

## VALORACIÓN DE LA INCIDENCIA DE PRM/RNM EN PACIENTES TRATADOS CON ANTICOAGULANTES ORALES Y EVALUACIÓN DE LA INTERVENCIÓN FARMACÉUTICA EN FARMACIA COMUNITARIA

### *Assessment of the Incidence of DRP/NOM in Patients Treated with Oral Anticoagulants and Evaluation of Pharmaceutical Intervention in Community Pharmacy*

Laura María MARTÍNEZ DE MORENTIN DE BENITO; Carlos TRECEÑO LOBATO; Elena VALLES MARTÍN

Farmacia Treceño Lobato. Calle Doctor Morales, s/n. 47001. Valladolid, España  
Correo-e: [elenitavm@usal.es](mailto:elenitavm@usal.es)

**RESUMEN:** En los últimos años se ha incrementado el consumo de anticoagulantes orales debido a la alta incidencia de enfermedades cardiovasculares y al desarrollo de nuevos medicamentos. Estos fármacos están relacionados con un elevado índice de problemas de salud relacionados con PRM/RNM.

Se realizó un estudio observacional y transversal en una farmacia comunitaria urbana de Valladolid para evaluar la seguridad de los ACOD en comparación con los AVK en función de la identificación de PRM/RNM en pacientes ambulatorios.

El número de PRM/RNM por paciente en la muestra fue de 10,15, que implicaba 5,45 intervenciones potenciales. Los pacientes tratados con ACOD presentaron 2,3 PRM/RNM más que los tratados con AVK, lo que deriva en 1,3 intervenciones potenciales más. Sin embargo, cuando tenemos en cuenta sólo los PRM/RNM derivados de la terapia anticoagulante, los AVK producen 3,0 PRM/RNM frente a 1,4 PRM/RNM derivados del consumo de ACOD. Además, los pacientes tratados con AVK tienen 1,20 PRM/RNM moderados o graves más que los pacientes tratados con ACOD.

Estos datos demuestran que este tipo de pacientes debe ser un objetivo proactivo en los programas de atención farmacéutica.

*Palabras clave:* anticoagulantes orales; fibrilación auricular; tromboembolismo; atención farmacéutica; PRM/RNM.

**ABSTRACT:** In recent years, consumption of oral anticoagulants has increased due to the high incidence of cardiovascular diseases and the development of new drugs. These drugs are associated with a high rate of DRP/NOM related health problems.

An observational and cross-sectional study was carried out in an urban community pharmacy in Valladolid to evaluate the safety of DOACs compared to VKAs based on the identification of DRP/NOM in outpatients.

The number of DRP/NOM per patient in the sample was 10.15, which implied 5.45 potential interventions. The patients treated with DOACs presented 2.3 DRP/NMO more than those treated with VKA, which leads to 1.3 more potential interventions. However, when we take into account only the DRP/NOM only derived from anticoagulant therapy, VKAs produce 3.0 DRP/NOM compared to 1.4 DRP/NOM derived from the consumption of DOACs. In addition, patients treated with VKAs have 1.20 moderate or severe DRP/NOM more than patients treated with DOACs.

These data demonstrate that this type of patient should be a proactive target in pharmaceutical care programs.

*Keywords:* oral anticoagulants; atrial fibrillation; thromboembolism; pharmaceutical care; DRP/NOM.

## 1. INTRODUCCIÓN

Las enfermedades cardiovasculares tienen un innegable impacto en la morbimortalidad de la población, en especial en los países del Norte Global. En los últimos años se ha incrementado significativamente su uso. En 2010, el consumo de estos fármacos era de 6,62 dosis diaria definida por mil habitantes y día (DHD), lo que significa que el 0,6 % de la población estaba tratada con anticoagulantes, de los cuales la práctica totalidad (93%) era acenocumarol. En 2018 este número se dobló, alcanzándose un consumo de 12,45 DHD, lo que implica que un 1,24 % de la población estaría anticoagulada (más de 30.000 pacientes en Castilla y León) (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, 2021).

