

# Evaluación del paciente a tratar con anticoagulantes orales directos (DOAC) o dicumarínicos

Instructions for patients on direct oral anticoagulants and their physicians

Korin JD

*Consultor de Hematología del Sanatorio de los Arcos. Buenos Aires. Argentina*

Jkorin2009@hotmail.com

Fecha recepción: 26/06/2017  
Fecha aprobación: 15/11/2017



ARTÍCULO  
DE REVISIÓN

HEMATOLOGÍA  
Volumen 21 n° 3: 302-309  
Septiembre - Diciembre 2017

**Palabras claves:** anticoagulantes orales de acción directa, dicumarínicos.

**Keywords:** direct oral anticoagulants, vitamin K antagonists.

## Resumen

Los DOAC representan una evolución en la anticoagulación oral para prevención de tromboembolismo venoso (TEV) en cirugía ortopédica mayor de miembros inferiores, tratamiento del TEV en sus distintas fases y prevención de ictus cardioembólico por fibrilación auricular no valvular (FA). El presente artículo intenta diseccionar los diferentes aspectos a considerar en la elección de los agentes antitrombóticos disponibles en estas indicaciones, según diferentes aspectos clínicos y socio-económicos relevantes a la hora de decidir la terapéutica y los recursos para proveer adecuada información a los encargados de prescribirlos y a sus pacientes.

## Abstract

DOAC represent an evolution for oral anticoagulation in the prevention of venous thromboembolism in major orthopaedic surgery of the limbs, the treatment of the different phases of deep vein thrombosis and pulmonary embolism and the stroke prevention in non-valvular atrial fibrillation. This paper is aimed to dissect the different aspects to consider at the election of the antithrombotic agents, according to several clinical and socio-economical aspects leading to a better individualization of the treatment, and to provide useful resources for the practicing physician and his patients.

## Introducción

Desde 2008 los DOAC han demostrado progresivamente ser un recurso de valor en la prevención y tratamiento del tromboembolismo venoso y en la profilaxis del ictus en la fibrilación auricular (FA). Su empleo permite independizar la dosis de la medición del INR, y esto a su vez ha expandido la decisión de la prescripción a médicos generales y cardiólogos, con menor participación de los hematólogos en la toma de decisiones y seguimiento, pese a la existencia en nuestro país de clínicas de anticoagulación de probada eficiencia. Los dicumarínicos, sin embargo, siguen siendo una elección apropiada para muchos pacientes, en tanto se logre un tiempo en rango terapéutico mayor o igual a 65%. La educación médica continua de los médicos prescriptores de un anticoagulante resulta esencial para un correcto manejo de estos enfermos, aun con agentes a priori más sencillos de emplear. Es el propósito de este trabajo dotar al profesional que indica un tratamiento anticoagulante de algunas armas para una elección más adecuada del agente antitrombótico y de instrumentos sencillos para sus pacientes.

De este modo, éstos podrán recibir una instrucción que les permita colaborar con el tratamiento en la vida diaria evitando errores, aumentando la adherencia al entender la importancia de cumplir las indicaciones y evitar complicaciones cuando concurren a servicios de emergencia por hemorragias o interurrencias.

### 1. Elección del anticoagulante

Es imposible comparar los nuevos agentes entre sí porque la única metodología disponible ha sido la confrontación contra un único agente: warfarina.

No se ha realizado ninguna comparación de DOAC contra acenocumarol, que es el agente más utilizado en nuestro medio y de vida sensiblemente más corta que la warfarina, con claras ventajas sobre ésta ante la necesidad de *bridging* aunque con más inestabilidad en los controles.

Tampoco se han cotejado los DOAC contra heparinas de bajo PM (HBPM) en enfermos neoplásicos con TEV, con lo cual éstas siguen siendo por ahora los agentes de elección en ese contexto.

