

Anticoagulantes orales no antagonistas de la vitamina K y riesgo de lesión hepática grave



Antonios Douros, MD, PHD,^{a,b,c} Laurent Azoulay, PHD,^{a,b,d} Hui Yin, MSC,^a Samy Suissa, PHD,^{a,b}
Christel Renoux, MD, PHD^{a,b,e}

RESUMEN

ANTECEDENTES Los anticoagulantes orales no antagonistas de la vitamina K (NACO) son fármacos relativamente nuevos que se emplean para la prevención del ictus en la fibrilación auricular no valvular (FANV). Sin embargo, existe cierta preocupación respecto a que su uso puede asociarse a efectos hepatotóxicos.

OBJETIVOS El objetivo de este estudio fue determinar si el uso de los NACO se asocia a un aumento del riesgo de lesión hepática grave, en comparación con el uso de los antagonistas de la vitamina K (AVK) en pacientes con FANV con o sin una hepatopatía previa.

MÉTODOS Con el empleo de bases de datos administrativas de los seguros de salud de la provincia canadiense de Québec, los autores llevaron a cabo un estudio de cohortes en pacientes con una FANV de nuevo inicio entre enero de 2011 y diciembre de 2014. Se calcularon los valores de la *hazard ratio* (HR) ajustada y los intervalos de confianza (IC) del 95% de la lesión hepática grave (definida por la necesidad de hospitalización o la muerte relacionada con ella) utilizando modelos de riesgos proporcionales de Cox dependientes del tiempo, para comparar el uso actual de NACO con el uso actual de AVK, por separado en los pacientes con o sin una hepatopatía previa.

RESULTADOS La cohorte la formaron 51.887 pacientes, entre los que había 3778 con una hepatopatía previa. Durante un total de 68.739 años-persona de seguimiento, 585 pacientes presentaron una lesión hepática grave. En comparación con el uso actual de AVK, el empleo actual de NACO no se asoció a un aumento del riesgo de lesión hepática grave en los pacientes sin hepatopatía previa o con ella (HR ajustada: 0,99; IC del 95%: 0,68 a 1,45; y HR ajustada: 0,68; IC del 95%: 0,33 a 1,37, respectivamente).

CONCLUSIONES En comparación con los AVK, los NACO no se asociaron a un aumento del riesgo de lesión hepática grave, independientemente de que hubiera o no una lesión hepática en la situación inicial. En términos generales, estos resultados resultan tranquilizadores respecto a la seguridad hepática de los NACO. (J Am Coll Cardiol 2018;71:1105-13) © 2018 American College of Cardiology Foundation.



Para escuchar el audio del resumen en inglés de este artículo por el Editor en Jefe del JACC, Dr. Valentin Fuster.



^aCentre for Clinical Epidemiology, Lady Davis Institute, Jewish General Hospital, Montreal, Québec, Canadá; ^bDepartment of Epidemiology, Biostatistics, and Occupational Health, McGill University, Montreal, Québec, Canadá; ^cInstitute of Clinical Pharmacology and Toxicology, Charité-Universitätsmedizin Berlin, corporate member of Freie Universität Berlin, Humboldt-Universität zu Berlin y Berlin Institute of Health, Berlín, Alemania; ^dGerald Bronfman Department of Oncology, McGill University, Montreal, Québec, Canadá; y ^eDepartment of Neurology and Neurosurgery, McGill University, Montreal, Québec, Canadá. Este trabajo fue financiado por una subvención de infraestructura de la *Canadian Foundation for Innovation*, y la base de datos se estableció gracias a una financiación no condicionada de Bayer Pharma AG. Los promotores no tuvieron ninguna otra intervención en el estudio. El Dr. Douros ha recibido una beca de investigación de la Fundación Alemana de Investigación (Deutsche Forschungsgemeinschaft). El Dr. Azoulay ha recibido un Chercheur-Boursier Award de los *Fonds de recherche du Québec-Santé* y una subvención William Dawson Scholar de la McGill University. El Dr. Suissa ha recibido el premio James McGill Professorship; ha recibido subvenciones de investigación de Bayer Pharma, Boehringer Ingelheim y Bristol-Myers Squibb; y ha participado en reuniones de consejos asesores y ha dictado conferencias para AstraZeneca, Boehringer Ingelheim y Novartis. Todos los demás autores no tienen ninguna relación que declarar que sea relevante respecto al contenido de este artículo.

