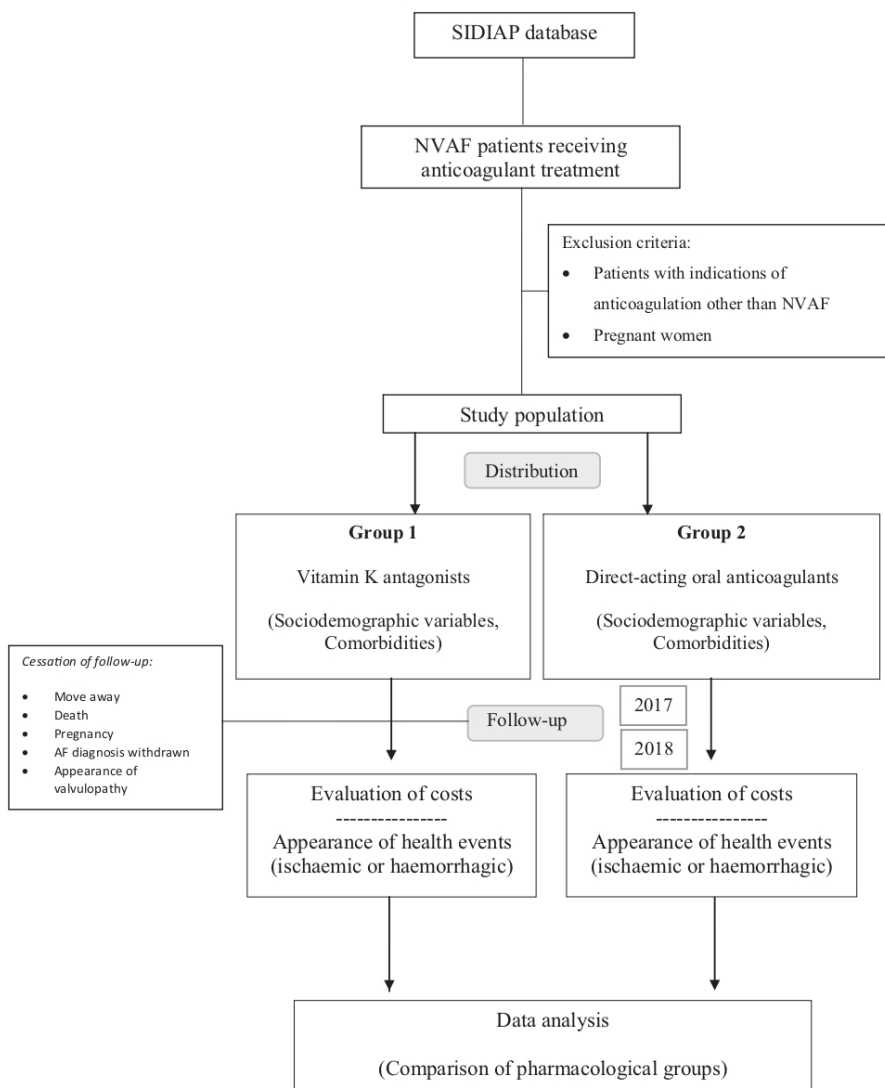


Figure 1. Flow diagram.

during the year 2017, 126,702 cases of NVAf had been registered in the ICS, 61,002 of which were receiving anticoagulant treatment (41,430 VKA and 19,548 DOAC).

Inclusion criteria:

(1) Patient with a diagnosis of NVAf at least 1 year old.

(2) Patient undergoing treatment with VKA or DOAC.

Exclusion criteria:

(1) Patient with indications for anticoagulation other than NVAf.

(2) Pregnancy.

Table 1
Variables, sampling period, and source of information.

Variables	Baseline	1 year	2 years	Source of information	Source of costs
Personal history					
Sociodemographic characteristics	•	•	•	eCAP	
Primary care centre of origin	•			eCAP	
Comorbidities	•	•	•	eCAP	
CHA ₂ DS ₂ -VAsc score	•	•	•	eCAP	
HAS-BLED score	•	•	•	eCAP	
Date of NVFA diagnosis	•			eCAP	
Charlson comorbidity index	•	•	•	eCAP	
Pharmacy variables					
Anticoagulant	•	•	•	Pharmacy	
Follow-up variables					
Biannual TTR	•	•	•	eCAP	
Estimated GF	•	•	•	eCAP	
DOAC dosage	•	•	•	eCAP	
Cost variables					
Primary care visits		•	•	eCAP	DOGC
Hospital admissions		•	•	CMBD-AH	DOGC
Institutionalisations		•	•	eCAP	DOGC
Visits to specialists		•	•	eCAP	DOGC
Temporary disability		•	•	eCAP	INE
Laboratory tests		•	•	Laboratory	DOGC
Complementary tests		•	•	CMBD-AH	DOGC
Pharmaceutical expenses		•	•	Pharmacy	RPI, DH
Effectiveness variables					
Ischemic stroke		•	•	eCAP/CMBD-AH	
Other thromboembolic episodes		•	•	eCAP/CMBD-AH	
Intracranial haemorrhage		•	•	eCAP/CMBD-AH	
Digestive haemorrhage		•	•	eCAP/CMBD-AH	
Other haemorrhages		•	•	eCAP/CMBD-AH	
Mortality		•	•	DH	

CMBD-AH = *Conjunt Mínim Bàsic de Dades* - dates, diagnoses and procedures (ICD-9 Codes) linked to admissions in any of the hospitals in Catalonia, DH = Department of Health, DOAC = direct-acting oral anticoagulant, DOGC = *Diari Oficial de la Generalitat de Catalunya* [Official Journal of the Government of Catalonia], eCAP = *Estación Clínica de Atención Primaria* [Clinical History of Primary Care], GF = glomerular filtration, INE = *Instituto Nacional de Estadística* [National Statistics Institute], NVFA = nonvalvular atrial fibrillation, RPI = retail price index, TTR = time in therapeutic range.