Ningún DOAC ha producido más sangrado que la warfarina: el tema de seguridad no es lo más relevante. La elección suele hacerse sobre todo por el costo y algunas características individuales de cada paciente. La **Tabla 1** expone una comparación inicial entre las características de ambos tipos de anticoagulantes.

Con referencia a dicha tabla, cabe señalar como ejemplo la marcada diferencia en el número de pacientes incluidos con warfarina en los estudios en FA contra placebo realizados entre 1989 y 1993: 2900, en contraste con los 71683 de los 4 estudios pivotaes que comparan los 4 nuevos DOAC contra warfarina entre 2009 y 2013.

Merece enfatizarse que dosis fijas de DOAC no significa que todos reciben la misma dosis, sino que ésta no se ajusta por resultados de controles de laboratorio que midan su efecto sobre parámetros de coagulación o su concentración sanguínea, sino por la capacidad potencial para acumulación por menor excreción renal, como muestra la **Tabla 2**. De esto resulta que el médico prescriptor debe contar con alguna aplicación en su escritorio o teléfono que le permita calcular la depuración de creatinina frente al enfermo.

**Tabla 1.** Comparación entre dicumarínicos y DOAC

Parámetros	Warfarina	DOAC
Comienzo	Lento	Rápido
Dosificación	Variable	Fija
Interacción con alimentos	Sí	No
Interacción con drogas	Muchas	Escasas
Necesidad de medición de efecto para ajuste de dosis	Sí	No
Vida media	Larga	Corta
Antídoto	Sí	Sí (Dabigatran)
Experiencia de uso	Extensa y mejor en clínicas de anticoagulación	Extensa en estudios. Menor en la vida real, excepto por especialistas

**Tabla 2.** Ajuste de dosis según DOAC y depuración de creatinina medida por fórmula de Cockcroft

Depuración de creatinina	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban
> 50 ml/min	150 mg 2 x d	20 mg 1 x d	5 mg 2 x d <sup>a</sup> 2.5 mg 2 x d <sup>a,b</sup>
30-49 ml/min	150 mg 2 x d	15 mg 1 x d	5 mg 2 x d <sup>a</sup> 2.5 mg 2 x d <sup>a,b</sup>
15-29 ml/min	75 mg 2 x d	15 mg 1 x d	5 mg 2 x d <sup>a</sup> 2.5 mg 2 x d <sup>a,b</sup>

a. Con 2 ó más de: edad > 80, peso < 60 o creatinina > 1.5 mg/dl

b. Datos limitados en pacientes con ClCr 15-29 ml/min

Los DOAC deben considerarse como drogas individuales más que como grupo de agentes antitrombóticos en el momento de la prescripción.

Al no haber comparaciones directas, y tomando como ejemplo prevención de ictus en FA, las ven-

tajas de indicar uno u otro de estos agentes versus warfarina se expresan por el número necesario para tratar (NNT) para evitar un evento prevenible. La **Tabla 3** muestra estos valores<sup>(1)</sup>.

**Tabla 3.** Reducciones de riesgo relativo y números necesarios para tratar derivados de los estudios randomizados de DOAC contra warfarina en FA. Modificado de Kumana CR y col<sup>(1)</sup>

Estudio n	ARISTOTLE 18.201		RE-LY 12.098		ROCKET F 14171	
	Apixaban	5 mg 2 x d	Dabigatran	150 mg 2 x d	Rivaroxaban	20 mg/d
DOAC y dosis	RRR %	NNT/año	RRR%	NNT/año	RRR%	NNT/año
ACV y embolia sistémica (punto final primario)	20	303	33	182	21	217
Mortalidad	10	238	11	228	42	528
Sangrado intracraneano	49	428	74	364	42	528
Sangrado mayor	30	120	6	475	-3	-1166

Es evidente la importancia diferente que estos NNT tan altos tienen para la elección en un paciente individual (muy escasa) que para políticas de salud de organismos oficiales o de empresas privadas que promuevan a través de subsidios el precio final para favorecer el empleo de uno u otro agente (más elevada).