Estos datos indican que el consumo de anticoagulantes directos alcanzó en 2018 un 47 % del total de anticoagulantes a pesar de la limitación que suponen las restricciones en la dispensación de estos fármacos (visado de inspección) y que el informe de posicionamiento terapéutico de la AEMPS prioriza el uso de AVK en pacientes con fibrilación auricular no valvular (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, 2016; Foro de Atención Farmacéutica-Farmacia Comunitaria, 2019). Los ensayos clínicos pivotaes y los metaanálisis publicados demuestran que los ACOD son tan eficaces como los AVK y presentan una mortalidad menor, sobre todo por la menor incidencia de hemorragia intracraneal (Connolly *et al.*, 2009; Giugliano *et al.*, 2013; López *et al.*, 2017; Patel *et al.*, 2019; Schulman *et al.*, 2014).

En este trabajo, para comprobar si los pacientes anticoagulados oralmente realizan un uso adecuado de esta medicación, se tomará, por un lado, a pacientes tratados con antagonistas de vitamina K y, por otro, a pacientes que estén usando inhibidores directos, y se analizarán los posibles PRM, que son aquellas situaciones que causan o pueden causar la aparición de un resultado negativo asociado al uso de medicamentos (RNM). Los PRM son elementos del proceso que suponen al usuario de medicamentos un mayor riesgo de sufrir un RNM. Posteriormente, se analizará el posible desarrollo de RNM, que es un problema de salud no controlado en el paciente, atribuible al uso (o falta de uso) de los medicamentos, bien porque no se ha alcanzado el objetivo terapéutico deseado o porque se está produciendo un daño adicional (reacciones o efectos adversos de los medicamentos) (Foro de Atención Farmacéutica-Farmacia Comunitaria, 2019).

TABLA 1. Fármacos anticoagulantes orales y sus principales características  
 (Treceño y Jiménez, 2021)

Fármacos	Antagonistas de vitamina K (AVK) “Clásicos o indirectos” (B01AA)		Anticoagulantes directos (ACOD)	
	Warfarina (Aldocumar ®)	Acenocumarol (Sintrom ®)	Rivaroxabán (Xarelto®) Apixabán (Eliquis®) Edoxabán (Lixiana®)	Dabigatrán etexilato (Pradaxa®)
Mecanismo de acción	Interfieren en la síntesis hepática de los factores de la coagulación II, VII, IX y X y reducen sus niveles de manera dosis-dependiente.		Inhibidores del factor Xa (B01AF). Inhibidor de trombina (B01AE).	
Indicación	Tratamiento y prevención de trombosis venosa y de fibrilación auricular, además de para la profilaxis de tromboembolismo asociado a prótesis.		Prevención de ictus o embolias en pacientes con fibrilación auricular y otros factores de riesgo, en el tratamiento de trombosis venosa y en la profilaxis de embolia pulmonar en pacientes con trombosis venosa diagnosticada.	
Reacciones adversas	Sangrado y úlceras bucales.		Hemorragias.	
Acción ante una reacción adversa	Ante hemorragias bruscas se debe suspender inmediatamente el tratamiento, administrar transfusión y vitamina K.		Se puede administrar factor VIIa o protrombina. Existe un antídoto específico, el idarucizumab.	