Data collection will end on 31 December 2018 or sooner if any of the following occurs:

- (1) Anticoagulation prescription suspended for more than 180 days.
- (2) Patient moves to another Autonomous Community.
- (3) Patient becomes pregnant.
- (4) Withdrawal of the diagnosis of NVAF.
- (5) Appearance of a diagnosis of valvular AF.
- (6) Death of the patient.

2.3. Data source

At ICS, more than 9175 professionals working in PC use the same computerized medical history program, called eCAP. eCAP data will be obtained through SIDIAP, which is a unique database, previously validated, and highly representative of the Catalan population.^[29,30]

In this way, SIDIAP provides, from each of the 5.8 million citizens assigned to the various PCCs of the ICS, information linked to a unique, anonymised identifier. The following information will be obtained from all NVAF patients receiving anticoagulants on January 1, 2017:

- (1) data from the eCAP program: demographic data, PC visits, health events, clinical variables, referrals, deaths, prescriptions and sick leave;
- (2) laboratory results: these will be extracted directly from the laboratory database, rather than depending on manual records, thereby guaranteeing data quality;
- (3) medication dispensed by pharmacy offices: this information will be obtained directly from those offices;
- (4) other, external sources of information: (4.1.) *Conjunt Mínim Bàsic de Dades* (CMBD), which is a population registry that collects ICD-9 pathology data linked to hospitalization at all of the Hospitals in Catalonia,^[31] (4.2.) Mortality: data supplied by the Department of Health, including cause and date of all deaths of residents of Catalonia.^[28]

2.4. Variables

The variables considered in the study will be divided into 5 groups: cost, follow-up, effectiveness, pharmacy, and those corresponding to personal history (summarised in Table 1).

All oral anticoagulants that are marketed in Spain will be included in the study:

- (1) VKAs: Acenocoumarol and warfarin.
- (2) DOACs: Apixaban, dabigatran, edoxaban and rivaroxaban.

2.5. Cost estimation

Cost estimates will take into account direct expenses (from pharmacy, PC, emergencies and hospitalisation) and indirect expenses (loss of productivity), from a social perspective, in patients diagnosed with NVAf and treatment with oral anticoagulants. Two groups will be established: patients receiving VKAs and those receiving DOACs. We will use a 3% discount rate, which will be applied in the second year.

We will use the charges set out in the *Diari Oficial de la Generalitat de Catalunya* (DOGC)^[32] closest to the date of analysis (2014) to estimate the costs. The euro will be used as the reference currency (which will not require conversion). Prices will be adjusted to those of 2018 to take into account inflation in the health sector.^[33] The costs of hospital admissions will be obtained from the *Grups Relacionats amb el Diagnòstic* (GRD) patient classification system, published in the DOGC.^[34,35] For drug prices, the retail price taken from pharmacy billing data will be used. The final costs of the 2 study groups (patients treated with VKAs and those treated with DOACs) will be calculated by quantifying the resources consumed by each individual with respect to each variable and then multiplying by the cost of each resource. This procedure will yield the total cost of the resource per individual, as well as the total cost for each study group.

2.6. Measurement of effectiveness

The primary health event in this project will be “ischaemic stroke” and the indicator of cost-effectiveness will be “avoided strokes”. To estimate avoided strokes we will determine the total economic cost for the 2 pharmacological groups, as well as the number of strokes registered during the 2 years of the study period. Finally, we will compare the groups and thereby determine the economic cost of avoiding a stroke.

Secondarily, we will determine the appearance of the following health events during the 2 years of the study:

- Ischaemic events:
 - (1) Ischemic stroke.
 - (2) Other thromboembolic events (transient ischaemic attack (TIA), angina, acute myocardial infarction, and peripheral embolism).
- Haemorrhagic events:
 - (1) Intracranial haemorrhage.
 - (2) Gastrointestinal bleeding.
 - (3) Other haemorrhages.
- All-cause mortality.

2.7. Economic analysis

The cost of DOACs will be compared with that of VKAs, following the methodological guidelines for this type of study proposed by the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR)^[36] and the International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA).^[37]

After comparing the average cost of both groups of drugs and estimating their confidence intervals, a regression model will be

developed to determine which factors may have the most substantial influence on determining costs. A generalized linear model (GLM) will be derived, which, given the asymmetry of the cost variable, will be based on the gamma family of distributions, with a log link function,^[38] because these give a best fit to the data when estimating the impact of the factors associated with the composition of patient costs.

2.8. Sensitivity analysis

A univariate (1-way) deterministic sensitivity analysis will be carried out, in the items which the greatest impact on the composition of the cost, or in which there may be an uncertainty with the real price.^[39] This will allow us to test the robustness of our results.

3. Ethics and dissemination

This study will be carried out in accordance with the norms and principles of the Declaration of Helsinki. The protocol was approved by the Clinical Research Ethics Committee of the *Fundació Institut Universitari per a la recerca a l'Atenció Primària de salut Jordi Gol i Gurina (IDIAPJGol)* on May 30, 2018 with code P18/080, and has also been authorized by the Primary Healthcare Directorate of the ICS. The SIDIAP database provides anonymised data, identified with an internal code, which makes it impossible, even for the research team, to identify any subject. For the same reason, informed consent will not be obtained. By these means, the confidentiality of the data of the individuals included in the study will be guaranteed, in accordance with the Organic Law on Protection of Personal Data (03/2018 of December 5, and in accordance with the provisions of the Regulation 2016/679 of the European Parliament and of the Council of 27 April 2016 on data protection, and all applicable national regulations. If any modification is required, it will be presented to the IDIAPJGol Clinical Research Ethics Committee for approval.

The results and conclusions of this study will be disseminated in Spain, as well as in international scientific and professional forums, with the results published in indexed scientific journals.

4. Discussion

The aim of the present study is to carry out an economic evaluation of all the anticoagulants indicated for the prevention of thromboembolic complications in patients with NVAf.