En FA es esencial ampliar el número de pacientes que reciben anticoagulación que disminuya el riesgo de ictus. Se calcula que en Argentina la mitad de los pacientes no recibe el anticoagulante que su riesgo sugiere y que se podrían prevenir 5000 embolias cerebrales por año indicando un antitrombótico que provea profilaxis adecuada. Los DOAC serían especialmente útiles en esta área. Sin embargo, en nuestro medio, la barrera más difícil a vencer para generalizar su empleo es el costo, que recae en forma directa en el paciente.

Esta característica no es exclusiva de nuestro país. Un análisis de 70498 pacientes que iniciaron anticoagulación en USA entre 2010 y 2012 medicados con warfarina 62%, dabigatran 30% y rivaroxaban 8%, muestra que los pacientes con mayor riesgo embólico (*score* CHA2DS2-VASc > 2) y mayor riesgo hemorrágico (*score* ATRIA > 5) tendieron a recibir warfarina más frecuentemente (RR ajustados 0.75 y 0.66 respectivamente) y sobre todo que los que debieron aportar más del 20% del costo directo del fármaco recibieron todavía más probablemente warfarina que DOAC (RR ajustado 2.03)<sup>(2)</sup>. En conclusión: el costo directo es el factor más importante en la elección de un anticoagulante.

La edad del paciente a anticoagular es otro aspecto relevante en la toma de decisiones, ya que implica la presencia de comorbilidades que pueden alterar la efectividad y aumentar el riesgo de sangrado, como deterioro de función renal, disminución de adherencia por mayores costos, bajo peso y aumento de necesidad de analgésicos. Un meta-análisis sobre 10 estudios en 25031 mayores de 75 años<sup>(3)</sup>, demuestra que los DOAC mantienen su discreta superioridad en efectividad respecto de warfarina en este grupo etario: riesgo de embolia cerebral o sistémica 3.3% vs 4.7% con warfarina (OR: 0.65). En sangrado mayor o clínicamente relevante las cifras fueron similares para DOAC o dicumarínicos (6.4% vs 6.3%; OR 1.02). Sin embargo, las dosis recomendadas pueden variar (apixaban 2.5 mg 2 x d si además tienen peso menor a 60 kg o creatinina mayor 1.5 mg/dl; dabigatran 110 mg 2 x d, sin cambio de dosis para rivaroxaban excepto fallo renal).

A pesar de las recomendaciones sobre el uso preferencial de DOAC por las principales guías de sociedades internacionales, la incorporación de estos agentes ha sido más lenta de lo esperado por distintas barreras, entre las cuales pueden señalarse sus costos directos, la dificultad en asegurar adheren-

cia, la falta de métodos de laboratorio masivamente accesibles para medir su actividad y la ausencia de métodos seguros de reversión, siendo esta última situación mejorada con la aprobación de idarucizumab para el dabigatran.

La duración recomendada para su empleo varía entre permanente en FA, 3 a 6 meses para TEV y 2 a 6 semanas para profilaxis post-operatoria en Ortopedia. Los tratamientos más breves compiten con HBPM, de alto costo en nuestro país y el requerimiento de enfermería para inyectarlas, y resultan más aceptables para ser afrontados por los pacientes o los sistemas de salud. Los datos más relevantes en profilaxis de TEV en cirugía ortopédica provienen de USA, donde se describe un ahorro de 511 U\$S dólares por paciente en reemplazos de cadera y de 465 U\$S en reemplazos de rodilla empleando rivaroxaban en lugar de enoxaparina<sup>(4)</sup>.

En TEV, el incremento del costo se balancea con la posibilidad de evitar internaciones prolongadas y promover programas de asistencia domiciliaria.

La **Tabla 4** muestra los parámetros de eficacia, seguridad y el ahorro económico que brindan los DOAC en esta área<sup>(5)</sup>.