<p>Interacciones que potencian la acción anticoagulante</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Antibióticos de amplio espectro por afectar a la flora intestinal que produce vitamina K.</li> <li>• AAS y otros AINES al ejercer una acción antiagregante plaquetaria y pudiendo llegar a producir hemorragia digestiva.</li> <li>• ISRS que disminuyen la captación de serotonina por parte de las plaquetas y favorecen la aparición de hemorragia.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• AAS y otros AINES antiagregante plaquetaria y pudiendo llegar a producir hemorragia digestiva.</li> <li>• ISRS de serotonina que disminuyen la captación de serotonina por parte de las plaquetas y favorecen la aparición de hemorragia.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• AAS y otros AINES al ejercer una acción antiagregante plaquetaria y pudiendo llegar a producir hemorragia digestiva.</li> <li>• ISRS de serotonina que disminuyen la captación de serotonina por parte de las plaquetas y favorecen la aparición de hemorragia</li> <li>• Amiodarona: inhibición de la glicoproteína P, al ser el dabigatrán sustrato de la Gp-P.</li> </ul>
<p>Interacciones que reducen la acción anticoagulante</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rifampicina y carbamazepina que al ser inductores enzimáticos inducen el metabolismo de anticoagulantes.</li> <li>• Anticoceptivos orales que pueden incrementar la síntesis de los factores VII y X de coagulación.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rifampicina y carbamazepina que al ser inductores enzimáticos inducen el metabolismo de anticoagulantes.</li> </ul>	
<p>Controles especiales</p>	<p>Se deben monitorizar por medio del tiempo de protrombina que se suele hacer valorando el cociente internacional normalizado (INR), que es el índice que indica el tiempo que tarda en coagularse la sangre de una persona y que debe estar comprendido entre 2-3,5.                  Tener especial precaución con alimentos ricos en vitamina K.</p>		

## 2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

Las hipótesis planteadas son:

- Evaluar el riesgo de registrar un problema de salud (PS) derivado de un PRM/RNM en pacientes tratados con anticoagulantes orales.
- Valorar si el riesgo de registrar un PS derivado de un PRM/RNM es mayor en los pacientes tratados con anticoagulantes clásicos respecto a los anticoagulantes de acción directa.
- Evaluar el potencial de la intervención del farmacéutico reduciendo la incidencia de PS en estos pacientes.

Con base en esto, el objetivo principal es evaluar la seguridad de los ACOD en comparación con los AVK en función de la identificación de PRM/RNM.

## 3. MATERIALES Y MÉTODOS

### 3.1. *Diseño del estudio*

Se trata de un estudio observacional y transversal que ha sido realizado en la Farmacia Treceño Lobato CB, farmacia urbana de la calle Doctor Morales, s/n, de Valladolid.

### 3.2. *Población diana y tamaño de muestra*

Por un proceso de aleatorización simple y por la siguiente ecuación:  $N = (Z\alpha^2 P Q)/d^2$

Siendo:

$Z\alpha$  1,96 para una confianza del 95 %

P: la prevalencia de pacientes en tratamiento con ACOD en la población es del 1,2 %

Q: (1-P)

d: precisión del 5 %

$N = 18$ ; para asumir las pérdidas consideradas la muestra será de 22 pacientes. Por lo que se han tomado 11 pacientes bajo tratamiento de ACOD y 11 con AVK. Se han recogido estos datos durante dos meses.

El protocolo del estudio se envió al Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos del Área de Salud Valladolid Este y, tras obtener el dictamen favorable con el código PI 22-2926 TFG NO HCUV, se comenzó el estudio.

A cada paciente se le han explicado los términos incluidos en el consentimiento informado, debiendo firmarlo para la protección de datos y, posteriormente, se le ha realizado un cuestionario que incluía edad, sexo, tratamiento habitual, problema de salud que le llevó a la prescripción del anticoagulante y si había tenido algún problema de salud en los últimos 12 meses para analizar si estaba relacionado con la toma del anticoagulante.

### 3.3. *Criterios de exclusión*

- 1) Pacientes que lleven menos de un año en tratamiento con el anticoagulante oral o que haya sido discontinuo en el tiempo, o tratados con un anticoagulante oral diferente en el último año.
- 2) Pacientes con deterioro cognitivo o que no pueden responder a la encuesta.