VKAs are the most used anticoagulants worldwide.^[40] However, the administration criteria differs in each country. For example, while in Continental Europe, the VKA most widely used is the acenocoumarol, in the United States and the rest of Europe, it is the warfarin.^[41] Several studies have been carried out with warfarin.^[15,16,19,20,25,42] Though, there is scarce literature on acenocoumarol,^[21,22,24,27] which is the most popular VKA in Spain. In the clinical practice, the results of the studies including warfarin are assumed to be generalizable.^[7] Nevertheless, and from the best of our knowledge, there is no evidence to support this assumption.

The main strength of our study is the analysis of all marketed anticoagulants from Spain, which will provide strong evidence about their differences, including both VKAs (warfarin and acenocoumarol). Another strength includes the quantification of indirect costs, such as the loss of productivity, associated with the

2 types of treatments. Since it is a population-based study, with RWD, more accurate and representative information will be available for health decision-makers.^{143,144} Moreover, most of the published research on this topic is based on hospital data, whereas our project will include variables and expenses related to PC settings, where most VKA controls are performed in our milieu.

4.1. Limitations

Our study has certain limitations. First, the database includes data that are dependent on the professional registry, which means that there may be some under-registration of some variables of interest. In addition, there are expenses that we cannot determine, such as those of medical transport or the journeys undertaken by patients themselves, which could therefore lead to the costs of VKA being underestimated. Also, we will not be able to include intangible costs (as patient suffering due to complications or caregiver overload) and operating costs, (such as overheads: water, furniture, building maintenance and input costs). However, these limitations should affect both groups of anticoagulants equally, so it is reasonable to assume that they will not have a significant impact on the result. Finally, a time horizon of 2 years could be too short a time for a health event to occur.

4.2. Future directions

The evaluation of drugs with real-world data, based on cost-effectiveness analyses, provides a valuable insight for other European countries, where the conditions of use of these drugs are usually similar.

This study could be of interest throughout Spain, as well as to other countries with similar guidelines for treating NVAF, as it will provide relevant information about direct and indirect costs, which, together with aspects of effectiveness and safety, could help shape the consensual decision-making of evaluating bodies, and thereby provide a stimulus to update current consensus documents. On the other hand, we consider that it would be interesting for future research to include the opinions of patients about their preferences for 1 type anticoagulant over another, since this is a factor that could influence adherence to treatment and, indirectly, its effectiveness and economic cost.

Acknowledgments

The authors acknowledge *IDIAPJGol* for having awarded the database scholarships and for enabling the intensification of the research activity, both of which are essential for the successful execution of the present study. We also thank the *Fundació Dr. Ferran* for the scholarship and their support for the *Generalitat de Catalunya's Industrial Doctorate* training programme. We greatly appreciate the valuable support of Dr Maria Ferré and Nurse Nuria Beguer.

Author contributions

Conceptualization: Zojaina Hernández Rojas, Maria Rosa Dalmau Llorca, Carina Aguilar Martín.

Data curation: Carina Aguilar Martín, Marc Casajuana, José Fernández-Sáez.

Funding acquisition: Zojaina Hernández Rojas, Maria Rosa Dalmau Llorca.

Formal analysis: Marc Casajuana, José Fernández-Sáez.

Investigation: Zojaina Hernández Rojas, Maria Rosa Dalmau Llorca, Carina Aguilar Martín, Marc Casajuana, Dolores Rodríguez Cumplido, Emma Forcadell Drago, Noèlia Carrasco-Querol, Josep Maria Pepio Vilaubi, Alessandra Queiroga Gonçalves, Josep M Alegret.

Methodology: Carina Aguilar Martín, Marc Casajuana, Alessandra Queiroga Gonçalves, Dolores Rodríguez.

Project administration: Zojaina Hernández Rojas, Maria Rosa Dalmau Llorca.

Supervision: Maria Rosa Dalmau Llorca, Josep M Alegret.

Validation: José Fernández-Sáez.

Visualization: Dolores Rodríguez Cumplido, Emma Forcadell Drago.

Writing – original draft: Zojaina Hernández Rojas.

Writing – review and editing: Maria Rosa Dalmau Llorca, Carina Aguilar Martín, Marc Casajuana, Alessandra Queiroga Gonçalves, José Fernández-Sáez, Dolores Rodríguez Cumplido, Emma Forcadell Drago, Noèlia Carrasco-Querol, Josep Maria Pepio Vilaubi, Josep M Alegret.

References

- [1] Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a global burden of disease 2010 study. *Circulation* 2014;129:837–47.
- [2] Gómez-Doblas JJ, Muñoz J, Martín JJA, et al. Prevalencia de fibrilación auricular en España. Resultados del estudio OFRECE. *Rev Esp Cardiol* 2014;67:259–69.
- [3] Jovičević M, Divjak I, Slankamenac P, et al. The most frequent causes of ischemic stroke in young adults. *Med Pregl* 2011;64:331–5.
- [4] Arboix A, Solà E, Castillo M, et al. Comparación del perfil de factores de riesgo cerebrovascular entre accidentes isquémicos transitorios e infartos cerebrales. *Med Clin (Barc)* 2003;121:292–4.
- [5] Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J* 2012;33:2719–47.
- [6] 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.
- [7] Generalitat de Catalunya. Servei Català de la Salut. Pautes per a l'harmonització de l'ús d'anticoagulants orals per a la prevenció de l'ictus i l'embòlia sistèmica en pacients amb fibril·lació auricular; 2018. Available at: https://catsalut.gencat.cat/web/contenut/minisite/catsalut/proveïdors_professionals/medicaments_farmacia/harmonitzacio/pautes/anticoagulants-orals-fibrilacio-auricular/pautes-harmonitzacio-anticoagulants-orals-en-fibrilacio-auricular.pdf [Accessed July 21, 2020].
- [8] Vidal Group . Vademecum: Su fuente de conocimiento farmacológico. Madrid: Barcelona; 2015. Available at: <https://www.vademecum.es/>. Accessed February 29, 2020
- [9] Lin PJ. Reviewing the reality: why we need to change. *Eur Hear Journal (Suppl)* 2005;7(E):15–20.
- [10] Schulman S. Care of patients receiving long-term anticoagulant therapy. *N Engl J Med* 2003;349:675–83.
- [11] Cheng JW, Barillari G. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in cardiovascular disease management: evidence and unanswered questions. *J Clin Pharm Ther* 2014;39:118–35.
- [12] Yeh CH, Hogg K, Weitz JI. Overview of the new oral anticoagulants: opportunities and challenges. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2015; 35:1056–65.
- [13] Solla-Ruiz I, Villanueva-Benito I, Paredes-Galán E, et al. Differences between patient-driven adherence to vitamin K antagonists and direct oral anticoagulants. Do few missed doses matter? ACO-MEMS Study *Thromb Res* 2019;20–7.
- [14] Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-Vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2018;39:1330–93.