Original recibido el 26 de septiembre de 2017; original revisado recibido el 1 de diciembre de 2017, aceptado el 1 de enero de 2018.

**ABREVIATURAS
Y ACRÓNIMOS****IC**, intervalo de confianza**HR**, *hazard ratio***CIE-10-CA**, Clasificación Internacional de Enfermedades-10ª revisión, para Canadá**ISQ**, *Institut de la statistique du Québec***MEDÉCHO**, *Maintenance et Exploitation des Données pour l'Étude de la Clientèle Hospitalière***NACO**, anticoagulantes orales no antagonistas de vitamina K**FANV**, fibrilación auricular no valvular**RAMQ**, *Régie de l'assurance maladie du Québec* (seguro de salud de la provincia canadiense de Québec)**AVK**, antagonista de vitamina K

Los anticoagulantes orales no antagonistas de la vitamina K (NACO [nuevos anticoagulantes orales]) se utilizan para la prevención del ictus isquémico en pacientes con fibrilación auricular no valvular (FANV) (1). Los NACO son inhibidores directos de enzimas de la coagulación. Así, el dabigatrán inhibe el factor IIa, mientras que el rivaroxabán, el apixabán y el edoxabán inhiben el factor Xa.

Aunque se ha observado que los diferentes NACO muestran unos perfiles de riesgo de hemorragia similares o mejores que los de los antagonistas de la vitamina K (AVK) (2), está surgiendo cierta preocupación por las descripciones de casos y los análisis de farmacovigilancia que indican un posible riesgo hepatotóxico asociado al uso de los NACO (3,4). Además, todos los NACO se han asociado a elevaciones de las transaminasas (5-7). Además, el ximelagatrán, un inhibidor del factor IIa, no obtuvo la autorización de comercialización debido a la preocupación existente por los posibles eventos adversos hepáticos (8,9). Así pues, la guía actual de la Sociedad Europea de Cardiología sobre el uso de los NACO recomienda una vigilancia anual de la función hepática (10).

Hasta la fecha ha habido tan solo 1 estudio observacional en el que se ha evaluado el riesgo de lesión hepática asociado al uso de los NACO, en el que se ha observado una disminución del riesgo en comparación con los AVK (11). Sin embargo, no está claro si estos resultados son consecuencia de limitaciones metodológicas, como el desvío hacia la clase de fármacos de comparación (es decir, los AVK) de los pacientes de alto riesgo o un sesgo de información (12). Además, dado que la población del estudio consistió en una combinación de pacientes con y sin hepatopatía previa, no pueden hacerse inferencias respecto a la hepatotoxicidad en función del estado hepático existente en la situación inicial. En consecuencia, son necesarios nuevos estudios para abordar esta importante cuestión de seguridad.

Así pues, el objetivo de este estudio de base poblacional fue determinar si el empleo de NACO se asocia a un aumento del riesgo de lesión hepática grave en comparación con el uso de AVK en pacientes con FANV con o sin una hepatopatía previa.

MÉTODOS

ORIGEN DE LOS DATOS. En este estudio se utilizaron las bases de datos informatizadas de los seguros de salud de la provincia canadiense de Québec (*Régie de l'assurance maladie du Québec* [RAMQ]), la *Maintenance et Exploitation des Données pour l'Étude de la Clientèle*

Hospitalière (MEDÉCHO) y el *Institut de la statistique du Québec* (ISQ). Estas bases de datos han sido ampliamente utilizadas con fines de investigación en el pasado (13-15), entre otros para los estudios de la anticoagulación oral en pacientes con FANV (16).