### 3.4. *Variables a analizar en el estudio y herramientas utilizadas*

#### 3.4.1. Análisis descriptivo de la muestra

Incluyendo edad, sexo, tratamiento, diagnóstico, PRM/RNM, PS. Consideramos un PRM/RNM como moderado o grave cuando requiere intervención más allá del ámbito de la intervención del farmacéutico para su resolución potencial. Para el tratamiento de estos datos se ha empleado el programa ViDAL Vademecum Drug Information Systems.

#### 3.4.2. Análisis bivariante

Entre la tasa de incidencia de PS derivados de un PRM/RNM producido por el tipo de tratamiento anticoagulante y el resto de las variables de la muestra, con cálculo de OR (IC 95 %) y p valor. En este análisis estadístico se han utilizado las herramientas Excel y RevMan, considerando un IC al 95 % con p valor de 0,05, siendo estadísticamente significativo cuando p valor < 0,05 y el intervalo de confianza no incluye el 0.

## 4. RESULTADOS

El trabajo de campo se realizó a lo largo de los meses de noviembre y diciembre de 2022 recabándose finalmente 20 pacientes, 10 por cada cohorte considerada.

TABLA 2. Características de la muestra (n = 20)

Características	Muestra n (%)
<b>Edad (años)</b>	
Media ± DE	79,75 ± 10,26
• Anticoagulantes directos	10 (50)
Media ± DE	77,7 ± 7,42
• Anticoagulantes AVK	10 (50)
Media ± DE	81,8 ± 12,56
<b>Sexo</b>	
Mujeres	12 (60)
Hombres	8 (40)
<b>N.º de tratamientos concomitantes</b>	
Media ± DE	7,75 ± 3,46
• Anticoagulantes directos	10 (50)
Media ± DE	8,4 ± 3,17
• Anticoagulantes AVK	10 (50)
Media ± DE	7,1 ± 3,78
Valor de p	0,4
<b>Patología (ACO)</b>	
Fibrilación auricular	7 (35)
Profilaxis del tromboembolismo en cardiopatía	7 (35)
Embolia pulmonar	3 (15)
Tromboflebitis	2(10)
Prevención de tromboembolismo postcirugía	1 (5)
• Anticoagulantes directos	10 (50)
Fibrilación auricular	7 (70)

Características	Muestra n (%)
Tromboflebitis	1 (10)
Embolia	1 (10)
Prevención de tromboembolismo postcirugía	1 (10)
• Anticoagulantes AVK	10 (50)
Profilaxis del tromboembolismo en cardiopatía	7 (70)
Embolia pulmonar	2 (20)
Tromboflebitis	1 (10)
<b>N.º de PRM/RNM</b>	
Media ± DE	10,15± 6,82
• Anticoagulantes directos	10 (50)
Media ± DE	11,3 ± 6,15
• Anticoagulantes AVK	10 (50)
Media ± DE	9,00 ± 7,59
Diferencia (IC95)	2,30 (-3,75, 8,35)
Valor de P	0,37
<b>N.º de intervenciones potenciales</b>	
Media ± DE	5,45 ± 6,82
• Anticoagulantes directos	10 (50)
Media ± DE	6,10 ± 3,14
• Anticoagulantes AVK	10 (50)
Media ± DE	4,80± 3,91
Diferencia (IC95)	1,3 (-1,81, 4,41)
Valor de P	0,41