- [15] Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. Guía ESC 2016 sobre el diagnóstico y tratamiento de la fibrilación auricular, desarrollada en colaboración con la EACTS. *Rev Esp Cardiol* 2017;70:50.e1–e84.
- [16] January CT, Wann LS, Calkins H, et al. 2019 AHA/ACC/HRS focused update of the 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society in collaboration with the Society of Thoracic Surgeons. *Circulation* 2019;140:e125–51.
- [17] Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de Posicionamiento Terapéutico UT.ACOD/VS/21112016. Criterios y recomendaciones generales para el uso de nuevos anticoagulantes orales directos (ACOD) en la prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular. November 2016. Available at: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/criterios-anticoagulantes-orales.pdf> [Accessed November 15, 2019].
- [18] Escobar C, Borrás X, Bover Freire R, et al. A Delphi consensus on the management of oral anticoagulation in patients with non-valvular atrial fibrillation in Spain: the ACO-PREFERENCE study. *PLoS One* 2020;15:e0231565.
- [19] Reynolds SL, Ghate SR, Sheer R, et al. Healthcare utilization and costs for patients initiating Dabigatran or Warfarin. *Health Qual Life Outcomes* 2017;15:1–9.
- [20] Kansal AR, Zheng Y, Pokora T, et al. Cost-effectiveness of new oral anticoagulants in the prevention of stroke in patients with atrial fibrillation. *Best Pract Res Clin Haematol* 2013;26:225–37.
- [21] Barón Esquivias G, Escolar Albaladejo G, Zamorano JL, et al. Cost-effectiveness analysis comparing apixaban and acenocoumarol in the prevention of stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation in Spain. *Rev Española Cardiol* 2015;68:680–90.
- [22] Restovic G, Carcedo D, McLeod EJ, et al. PCV72 cost-effectiveness of rivaroxaban versus acenocoumarol in the stroke prevention in patients with non-valvular atrial fibrillation in the Spanish setting. *Value Health* 2012;15:A375.
- [23] Bowrin K, Briere J-B, Fauchier L, et al. Real-world cost-effectiveness of rivaroxaban compared with vitamin K antagonists in the context of stroke prevention in atrial fibrillation in France. *PLoS One* 2020;15:e0225301.
- [24] Monreal-Bosch M, Soulard S, Crespo C, et al. Comparison of the cost-utility of direct oral anticoagulants for the prevention of stroke in patients with atrial fibrillation in Spain. *Rev Neurol* 2017;64:247–56.
- [25] González-Juanatey JR, Álvarez-Sabin J, Lobos JM, et al. Cost-effectiveness of dabigatran for stroke prevention in non-valvular atrial fibrillation in Spain. *Rev Española Cardiol* 2012;65:901–10.
- [26] Giner-Soriano M, Casajuana M, Roso-Llorach A, et al. Effectiveness, safety and costs of stroke prevention in non-valvular atrial fibrillation. Study of cohorts matched by Propensity score. *Aten Primaria* 2020;52:176–84.
- [27] Lekuona I, Anguita M, Zamorano JL, et al. Would the use of edoxaban be cost-effective for the prevention of stroke and systemic embolism in patients with nonvalvular atrial fibrillation in Spain? *Rev Española Cardiol* 2019;72:398–406.
- [28] IDIAP Jordi Gol. SIDIAP - Sistema de Información para el Desarrollo de la Investigación en Atención Primaria. Barcelona. Available at: www.sidiap.org/index.php/es/component/content/article?id=33:base-de-dades. Published 2014 [Accessed February 29, 2020].
- [29] Bolibar B, Fina Avilés F, Morros R, et al. Base de datos SIDIAP: la historia clínica informatizada de Atención Primaria como fuente de información para la investigación epidemiológica. *Med Clin (Barc)* 2012;138:617–21.
- [30] Del Mar García-Gil M, Hermsilla E, Prieto-Alhambra D, et al. Construction and validation of a scoring system for the selection of high-quality data in a Spanish population primary care database (SIDIAP). *Inform Prim Care* 2012;19:135–45.
- [31] Generalitat de Catalunya. Departament de Salut. CatSalut. Servei Català de la Salut. Conjunt mínim bàsic de dades (CMBD); 2017. Available at: <https://catsalut.gencat.cat/ca/proveïdors-professionals/registres-catelegs/registres/cmbd/> [Accessed February 29, 2020].
- [32] Generalitat de Catalunya. DOGC (Diari Oficial de la Generalitat de Catalunya); 2016. Available at: https://dogc.gencat.cat/es/pdogc_sobre_el_dogc/ [Accessed February 29, 2020].
- [33] Generalitat de Catalunya. Institut d'Estadística de Catalunya. Idescat. Indicadors de conjuntura econòmica. Índex de preus de consum (IPC); 2002. Available at: <https://www.idescat.cat/indicadors/?id=conj&cn=10261> [Accessed February 29, 2020].
- [34] Generalitat de Catalunya. Portal Jurídic de Catalunya. ORDRE SLT/42/2012, de 24 de febrer, per la qual es regulen els supòsits i conceptes facturables i s'aproven els preus públics corresponents als serveis que presta l'Institut Català de la Salut. DOGC; 2012. Available at: https://portaljuridic.gencat.cat/ca/pjur_ocults/pjur_resultats_fitxa/?documentId=601235&action=fitxa [Accessed February 29, 2020].
- [35] Fetter RB, Shin Y, Freeman JL, et al. Case mix definition by diagnosis-related groups. *Med Care* 1980;18(Suppl 2):1–53.
- [36] Huserau D, Drummond M, Petrou S, et al. Consolidated health economic evaluation reporting standards (CHEERS)-explanation and elaboration: a report of the ISPOR health economic evaluation publication guidelines good reporting practices task force. *Value Health* 2013;16:231–50.
- [37] INAHITA. The International Network of Agencies for Health Technology Assessment. Available at: <http://www.inahta.org/> [Accessed February 29, 2020].
- [38] Dodd S, Bassi A, Bodger K, et al. A comparison of multivariable regression models to analyse cost data. *J Eval Clin Pract* 2006;12:76–86.
- [39] Walker D. Allowing for uncertainty in economic evaluations: qualitative sensitivity analysis. *Health Policy Plan* 2001;16:435–43.
- [40] Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus Warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139–51.
- [41] Hirsh J, Dalen JE, Anderson DR, et al. Oral anticoagulants: mechanism of action, clinical effectiveness, and optimal therapeutic range. *CHEST* 2001;119:85–215.
- [42] Escobar C, Martí-Almor J, Pérez Cabeza A, et al. Direct oral anticoagulants versus vitamin K antagonists in real-life patients with atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Rev Española Cardiol* 2019;72:305–16.
- [43] Garrison LP, Neumann PJ, Erickson P, et al. Using real-world data for coverage and payment decisions: the ISPOR real-world data task force report. *Value Health* 2007;10:326–35.
- [44] Mahajan R. Real world data: additional source for making clinical decisions. *Int J Appl Basic Med Res* 2015;5:82.