La RAMQ se encarga de administrar los servicios universales de asistencia sanitaria de todos los residentes que viven actualmente en la provincia canadiense de Québec. Dado que la cobertura de asistencia sanitaria es obligatoria para los residentes en Québec, esta base de datos incluye información de varios millones de beneficiarios (por ejemplo, 7.875.427 asegurados en 2013). La RAMQ cuenta con 3 bases de datos informatizadas: 1) la base de datos demográfica que incluye la edad, el sexo y el código postal de todos los individuos registrados; 2) la base de datos de servicios médicos que incluye información sobre el programa de servicios médicos, incluida la naturaleza del servicio prestado, la especialidad del médico que realiza el tratamiento y del médico que remite al paciente, la fecha y lugar, así como el código diagnóstico del servicio; y 3) la base de datos de prescripciones que contiene información sobre las prescripciones ambulatorias, incluido el nombre, la dosis y la cantidad de medicación dispensada, la fecha, el número de días de tratamiento prescrito y si ha habido o no una renovación de la dispensación o una nueva prescripción. El programa da cobertura a todas las personas de edad igual o superior a 65 años, los beneficiarios de la ayuda social y todos los residentes de Québec, que no tienen acceso a un programa de seguro de medicación privado (aproximadamente un 40% a 45% de la población de Québec).

La MEDÉCHO ha mantenido bases de datos de los pacientes hospitalizados desde 1980, y contiene datos relativos a todas las hospitalizaciones de Québec, incluida la fecha y tipo de ingreso y de alta, el tipo de centro hospitalario, los diagnósticos principales y secundarios y los códigos de las intervenciones realizadas (con las correspondientes fechas de intervención). Desde 2006, los diagnósticos se codifican mediante la versión mejorada de la Clasificación Internacional de Enfermedades-10ª revisión-para Canadá (CIE-10-CA), y las intervenciones se codifican según la *Canadian Classification of Health Interventions*.

Por último, el ISQ administra la base de datos de causas de muerte, que contiene las estadísticas de vida, como la fecha de muerte, el código médico correspondiente a la causa subyacente de la muerte, y el centro en el que se ha producido la defunción. Cada una de estas bases de datos contiene el número de Seguridad Social (anonimizado) de la persona, que se asigna al nacer o en el momento de pasar a ser residente, se mantiene inalterado a lo largo de toda la vida de la persona, y se emplea para vincular los registros con los de las bases de datos

de RAMQ y los de MEDÉCHO. Se ha observado que la exactitud general de la vinculación entre la base de datos de prescripción y la base de datos de servicios médicos es del 98% (17,18).

POBLACIÓN EN ESTUDIO. Hemos identificado a todos los pacientes de edad ≥ 40 años con un primer diagnóstico hospitalario o ambulatorio de fibrilación auricular (código de CIE-10: I48) entre el 1 de enero de 2011, fecha en la que el dabigatrán fue el primer NACO introducido para el tratamiento de la FANV en Québec (las fechas de autorización del rivaroxabán y el apixabán en Québec fueron enero de 2012 y diciembre de 2012, respectivamente), y el 31 de diciembre de 2014. La inclusión en la cohorte se definió como la fecha del primer diagnóstico hospitalario o ambulatorio de fibrilación auricular. Si el diagnóstico tenía lugar durante la hospitalización, la inclusión en la cohorte se definía como la fecha de alta hospitalaria. En todos los miembros de la cohorte se exigió que hubieran dispuesto de cobertura de medicación de la RAMQ durante un mínimo de 1 año antes de la inclusión en la cohorte, con objeto de que hubiera una información inicial suficiente sobre las comorbilidades y el uso previo de medicación. Para confirmar que el diagnóstico de fibrilación auricular fuera nuevo (carácter incidente del diagnóstico) e incluir tan solo a pacientes con FANV, excluimos a todos los pacientes en los que había alguna mención de fibrilación auricular previa a la inclusión en la cohorte, así como a los que tenían antecedentes de valvulopatía mitral o aórtica, reparación valvular o hipertiroidismo. Con objeto de tener en cuenta tan solo a los individuos que iniciaron un tratamiento con anticoagulantes orales, excluimos también a los pacientes con una prescripción de cualquier anticoagulante oral en el año anterior a la inclusión en la cohorte. Por último, excluimos a los pacientes en los que se había utilizado un tratamiento antirretroviral o un tratamiento con isoniazida o amoxicilina/ácido clavulánico en los 3 meses previos a la inclusión en la cohorte, ya que estas medicaciones se han asociado a un notable aumento del riesgo de hepatotoxicidad (19); sin embargo, la prevalencia de su uso antes de la inclusión en la cohorte fue baja (figura 1).