**Tabla 4.** DOAC en tratamiento de TEV. Costos estimados en el mundo real. Las cifras negativas representan el ahorro de costos.

Evento	Apixaban vs Warfarina	Rivaroxaban vs Warfarina	Dabigatran vs Warfarina
TEV recurrente	9.4% vs 11.2%	9.9 vs 11.2%	12.2 vs 11.2%
Diferencia	-1.8%	-1.2%	+1.0
Diferencia de costos	-U\$S 1047	-U\$S 717	+U\$S 595
Sangrado mayor	3.3% vs 10.8%	5.8 vs 10.8%	8.2% vs 10.8%
Diferencia	-7.5%	-5.0%	-2.6%
Diferencia de costos	-U\$S 3392	-U\$S 2254	-U\$S 1167

Resulta claro, entonces, que el peso del costo con los DOAC es crítico para los pacientes con FA que tienen expectativa de uso permanente y a su cargo. Un informe del Patient-Centered Outcomes Research Institute de USA en 2015 menciona como costos directos para 30 días U\$S 16 para warfarina genérica 2 ó 5 mg diarios, U\$S 383 para rivaroxaban 20 mg diarios, U\$S 400 para apixaban 5 mg 2 x d y U\$S 373 para dabigatran 150 mg 2 x d.

Los esfuerzos para incrementar la prevención de ictus en AF han llevado a un aumento del empleo de DOAC del 4.2% al 37% según los últimos da-

tos del registro internacional Garfield y a un descenso simultáneo del uso de dicumarínicos del 83.4% al 50.6%, persistiendo un promedio inadecuado de tiempo en rango terapéutico en este grupo. Sin embargo, todavía 1 de cada 10 pacientes con CHA2DS2-VASc  $\geq 2$  y bajo riesgo de sangrado no recibe anticoagulación<sup>(6)</sup>.

Dados los costos directos e indirectos de la secuela de embolia cerebral en FA y del progresivo impacto de la cardioembolia a edades más avanzadas en la producción de ictus isquémico, resulta imprescindible a nivel sanitario promover un uso apro-

piado de anticoagulación, para lo cual los DOAC deberían cumplir un papel relevante. Un estudio de costo-efectividad<sup>(7)</sup> en una cohorte hipotética de pacientes de 70 años con FA y *score* CHADS2 mayor a 1 con depuración de creatinina normal, halló que la warfarina tiene el costo más bajo (US\$ 77.813) seguido por rivaroxaban (US\$ 78.738), dabigatran (US\$ 82.719) y apixaban (US\$ 85.326), aunque el estimado de años QALY favoreció al apixaban (8.47) seguido por dabigatran (8.41), rivaroxaban (8.26) y warfarina (7.97), siendo el apixaban en otros estudios también el DOAC de mayor costo-efectividad<sup>(8,9)</sup>. Nuevamente los estudios en población general no necesariamente concuerdan con las posibilidades económicas que debe afrontar un paciente frecuentemente añoso y en etapa de retiro de su vida laboral. Una política de apoyo para el empleo de las drogas de mayor efectividad/seguridad debería establecerse por los organismos sanitarios estatales o privados que también terminarán beneficiándose con el ahorro en recursos económicos.

## 2. Información para el paciente

Un paciente que reciba anticoagulantes debería saber al menos

- Por qué debe tomar la medicación
- Cuál es el riesgo de no tomarla
- Por cuánto tiempo es necesario tomarla
- Cuál es el riesgo del tratamiento
- Qué debe decirle a otros médicos que lo atiendan: “estoy anticoagulado con una de las nuevas drogas” (y en lo posible, cuál)
- Para el paciente que recibe dicumarínicos y va a cambiar a DOAC, por qué estas drogas son eficaces aunque su efecto no sea estrictamente medible por las pruebas de coagulación que usaba con la medicación anterior