Segunda publicación (en revisión):

Revista Española de Cardiología

Análisis de coste poblacional de los anticoagulantes orales directos versus los antagonistas de la vitamina K en fibrilación auricular no valvular en Cataluña. Estudio FANTAS-TIC

Population Cost Analysis of direct oral anticoagulants versus non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in non-valvular atrial fibrillation in Catalonia. FANTAS-TIC Study --Manuscript Draft--

Full Title:	Análisis de coste poblacional de los anticoagulantes orales directos versus los antagonistas de la vitamina K en fibrilación auricular no valvular en Cataluña. Estudio FANTAS-TIC Population Cost Analysis of direct oral anticoagulants versus non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in non-valvular atrial fibrillation in Catalonia. FANTAS-TIC Study
Abstract:	<p>Introducción: los anticoagulantes orales son el tratamiento de elección para prevenir eventos cardioembólicos en fibrilación auricular no valvular (FANV) y representan una proporción importante del gasto en farmacia. Se analiza a nivel poblacional, con datos de vida real en XX1, el coste sanitario directo del tratamiento anticoagulante en la FANV, comparando antagonistas de la vitamina K (AVK) frente a anticoagulantes de acción directa (ACOD).</p> <p>Métodos: análisis de costes utilizando una base de datos poblacional comparando AVK y ACOD, con un horizonte temporal de 1 año, desde la perspectiva del sistema sanitario. Se analizaron los costes de tratamiento, seguimiento y hospitalizaciones. Se realizó un emparejamiento por puntaje de propensión para analizar la diferencia de costes entre ambos. Se capitalizaron los costes al año 2023 utilizando tasas de descuento del 5,6% y 8,9%.</p> <p>Resultados: en 2017 en XX1 había 82.034 pacientes con FANV en tratamiento anticoagulante, 64.732 (79%) con AVK y 17.302 (21%) con ACOD. Desde la perspectiva del sistema sanitario, el coste por paciente/año es de 2.447,89€ con AVK vs 2.809,53€ con ACOD. Al emparejar, el coste por paciente/año fue 2.767,65€ con AVK vs 2.827,12€ con ACOD (diferencia de 59,47€ por paciente/año).</p> <p>Conclusión: existe escasa diferencia de costes entre AVK y ACOD. Los AVK se relacionan con un mayor coste en seguimiento y hospitalizaciones, mientras que los ACOD con un mayor coste en farmacia.</p>
Keywords:	Anticoagulantes; Costos y Análisis de Costos; Fibrilación auricular; Economía, farmacéutica; Acenocumarol; Warfarina; Dabigatrán; Rivaroxabán; Apixabán; Edoxabán.
Manuscript Number:	REC-D-23-00258
Article Type:	Original article/Artículo original
Section/Category:	Arritmias y estimulación cardiaca / Arrhythmias and cardiac stimulation
Corresponding Author:	Maria Rosa Dalmau Llorca, PhD Institut Catala De La Salut SPAIN
First Author:	Zojaina Hernández Rojas
Order of Authors:	Zojaina Hernández Rojas Maria Rosa Dalmau Llorca Carina Aguilar Martín Elisabet Castro Blanco José Fernández-Sáez Alessandra Queiroga Gonçalves Noèlia Carrasco-Querol Dolores Rodríguez Cumpido Manuel García-Goñi

Powered by Editorial Manager® and ProduXion Manager® from Aries Systems Corporation

	Marc Casajuana-Closas
	Josep Maria Alegret
Manuscript Region of Origin:	SPAIN

Carta de presentación/Carta de presentación

Tortosa-Reus, 24 de marzo de 2023

A la atención del Prof. Juan Sanchís,

Editor-Jefe de Revista Española de Cardiología

Adjuntamos el manuscrito titulado "*Análisis de coste poblacional de los anticoagulantes directos versus los antagonistas de la vitamina K en fibrilación auricular no valvular en Cataluña. FANTAS-TIC Study*", que agradeceríamos sea valorado para su posible publicación como Artículo Original en *Revista Española de Cardiología*. En este estudio presentamos, a nuestro entender, el primer estudio de costes sanitarios en vida real a nivel poblacional que compara del conjunto de los anticoagulantes directos comercializados en España frente a los antagonistas de la vitamina K en la fibrilación auricular no valvular, realizado además con financiación pública. Creemos que aporta información original y trascendente que podrá ser tomada en cuenta por los clínicos y las autoridades sanitarias.