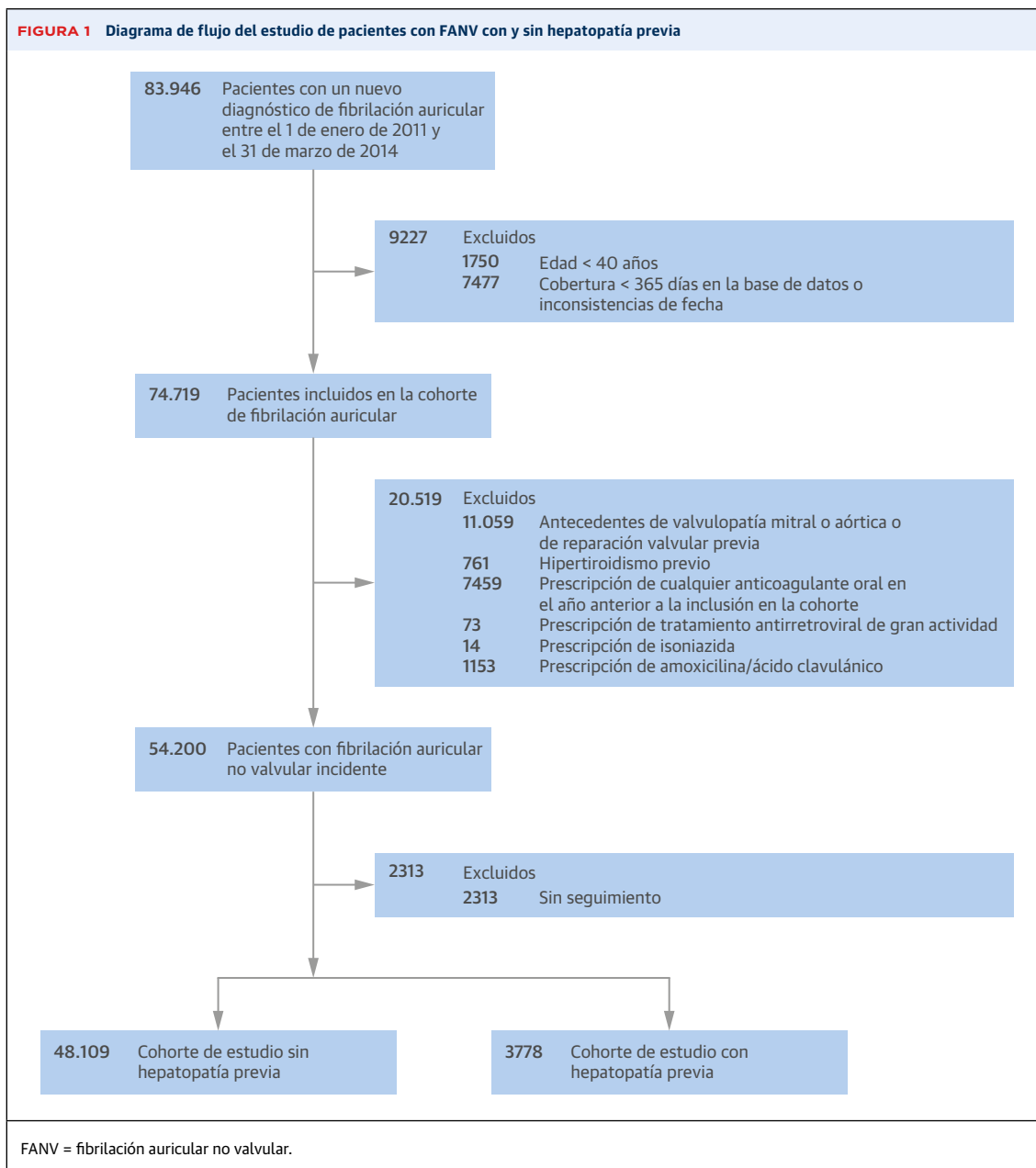
Dentro de esta cohorte, identificamos 2 subcohortes distintas, en función del estado hepático en el momento de la inclusión en la cohorte: 1) la subcohorte con hepatopatía previa la formaron todos los pacientes con FANV que tenían algún antecedente de hepatitis infecciosa, colangitis, síndrome de Budd-Chiari, enfermedad de Wilson, hemocromatosis, hepatopatía alcohólica u otra hepatopatía tóxica, fibrosis hepática, cirrosis hepática, insuficiencia hepática, tumores hepáticos malignos o benignos o trasplante hepático; y 2) la subcohorte sin hepatopatía previa la formaron el resto de pacientes con FANV. Se realizó un seguimiento de todos los individuos