Esta información debe redundar en evitar discontinuar estos agentes necesariamente menos supervisados que los dicumarínicos. ¿Cuál es la discontinuación en la vida real y en los estudios randomizados? Un reciente estudio italiano<sup>(10)</sup> muestra que en 473 pacientes tratados con dabigatran, 425 con rivaroxaban y 407 con apixaban en varios centros, 15.4% discontinuaron los DOAC en el primer año de tratamiento. La prescripción en pacientes con más co-

morbilidades se asoció a mayor discontinuación. En cuanto a drogas individuales se suspendió más el dabigatran (22%), seguido por rivaroxaban (14%) y apixaban (9%). Fue más frecuente el abandono de tratamiento por dabigatran por dispepsia y de rivaroxaban por sangrado. En meta-análisis de 18 estudios randomizados<sup>(11)</sup>, los DOAC tuvieron similar tasa de abandono que los dicumarínicos (en TEV 12.8% vs 14.4% y en FA 21.7 vs 22%).

Un paciente adecuadamente instruido debería en teoría aumentar la adherencia al tratamiento, percibir más rápidamente la presencia de hemorragia como signo de alarma e interactuar con mayor eficacia con los médicos de los Servicios de Guardia. Los escasos datos de encuestas en Europa sobre DOAC en el mundo real<sup>(12,13)</sup> muestran que 8% de los pacientes creían que la medicación era para tratar la FA y no para anticoagular, 62% de pacientes no escolarizados y 43% de los que tenían educación secundaria desconocían que el tratamiento implicara riesgo de sangrado y el 20% solamente sabían que se debían controlar para evaluar la función renal al menos una vez al año.

Los médicos prescriptores podemos emplear recursos de la web<sup>(14)</sup>, o utilizar guías prácticas como la de la Sociedad Europea del Ritmo Cardíaco<sup>(15)</sup>, para confeccionar cartillas que en forma sencilla expliquen el mecanismo de acción de los anticoagulantes, las dosis y precauciones con los DOAC, dietas recomendables en los pacientes con dicumarínicos, interacciones con otros medicamentos y pautas para la suspensión en caso de procedimientos invasivos o cirugías. Hay en ella instrucciones para los médicos que realizan la indicación y para los Servicios de Emergencia. En la página [www.noacforaf.eu](http://www.noacforaf.eu) figuran cartillas adaptables traducidas al castellano, como la de la **Figura 1**.

Instrucciones para los pacientes en castellano también pueden recogerse de la web proporcionadas por los Servicios de Salud del Principado de Asturias, donde se recalcan conceptos prácticos como actitud ante olvido de dosis, manejo de las cápsulas de dabigatran, evitar el uso concomitante de anti-inflamatorios no esteroides, etc., como se transcribe a continuación:



### Atrial Fibrillation Oral Anticoagulation Card

for non-vitamin K antagonist anticoagulants (NOACs)

Patient name: \_\_\_\_\_ DOB: \_\_\_\_\_

Patient address: \_\_\_\_\_



Oral anticoagulant, dosing, timing, with or without food: \_\_\_\_\_

Treatment indication and start date: \_\_\_\_\_

? Concomitant antiplatelet(s): type, indication, start & stop dates: \_\_\_\_\_

Name and address of physician, coordinating NOAC treatment: \_\_\_\_\_

Telephone number of coordinating physician or clinic: \_\_\_\_\_

More info:  
[www.NOACforAF.eu](http://www.NOACforAF.eu)  
[www.noacforaf.eu](http://www.noacforaf.eu)

Page 1

### Planned or unplanned visits

Date (or date range):	Site (GP; clinic; cardiologist; pharmacist; ...):	To do / findings:

Page 2

---

### Recommended follow-up

(see EHRA at [www.NOACforAF.eu](http://www.NOACforAF.eu) for information & practical advice )

**Check each visit:** 1. Adherence (pt. should bring remaining meds)?  
2. Thrombo-embolic events?  
3. Bleeding events?  
4. Other side effects?  
5. Co-medications and over-the-counter drugs.