El trabajo no se ha publicado previamente y su publicación está autorizada por todos los autores, así como por las autoridades responsables de las instituciones implicadas. En un manuscrito anterior describimos con detalle el protocolo del estudio (Medicine (Baltimore). 2020 Sep 4;99(36):e22054. doi: 10.1097/MD.00000000000022054).

En caso de que sea aceptado no se publicará en ningún otro medio ni en ningún otro idioma, ni siquiera en formato electrónico, sin el consentimiento por escrito del titular del copyright.

Agradecidos de antemano, quedamos a su disposición para cualquier aclaración.

Atentamente,

Zojaina Hernández

Rosa Dalmau

Josep M. Alegret

Track the status of your submission to Revista Española de Cardiología

Manuscript Number: REC-D-23-00258

Manuscript Title: Análisis de coste poblacional de los anticoagulantes orales directos versus los antagonistas de la vitamina K en fibrilación auricular no valvular en Cataluña. Estudio FANTAS-TIC

Population Cost Analysis of direct oral anticoagulants versus non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in non-valvular atrial fibrillation in Catalonia. FANTAS-TIC Study

Journal: Revista Española de Cardiología

Dear Maria Rosa Dalmau Llorca,

Your submitted manuscript is currently under review. You can track the status of your submission in Editorial Manager, or track the review status in more detail using Track your submission here:

<https://track.authorhub.elsevier.com?uuid=824a6191-e1a3-4d71-835f-d2503992d754>

This page will remain active until the peer review process for your submission is completed. You can visit the page whenever you like to check the progress of your submission. The page does not require a login, so you can also share the link with your co-authors.

AYUDAS Y BECAS IDIAP Jordi Gol



7a Convocatòria d'Ajuts SIDIAP 2017

TÍTOL PROPOSTA	CODI PROPOSTA GIR	CODI SIDIAP	IP	USR	RESOLUCIÓ FINAL
Antecedents sociodemogràfics i de comorbiditat de les persones diagnosticades de FM a l'AP de Catalunya	17/347	304	GLORIA SAUCH	CATALUNYA CENTRAL	CONCEDIT
Anàlisis del coste del tratamiento anticoagulante en la fibrilación auricular no valvular dentro de la Atención Primaria del Instituto Catalán de la Salud	17/348	305	ZOJAINA HERNÁNDEZ	TERRES DE L'EBRE	CONCEDIT
Factores asociados a la progresión a insuficiencia renal terminal i predicció del risc als cinc anys en individus de 50 anys o més en atenció primària	17/349	306	BETLEM SALVADOR	METRO SUD	CONCEDIT
Impacto clínico y económico de la no iniciación de los tratamientos de prevención primaria de enfermedades	17/352	309	MAITE PEÑARRUBIA	METRO SUD	DENEGAT
Com els nivells de ferritina sèrica determinen la incidència de depressió puerperal	17/350	307	ENRIC ARAGONÉS	TARRAGONA	CONCEDIT
Estudio de prevalencia de Síndrome metabólico y FRCV en la población de Lleida	17/351	308	LAURA GARCÍA ESTEVE	LLEIDA	DENEGAT
Xifres de pressió arterial en els pacients hipertensos, segons l'ús de diferents analgèsics	17/353	310	MENCIA BENÍTEZ	BARCELONA	DENEGAT
Efecto sobre la mortalidad y hospitalizaciones de los fármacos inhalados en pacientes con Insuficiencia cardiaca y enfermedad obstructiva crónica concomitante	17/354	311	JOSE M. VERDÚ	BARCELONA	DENEGAT
Predicció del risc cardiovascular mitjançant escales en pacients amb trastorn mental sever: estudi de cohorts	17/355	312	NOEMÍ OLONA	BARCELONA	CONCEDIT
L'error diagnòstic en la MPOC a Catalunya: un estudi de base poblacional	17/356	313	PERE TORAN	METRO NORD	CONCEDIT

Barcelona, 27 d'Abril de 2018



Zojaina Hernández Rojas, Investigador/a Principal del projecte *Análisis del coste del tratamiento anticoagulante en la fibrilación auricular no valvular en Atención Primaria*

C
E
R
T
I
F
I
C
A
T

Ha estat guanyador/a de la **19a Beca ICS per a la capacició en investigació i realització del doctorat a l'Atenció Primària** de l'IDIAP Jordi Gol, resolta el 12/03/2019. El projecte té el codi d'expedient 7Z19/014.

Concepció Violán Fors
Directora

Barcelona, a 18/03/2019

Certificat només vàlid pel lliurament dels premis IDIAP-ICS. No vàlid per carrera professional ni altres mèrits.

Registre Nº: 12473

IMP-030-CT V02

Resolución AGAUR - Doctorado Industrial



Segona Resolució parcial definitiva de la convocatòria de doctorats industrials (DI) 2018.