de la cohorte hasta la aparición de un evento de los resultados evaluados en el estudio (que se definen más adelante), la fecha de emigración del paciente, la salida del programa de medicación de prescripción, la muerte por una causa no hepática o el final del periodo de estudio (es decir, el 31 de diciembre de 2014), lo que sucediera antes.

EXPOSICIÓN. Se analizaron todas las prescripciones ambulatorias de NACO y AVK autorizados para la FANV en Québec durante el periodo de estudio y que llevaron a una dispensación durante el periodo de seguimiento. Se utilizó una definición de la exposición dependiente del tiempo, en la que cada día-persona de seguimiento se clasificó en una de las siguientes 4 categorías mutuamente excluyentes: uso actual de un NACO en monoterapia (dabigatrán, rivaroxabán o apixabán), uso actual de un AVK en monoterapia, uso actual de 2 anticoagulantes orales o más, y ausencia de uso actual. Para todas las categorías, el tiempo-persona de exposición se definió mediante la duración de la prescripción más un margen adicional de 30 días. Así pues, se consideró que los pacientes tenían una exposición continua si la duración de una prescripción se solapaba con la fecha de la prescripción siguiente, utilizando el margen adicional en el caso de que 2 prescripciones sucesivas no se solaparan. Dado que los NACO constituyen una alternativa a los AVK (1), la categoría de referencia para todos los análisis fue la del uso actual de AVK.

CRITERIOS DE VALORACIÓN. El resultado de interés fue la lesión hepática grave, definida como una hospitalización por una lesión hepática o la muerte a causa de una lesión hepática, utilizando los respectivos códigos de la CIE-10 (K71, K72, K74.6, K75.9, K76.2, K76.9, Z944) en la MEDÉCHO (en cualquier lugar del registro de hospitalización) y en el ISQ (como causa subyacente de la muerte). Los códigos de la Clasificación Internacional de Enfermedades se han utilizado satisfactoriamente con anterioridad para evaluar los resultados hepáticos adversos (20,21).

COVARIABLES. En todos los modelos se introdujo un ajuste respecto a los factores de riesgo que se sabe que se asocian a la lesión hepática y que podrían influir también en la decisión de iniciar un tratamiento con anticoagulantes orales. Los parámetros demográficos, consistentes en la edad, el sexo y el año de inclusión en la cohorte, se determinaron en el momento de la inclusión en la cohorte. La edad se introdujo en el modelo de un modo flexible, como variable continua, utilizando *splines* cúbicos restringidos, con 5 nudos de interior para tener en cuenta una posible relación no lineal con el resultado (22). En los modelos se utilizó también un ajuste respecto a la insuficiencia cardíaca congestiva, la dislipidemia y la