TABLA 3. Características de los PRM/RNM e intervenciones

Características	Muestra n (%)
<b><u>Tipo de PRM</u></b>	
• Anticoagulantes directos	113 (55,7)
<b>Duplicidad</b>	4 (3,5)
<b>Interacciones con otros medicamentos, plantas medicinales, complementos alimenticios o alimentos</b>	48 (42,5)
<b>Alta probabilidad de efectos adversos</b>	49 (43,64)
<b>Dosis, pauta y/o duración no adecuada</b>	4 (3,5)
<b>Precaución de uso</b>	3 (2,7)
<b>Problema de salud insuficientemente tratado</b>	5 (4,4)
Media ± DE	11,3 ± 6,15
• Anticoagulantes AVK	90 (44,3)
<b>Duplicidad</b>	2 (2,2)
<b>Interacciones con otros medicamentos, plantas medicinales, complementos alimenticios o alimentos</b>	40 (44,4)
<b>Alta probabilidad de efectos adversos</b>	42 (46,7)
<b>Dosis, pauta y/o duración no adecuada</b>	5 (5,6)
<b>Contraindicación</b>	1 (1,1)
Media ± DE	9,00 ± 7,59
<b><u>PRM relacionados con la terapia anticoagulante</u></b>	
• Anticoagulantes directos	
Total PRM	14 (12,4)
Media ± DE	1,4 ± 1,26

Características	Muestra n (%)
• Anticoagulantes AVK	
Total PRM	30 (33,3)
Media ± DE	3,0 ± 1,63
Diferencia (IC95)	-1,60 (-2,88, -0,32)
Valor p	0,01*
<b><u>PRM moderados o graves</u></b>	
• Anticoagulantes directos	
Total PRM	49 (43,4)
Media ± DE	4,9± 3,51
• Anticoagulantes AVK	61 (67,7)
Media ± DE	6,1± 5,76
Diferencia (IC95)	-1,20 (-5,38, 2,98)
Valor p	0,57
<b><u>Intervenciones</u></b>	
• Anticoagulantes directos	61 (56,0)
Derivar al MAP proponiendo cambios en el tratamiento	4 (6,5)
Derivar al médico de atención primaria (MAP) comunicando el PRM/RNM	14 (23,0)
Ofrecer educación sanitaria	43 (70,5)
• Anticoagulantes AVK	48 (44,0)
Derivar al médico de atención primaria (MAP) comunicando el PRM/RNM	20 (41,6)
Ofrecer educación sanitaria	28 (58,3)

Los pacientes tratados con ACOD toman una media de 8,4 medicamentos frente a 7,1 de los pacientes tratados con AVK, sin que esta diferencia sea estadísticamente significativa.

En cuanto a los PRM, son más probables en ACOD, debido a que estos pacientes toman más medicamentos. Por esta razón, existe un mayor número de intervenciones potenciales en ellos. Esto hace que el perfil de los pacientes y sus tratamientos puedan ser diferentes; en el caso de los pacientes con ACOD es frecuente el uso de fármacos antiarrítmicos como amiodarona o betabloqueantes que también implican un número significativo de PRM/RNM.

Los tipos de PRM más frecuentes son para ambos casos las interacciones y la alta probabilidad de efectos adversos. Esto puede desencadenar en un RNM de inseguridad no cuantitativa, que en muchos casos puede requerir una intervención.

Los PRM relacionados directamente con la terapia anticoagulante resultan más frecuentes en pacientes tratados con AVK que producen 3,0 frente a 1,4 PRM/RNM de los ACOD, siendo esto significativamente estadístico. Al haber más interacciones directamente con estos fármacos, los PRM moderados o graves son 1,20 mayores en estos casos, y en comparación con los ACOD puede requerir en más casos la derivación al MAP.

## 5. DISCUSIÓN

En el estudio realizado en la Comunidad de Castilla y León se ha observado que la mayoría de los pacientes tratados con ACOD los usan en la profilaxis de los riesgos asociados a fibrilación auricular y los pacientes con AVK los toman mayoritariamente para la prevención del tromboembolismo con cardiopatía detectada, pero lo cierto es que generalmente están indicados para el tratamiento y prevención de trombosis venosa y de fibrilación auricular.