Fets

1. La Resolució EMC/307/2017, de 17 de febrer (DOGC núm. 7316 – 24.2.2017), aprova les bases reguladores de doctorats industrials (DI).
2. La Resolució EMC/591/2018, de 26 de març (DOGC núm. 7590 – 3.4.2018), modifica la Resolució EMC/307/2017, de 17 de febrer, per la qual s'aproven les bases reguladores de doctorats industrials (DI).
3. La Resolució EMC/964/2018, d'11 de maig (DOGC núm. 7622 – 18.5.2018), obre la convocatòria de doctorats industrials (DI) 2018 (ref. BDNS 398838).
4. En data 25.6.2018 es publica al DOGC núm. 7649, la Correcció d'Errades a la Resolució EMC/964/2018, d'11 de maig.
5. El 5 de desembre de 2018 es reuneix la comissió de selecció de la convocatòria de doctorats industrials (DI) 2018.

Fonaments de dret

1. És d'aplicació la Llei 38/2003, de 17 de novembre, general de subvencions i el Reial decret 887/2006, de 21 de juliol pel qual s'aprova el Reglament de la Llei 38/2003, de 14 de novembre.
2. El capítol IX del Decret legislatiu 3/2002, de 24 de desembre, pel qual s'aprova el Text refós de la Llei de finances públiques de Catalunya, regula el règim jurídic de les subvencions i les transferències de la Generalitat de Catalunya.
3. La Resolució UNI/962/2005, d'1 de febrer, per la qual s'aproven les bases generals que han de regir la concessió de beques i ajuts convocats per l'AGAUR.
4. El Decret 223/2013, de 15 d'octubre, crea la Seu electrònica de la Generalitat de Catalunya i en regula el funcionament, així com el del Registre electrònic i el Tauler electrònic.
5. L'Ordre ECO/172/2015, de 3 de juny, (DOGC núm. 6890, de 11.6.2015), regula les formes de justificació de subvencions.



6. La base 15.1 de la Resolució EMC/307/2017, de 17 de febrer, preveu que es podran dictar resolucions parcials definitives en les dates que es faran constar a la convocatòria corresponent.
7. L'article 5.2 de la Resolució EMC/964/2018, d'11 de maig, estableix el següent:
" Es preveu dictar tres resolucions parcials definitives en les dates següents:
– Segona resolució parcial: segona quinzena de novembre de 2018.
[...]"
8. L'article 6 de la Resolució EMC/964/2018, d'11 de maig, estableix que la resolució de concessió correspon al Consell de Direcció de l'AGAUR i, per delegació, a la CEAR i al CEAU o la persona que n'ocupa la presidència, segons l'acord del Consell de Direcció de 5 de desembre de 2002 (Resolució UNI/73/2003, de 14 de gener, DOGC núm. 3808, de 27.1.2003).
9. El president de la Comissió Executiva d'Ajuts Universitaris i el president de la Comissió Executiva d'Ajuts de Recerca, en l'ús de les funcions que els han estat delegades pel Consell de Direcció de l'Agència, en sessió de 5 de desembre de 2002, i vista la proposta de resolució definitiva formulada pel director executiu de l'AGAUR;

Resolen:

1. Concedir els ajuts que es detallen en el document adjunt: Sol·licituds Concedides, per un import de 1.456.080,00€ a càrrec de les partides 409.0001, 440.0001, 449.0001, 470.0001, 482.0001 del pressupost de l'AGAUR per als anys 2018, 2019 i 2020, en el marc de la convocatòria de doctorats industrials (DI) 2018, en els termes que s'hi fan constar.
2. Sotmetre l'atorgament dels ajuts al compliment per part dels seus destinataris de les condicions i obligacions previstes a la Resolució EMC/307/2017, de 17 de febrer, per la qual s'aproven les bases reguladores de doctorats industrials (DI), a la Resolució EMC/591/2018, de 26 de març, que modifica la Resolució EMC/307/2017, de 17 de febrer, i a la Resolució EMC/964/2018, d'11 de maig, per la qual s'obre la convocatòria de doctorats industrials (DI) 2018.

Contra aquesta resolució, que exhaureix la via administrativa, es pot interposar un recurs potestatiu de reposició davant el president de la Comissió Executiva d'Ajuts Universitaris i el president de la Comissió Executiva d'Ajuts de Recerca de l'AGAUR, en el termini d'un mes, a comptar des de l'endemà de la seva publicació al tauler electrònic de l'Administració de la Generalitat de Catalunya, o bé es pot interposar directament recurs contenciós administratiu davant el jutjat contenciós administratiu de Barcelona, en el termini de dos mesos, a comptar des de l'endemà de la seva publicació al tauler esmentat, de conformitat



amb el que preveuen els articles 123 i 124 de la Llei 39/2015, d'1 d'octubre, del Procediment Administratiu Comú de les Administracions Públiques, i els articles 8, 14 i 46 de la Llei 29/1998, de 13 de juliol, reguladora de la jurisdicció contenciosa administrativa.

Signat,

P. d (Resolució UNI/73/2003, de 14 de gener, DOGC de 27.1.2003)

CPISR-1 C
Josep Pallarès
Marzal

Signat digitalment per
CPISR-1 C Josep Pallarès
Marzal
Data: 2019.01.04 10:26:49
+01'00'

El president de la Comissió Executiva
d'Ajuts Universitaris
Josep Pallarès Marzal

Joan Gómez Pallarès
Barcelona
2018.12.27 12:09:22 +01'00'