**Blood sampling:** - monitoring of anticoagulation level is not required!  
- yearly: Hb, renal and liver function  
- if >75-80 y (especially if dabigatran or edoxaban), or frail:  
  6-monthly renal function  
- if CrCl ≤ 60 ml/min:  
  recheck interval in months = CrCl / 10  
- if intercurrent condition that may have impact:  
  renal and/or liver function

Date	Serum creatinine	Creatinine clearance	Hemo- globin	Liver tests

Page 3

### Important patient instructions

Take your drug exactly as prescribed (once or twice daily).  
No drug is no protection!  
Never stop your medicine without consulting your physician.  
Never add any other medication without consulting your physician,  
not even short-term painkillers that you can get without prescription.  
Alert your dentist, surgeon or other physician before an intervention.

### Concomitant medication

Name:	Dose:

### Emergency information

Standard tests do not quantitatively reflect level of anticoagulation!

Name & telephone of patient relative to contact: \_\_\_\_\_

Page 4

Figura 1. Información para confeccionar cartillas de anticoagulación para DOAC.

### Recomendaciones para los pacientes en tratamiento con anticoagulantes orales directos: Pradaxa®, Xarelto® y Eliquis®

- Los anticoagulantes orales hacen que la sangre tarde más en coagular, por ello existe un aumento del riesgo de hemorragia en los pacientes que los toman.
- Es preciso vigilar signos de la presencia de una hemorragia (sangre en las heces o heces negras, en orina, hematomas múltiples sin traumatismo previo, síntomas de anemia como cansancio y palidez) y consultarlos con su médico de Atención Primaria.
- En caso de una hemorragia importante y de golpes fuertes, aunque no sea evidente el sangrado, debe consultar con su médico.
- Deben tomarse a la misma hora aproximadamente. Si olvida tomar una dosis se puede recuperar en las primeras 6 horas, pasado este tiempo no la tome y espere a la siguiente dosis. En ningún caso debe doblar la dosis siguiente. Recuerde que los olvidos de dosis disminuyen de forma inmediata los beneficios del medicamento y provocan un aumento del riesgo de trombosis.
- Advertirá siempre su condición de paciente anticoagulado especialmente ante intervenciones quirúrgicas o procedimientos invasivos y en consultas al médico por otro proceso.
- Ante procedimientos dentales habituales no debe suspender el anticoagulante. Es recomendable que la última dosis se haya tomado al menos 6 horas antes del procedimiento. No se recomienda extraer dos piezas contiguas el mismo día. Su dentista debe evitar la anestesia radicular. Se recomiendan enjuagues con ácido tranexámico 3 veces al día los 2-3 días posteriores al procedimiento.
- No debe automedicarse. En especial debe evitar tomar fármacos antiinflamatorios (AINES) y antiagregantes por su cuenta, pues aumentan el riesgo de hemorragia. Puede tomar paracetamol.
- Se desaconseja la administración de fármacos por vía intramuscular.
- No debe suspender este fármaco por su cuenta. Existen alternativas de tratamiento que puede comentar con su médico.
- Si presenta un cuadro de diarrea o vómitos importantes debe tomar abundantes líquidos y acudir a su médico de Atención Primaria. Un deterioro agudo de la función renal puede conducir al acúmulo del fármaco en sangre.
- La manipulación de las cápsulas de Pradaxa puede afectar su eficacia. No debe sacarlas del blister hasta el momento de ser utilizadas.
- El uso de estos fármacos está contraindicado en el embarazo. Si es usted una mujer en edad fértil y sospecha que pueda estar embarazada, acuda de inmediato a su médico.

### Conclusiones

Los DOAC se han incorporado al armamentario terapéutico existente como cartas muy útiles para emplear en indicaciones precisas de anticoagulación que probablemente se expandan en el futuro. Se agregan a las existentes con un fuerte impulso desde la industria farmacéutica y en los consensos de expertos para reemplazarlas. Para que su empleo sea correcto y amplio es necesario insistir con la educación médica de los prescriptores, facilitar instrucciones sencillas y claras a los pacientes y promover mediante políticas sanitarias que puedan tener acceso a ellos todos los grupos etarios y socio-económicos plausibles de aprovechar de sus beneficios.