Esta circunstancia se contrapone a las recomendaciones recogidas en el informe de posicionamiento terapéutico de la AEMPS, que muestra que el uso de AVK estaría indicado en nuevos pacientes con fibrilación auricular no valvular que necesiten terapia anticoagulante oral y principalmente en aquellos con afectación valvular, a diferencia de lo visto en nuestro estudio, donde se constata que cada vez se prescriben más ACOD. Esto es también coherente con los datos de consumo de anticoagulantes a nivel nacional, donde se observa que dos tercios de los pacientes sometidos a tratamiento con anticoagulantes orales lo hacen ya con fármacos de acción directa (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, 2021; Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, 2016).

Sin embargo, el hecho de que cada vez más pacientes sean tratados con anti-coagulantes directos puede ser debido a varios factores. Por un lado, la evidencia disponible en los ensayos clínicos y observacionales realizados indica que el riesgo de hemorragia intracraneal es mayor en AVK que en ACOD, mientras que éstos presentan más hemorragia gastrointestinal (especialmente el dabigatrán). Por otro lado, la mortalidad es más alta en los pacientes tratados con AVK, por el mayor

riesgo de efectos adversos e interacciones; este hecho es coherente con nuestros resultados en los que se registran más PRM/RNM moderados y graves derivados de la terapia con el anticoagulante (Connolly *et al.*, 2009; Giugliano *et al.*, 2013; López *et al.*; 2017; Patel *et al.*, 2019; Schulman *et al.*, 2014).

Otro aspecto que debe de ser tenido en cuenta al prescribir estos fármacos es que, a nivel económico, algunos estudios sugieren que para el sistema de salud español deben considerarse como opciones más rentables los ACOD frente a AVK para la prevención de ictus en pacientes con fibrilación auricular, dado que los costes indirectos asociados con menores ingresos hospitalarios, menor proporción de rehabilitación y la ausencia de requisitos de monitorización del INR probablemente compensen la carga económica que supone el mayor coste de los ACOD (Escobar-Cervantes *et al.*, 2022).

Desde el punto de vista de la intervención realizada, los resultados son muy similares a los recogidos por Gómez *et al.* en número de tratamientos y tipo de RNM, si bien el número de PRM/RNM recabados por paciente fue más bajo en ese trabajo debido a que en nuestro estudio hemos incluido uno de los grupos (pacientes anticoagulados) con mayor riesgo de producir una interacción o una reacción adversa, especialmente los AVK (3 por paciente) (Gómez *et al.*, 2009). El PRM más frecuente en nuestro trabajo fue la interacción, al igual que en los datos analizados por Hämmerlei en un trabajo realizado en farmacias comunitarias de Alemania (Hämmerlein *et al.*, 2007).

En lo que se refiere a la intervención propuesta, en un 34 % de los casos se recomienda la intervención del MAP aunque sólo en el 3 % de los casos se propone un cambio en el tratamiento; estos datos son similares a los recabados en un estudio realizado en 112 farmacias comunitarias de distintos países europeos (Austria, Dinamarca, Alemania, Holanda, Portugal y España) en las que en un 26 % de las intervenciones propuestas por el farmacéutico se derivaba al paciente al MAP (Paulino *et al.*, 2004). En un trabajo realizado en Australia en 186 farmacias comunitarias este porcentaje se incrementaba a un 40 %, siendo los glucocorticoides, los AINE y los opioides los fármacos más afectados (Williams *et al.*, 2011).

Lo que es evidente en función de nuestros resultados es que los más de 10 PRM/RNM potenciales de este grupo de pacientes hace muy relevante la intervención y seguimiento por parte del farmacéutico comunitario, siendo especialmente importante en pacientes tratados con AVK y en los pacientes con diagnóstico de fibrilación auricular en los que los problemas son más frecuentes y graves al utilizar un número mayor de medicamentos.