El president de la Comissió Executiva
d'Ajuts de Recerca
Joan Gómez Pallarès

Núm. d'exp.	Empresa	C.I.E.	Import. atornat. empresa	Organisme de recerca	Import. atornat. org. recerca	Identificació Candidat/a
2018 D 040	ESTUDIO BAY S.L.(VISION)	865684813	21.600,00 €	Universitat Pompeu Fabra	Q881.8003J	Alicia Cañellas Viayor
2018 D 041	AGROSERVEIS.CAT S.L.	945707140	21.600,00 €	Universitat de Barcelona	Q881.8003F	Alfred Palma Guillén
2018 D 042	Adlink Software Científic, S.L.	938852053	21.600,00 €	Universitat Politècnica de Catalunya	Q881.8003J	Alejandro Chienes López
2018 D 043	GHV Genetic Development, S.L.	887887899	21.600,00 €	Universitat de Barcelona	Q881.8003J	Jean Espell Gkekopoulos
2018 D 044	Institut Català de la Salut	Q38502890	21.600,00 €	Universitat Rovira i Virgili	Q881.8003J	Zojaina Rañela Hernández Rojas
2018 D 045	Institut Cartogràfic i Geològic de Catalunya (ICGC)	Q881.8003D	21.600,00 €	Universitat de Barcelona	Q881.8003F	Carlos García Rodríguez
2018 D 046	Wide Eyes Technologies S.L.	866594586	21.600,00 €	Universitat Politècnica de Catalunya	Q881.8003F	Alexandra Carolina Yamani González
2018 D 047	NIENT	866999095	21.600,00 €	Universitat Politècnica de Catalunya	Q881.8003F	Francisco Numudín Álvarez González
2018 D 048	Inprocess Technology and Consulting group	864363450	21.600,00 €	Universitat Politècnica de Catalunya	Q881.8003F	Eduardo Inada De Azevedo
2018 D 049	FUNDACIÓ EURECAT	66621.0345	21.600,00 €	Universitat Politècnica de Catalunya	Q881.8003F	Carlos Sàez Comet
2018 D 050	FUNDACIÓ PRIVADA SANT ANDREU DE CASTELLICR	66241.3471	21.600,00 €	Universitat Politècnica de Catalunya	Q881.8003F	Iván Sánchez Martínez
2018 D 051	Barcelona Active, SAU SPM	A58235296	21.600,00 €	Universitat Autònoma de Barcelona	658020124	Yunelis Del Valle Salazar Vaircano
2018 D 052	CIRCUTOR, S.A.	A0851.3178	21.600,00 €	Universitat de Girona	Q881.8003F	David Lumbregas Carrasco
2018 D 053	Airborne Composites SL	864772597	21.600,00 €	Universitat de Girona	Q881.8003F	Jose Antonio González Ruiz
2018 D 054	QUERGUS TECHNOLOGIES SL	883848796	21.600,00 €	Universitat de Girona	Q881.8003F	Daniel Padilla Carrasco
2018 D 055	BECCERRA DRET PROCESSAL, S.C.P	865513434	21.600,00 €	Universitat de Barcelona	Q881.8003J	Borja Ganm Ballesteros
2018 D 056	BackOffice Associates	866561465	21.600,00 €	Universitat de Barcelona	Q881.8003J	Bernardo Harrous Prezel
2018 D 057	Nanomol Technologies S.L.	865425589	21.600,00 €	Consell Superior d'Investigacions Científiques	Q281.8002D	Lidia Ballell Hosa
2018 D 058	Biocontrol Technologies, S.L.	863545446	21.600,00 €	Universitat de Barcelona	Q881.8003J	Marina González Salvadó
2018 D 059	EXOCLOCK S.L.U	864355506	21.600,00 €	Universitat de Barcelona	Q881.8003F	María Expósito Ventura
2018 D 060	Imagine Creativity Center	865663650	21.600,00 €	Universitat Politècnica de Catalunya	Q881.8003J	Blana Ballarí Cordán
2018 D 061	Reig Jofre	A961.84882	21.600,00 €	Universitat de Girona	Q881.8003J	Anna López Solva
2018 D 062	Venair Ibérica S.A.U	A5811.09394	21.600,00 €	Universitat de Barcelona	659069740	Isabelina María Blus Bartra
2018 D 064	Rheo Diagnostics SL	867200501	21.600,00 €	Universitat de Barcelona	Q881.8003J	Susanna López Moscales
2018 D 066	Reig Jofre	A961.84882	21.600,00 €	Universitat de Barcelona	Q881.8003H	Marina López Comido
2018 D 068	Rheo Diagnostics SL	867200501	21.600,00 €	Universitat de Barcelona	Q881.8003J	Marina López Comido
2018 D 069	Analit Analiticos S.L.	867056754	21.600,00 €	Universitat Politècnica de Catalunya	Q881.8003F	Lourdes Elvira Véllez Mora
2018 D 070	Biopterna Synergies, S. L.	864386661	21.600,00 €	Universitat de Barcelona	Q881.8003F	Núria Zamora Casals
2018 D 071	ERCKOS, S.A.	A08006630	21.600,00 €	Universitat Politècnica de Catalunya	Q881.8003J	Beatrice Elena Jora
2018 D 072	Reig Jofre	A961.84882	21.600,00 €	Universitat de Barcelona	Q881.8003F	Jose Ignacio Valero Moreno
2018 D 073	Innovació i Economia Social en la Mediterrània, SEEL	FG6441.89	21.600,00 €	Universitat Politècnica de Catalunya	Q881.8003F	Mariona Cañellas Santos
2018 D 074	Matadero Frigorífico del Cardener	A08154650	21.600,00 €	Institut de Recerca i Tecnologia Agroalimentàries	Q881.8003F	Elise Oulet
					Q881.8003F	Ana Maria Otero Rodriguez

ANNEX. Sol·licituds concedides

INFORME DE COMITÉ ÉTICO IDIAP JORDI GOL



INFORME DEL COMITÈ ÈTIC D'INVESTIGACIÓ CLÍNICA

Rosa Morros Pedrós, Presidenta del Comitè Ètic d'Investigació Clínica de l'IDIAP Jordi Gol.

CERTIFICA:

Que aquest Comitè en la reunió del dia 25/04/2018, ha avaluat el projecte **Análisis del coste del tratamiento anticoagulante en la fibrilación auricular no valvular dentro de la Atención Primaria del Instituto Catalán de la Salud** amb el codi **P18/080** presentat per l'investigador/a **Zojaina Hernández Rojas**.

Considera que respecta els requisits ètics de confidencialitat i de bona pràctica clínica vigents.

Barcelona, a 31/05/2018



UNIVERSITAT ROVIRA i VIRGILI
Escola de Doctorat