### Declaración de conflictos de interés:

El autor declara haber recibido honorarios de parte de Bayer y Boehringer Ingelheim por concepto de conferencias y actividades educativas en las que ha participado.

### Bibliografía

1. Kumana CR, Cheung BMY, Siu DCW, H Tse HF et Lauder IJ. Non-vitamin K oral anticoagulants versus warfarin for patients with atrial fibrillation: Absolute benefit and harm assessments yield novel insights. *Cardiovasc Ther.* 2016; 34: 100-106.
2. Lauffenburger JC, Farley JF, Gehi AK et al. Factors driving anticoagulant selection in patients with atrial fibrillation in the United States. *Am J Cardiol.* 2015; 115: 1095-1101.

3. Sardar P, Chatterjee S, Chaudhari S, Lyp GYH. New oral anticoagulants in elderly adults: Evidence from a meta-analysis of randomized trials. *J Am Geriatr Soc.* 2014; 62: 857-864.
4. Nutescu EA. Pharmacoeconomic implications of thromboprophylaxis with new oral anticoagulants after total hip or knee replacement in the USA. *Expert Opin Pharmacother.* 2013; 14: 525-534.
5. Amin A, Bruno A, Trocio J, Lin J, Lingohr Smith M. Real-world medical cost avoidance when new oral anticoagulants are used versus warfarin for venous thromboembolism in the United States. *Clin Appl Thromb/Hemost.* 2016; 22: 5-11.
6. <http://af.garfieldregistry.org/>. Datos a Junio 2017.
7. Harrington AR, Armstrong EP, Nolan PE Jr, Malone DC. Cost-effectiveness of apixaban, dabigatran, rivaroxaban, and warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation. *Stroke.* 2013;44(6):1676-1681.
8. Deitelzweig S, Amin A, Jing Y, et al. Medical costs of oral anticoagulants vs warfarin for atrial fibrillation patients with different stroke risks. *Cardiol Ther.* 2013; 2: 165-170.
9. Lip GY, Kongnakorn T, Phatak H, Kuznik A, Lanitis T et al. Cost effectiveness of apixaban versus other new oral anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation. *Clin Ther.* 2014; 36: 192-210.
10. Vedovati, MC, Verdecchia P, Giustozzi M et al. Permanent discontinuation of non vitamin K oral anticoagulants in real life patients with non-valvular atrial fibrillation. *Int J Cardiol.* 2017; 236: 363-369.
11. Chatterjee S, Sardar P, Giri JS, Ghosh J, Mukherjee D. Treatment discontinuations with new oral agents for long-term anticoagulation: Insights from a meta-analysis of 18 randomized trials including 101,801 patients. *Mayo Clin Proc.* 2014; 89: 896-907.
12. Hernandez Madrid A, Potpara TS, Dagres N et al. Differences in attitude, education, and knowledge about oral anticoagulation therapy among patients with atrial fibrillation in Europe: result of a self-assessment patient survey conducted by the European Heart Rhythm Association. *Europace.* 2016; 18: 463-467.
13. Amara W, Larsen TB, Sciaraffia E et al. Patients' attitude and knowledge about oral anticoagulation therapy: results of a self-assessment survey in patients with atrial fibrillation conducted by the European Heart Rhythm Association. *Europace.* 2016; 18: 151-156.
14. [www.Afibmaters.org](http://www.Afibmaters.org). Website for patients
15. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M et al. Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace.* 2015; 17, 1467-1507.
16. Recomendaciones para el manejo de la terapéutica anticoagulante en el perioperatorio y procedimientos invasivos. *Guías de diagnóstico y tratamiento SAH 2017*; 281-288