## 6. CONCLUSIONES

- En nuestra muestra, la mayoría de los pacientes tratados con ACOD los usan preferentemente en la profilaxis de embolia y otros riesgos asociados a fibrilación auricular a pesar de las recomendaciones opuestas en este sentido.
- El número de PRM/RNM por paciente es de 10,15, un número muy alto, que deriva en 5,45 intervenciones potenciales, lo que indica que este tipo de pacientes debe ser un objetivo proactivo en los programas de atención farmacéutica.
- Los pacientes tratados con ACOD presentan 2,3 PRM/RNM más que los tratados con AVK, lo que deriva en más intervenciones potenciales, sin que la diferencia entre ambos sea significativa. Esto puede deberse al mayor número de tratamientos concomitantes por el tipo de diagnóstico.
- Sin embargo, cuando tenemos en cuenta sólo los PRM/RNM derivados de la terapia anticoagulante, los AVK producen 3,0 frente a 1,4 PRM/RNM derivados del consumo de ACOD, siendo esta diferencia estadísticamente significativa. Además, los pacientes tratados con AVK tienen 1,20 PRM/RNM moderados o graves más que los pacientes tratados con ACOD.

## 7. BIBLIOGRAFÍA

- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (Web). Noviembre 2016. Informe de posicionamiento terapéutico. Criterios y recomendaciones generales para el uso de los anticoagulantes orales directos (ACOD) en la prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular. Ref. UT\_ACOD/V5/21112016.
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (Web). Enero 2021 Utilización de antitrombóticos en España. Ref. v.130319.
- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A *et al.* Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 2009 Sep 17; 361(12):1139-1151.
- Escobar Cervantes C, Martí-Almor J, Cabeza AIP, Bowrin K, Llorac Moix A, Genís Gironès M *et al.* Real-world cost-effectiveness analysis of NOACs versus VKA for stroke prevention in Spain. *PLoS One.* 2022; 17(4):e0266658.
- Foro de Atención Farmacéutica-Farmacia Comunitaria (Foro AF-FC). Guía práctica para los Servicios Profesionales Farmacéuticos Asistenciales en la Farmacia Comunitaria. Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos; 2019.
- Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL *et al.* Edoxaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 2013 Nov 28; 369(22):2093-2104.

- Gómez MA, Villafaina A, Hernández J, Salgado RM, González MA, Rodríguez J *et al.* Promoting appropriate drug use through the application of the Spanish drug-related problem classification system in the primary care setting. *Ann Pharmacother.* 2009; 43(2):339-346.
- Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M *et al.* Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 2011 Sep 15; 365(11):981-992.
- Hämmerlein A, Griese N, Schulz M. Survey of drug-related problems identified by community pharmacies. *Ann Pharmacother.* 2007; 41(11):1825-1832.
- López-López JA, Sterne JAC, Thom HHZ, Higgins JPT, Hingorani AD, Okoli GN *et al.* Oral anticoagulants for prevention of stroke in atrial fibrillation: systematic review, network meta-analysis, and cost effectiveness analysis. *BMJ.* 2017; 359:j5058.
- Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W *et al.* Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 2011 Sep 8; 365(10):883-891.
- Paulino EI, Bouvy ML, Gastelurrutia MA, Guerreiro M, Buurma H, ESCP-SIR Rejkjavik Community Pharmacy Research Group. Drug related problems identified by European community pharmacists in patients discharged from hospital. *Pharm World Sci [Internet].* 2004 [citado el 1 de febrero de 2023]; 26(6):353-360.
- Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Schellong S, Eriksson H, Baanstra D *et al.* Extended Use of Dabigatran, Warfarin, or Placebo in Venous Thromboembolism. *N Engl J Med.* 2013 Feb 21; 368(8):709-718.
- Treceño C, Jiménez MI. Manual de farmacología básica para ciencias de la salud. Valladolid: Servicio de publicaciones de la UEMC; 2019.
- Williams M, Peterson GM, Tenni PC, Bindoff IK, Curtain C, Hughes J *et al.* Drug-related problems detected in Australian Community Pharmacies: The PROMISE Trial. *Ann Pharmacother.* 2011; 45(9):1067-1076.