diabetes mellitus registradas en cualquier momento anterior al de la inclusión en la cohorte, ya que estos trastornos se han asociado a la hepatopatía (23,24). Además, introdujimos un ajuste respecto al uso de paracetamol en el año anterior a la inclusión en la cohorte, ya que la hepatotoxicidad asociada al paracetamol es la causa más frecuente de lesión hepática inducida por medicamentos y la prevalencia de su uso en nuestra cohorte fue alta (tabla 1) (25). Por último, se aplicó un ajuste respecto al número de fármacos no anticoagulantes en el año anterior a la inclusión en la cohorte, como indicador indirecto de la salud general.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO. Utilizamos estadística descriptiva para resumir las características del conjunto de la cohorte y de las 2 subcohortes definidas según la existencia de una hepatopatía previa. Se calcularon para cada grupo de exposición las tasas de incidencia brutas para la lesión hepática grave con los intervalos de confianza (IC) del 95%, basándose en la distribución de Poisson. Utilizamos modelos de riesgos proporcionales de Cox dependientes del tiempo para estimar los valores de *hazard ratio* (HR) y los IC 95% de la lesión hepática grave asociada al uso actual de NACO en comparación con el uso de AVK. Se introdujo en los modelos un ajuste respecto a los

posibles factores de confusión antes enumerados. Todos los análisis se realizaron por separado para las 2 subcohortes.

ANÁLISIS SECUNDARIOS. Llevamos a cabo 4 análisis secundarios. En primer lugar, evaluamos si había una relación de duración-respuesta entre el uso actual de NACO y la lesión hepática grave, clasificando el uso actual en categorías con 3 duraciones predefinidas (< 3, 3 a 6 y > 6 meses). En segundo lugar, evaluamos si el uso actual de cada NACO concreto se asociaba a un aumento del riesgo de lesión hepática grave en comparación con el uso actual de AVK. Para este análisis en la subcohortes con hepatopatía previa, se consideraron de forma agrupada los inhibidores de factor Xa rivaroxabán y apixabán, por motivos de potencia estadística. En tercer lugar, para investigar una posible modificación del efecto según la edad, evaluamos si el riesgo de lesión hepática grave asociado a los NACO difería en los pacientes de edad ≤ 75 años respecto a los pacientes de > 75 años. Por último, para investigar una posible modificación del efecto según el sexo, evaluamos si el riesgo de lesión hepática grave asociado a los NACO difería entre los dos sexos.

ANÁLISIS DE SENSIBILIDAD. Llevamos a cabo 8 análisis de sensibilidad para evaluar la robustez de nuestros resultados. En primer lugar, para evaluar un posible error de clasificación de la exposición, repetimos el análisis principal utilizando un margen de tiempo adicional de 60 días y de 180 días entre las sucesivas prescripciones. En segundo lugar, utilizamos una definición más estricta de los resultados evaluados, teniendo en cuenta tan solo los diagnósticos de insuficiencia hepática (código de CIE-10: K72). En tercer lugar, introdujimos un ajuste para otras 16 variables con objeto de valorar la posibilidad de que hubiera factores de confusión adicionales (véase [Métodos 1, online](#)). En cuarto lugar, utilizamos el enfoque de puntuación de riesgo de enfermedad como método alternativo para el control de los factores de confusión (26). Se calculó la puntuación de riesgo de enfermedad con el empleo de una cohorte histórica de pacientes a los que se había diagnosticado una FANV entre el 1 de enero de 2007 y el 31 de diciembre de 2010. Realizamos regresiones logísticas multivariantes para evaluar la asociación entre cada covariable utilizada en el análisis principal y la lesión hepática, y a continuación estimamos el riesgo de lesión hepática inicial en cada miembro de la cohorte de estudio. El modelo final de valoración del resultado se estratificó entonces según los quintiles de la puntuación de riesgo de enfermedad. En quinto lugar, llevamos a cabo un análisis mediante *propensity score*, en un nuevo intento de introducir un control respecto a los factores de confusión (27). Identificamos los pacientes de nuestra cohorte que iniciaron un tratamiento de anticoagulación oral con un NACO o un AVK, y definimos la inclusión en la

TABLA 1 Parámetros demográficos y características clínicas en la situación inicial en los pacientes con y sin antecedentes previos de hepatopatía, con estratificación según el uso de medicamentos en el momento de la inclusión en la cohorte

	Cohorte completa	Uso en la inclusión en la cohorte*	
		Uso de NACO	Uso de AVK
Pacientes sin hepatopatía previa			
Total	48.109	7580	11.928
Edad, años	76,1 ± 10,7	75,6 ± 8,9	78,3 ± 8,9
Varones	23.244 (48,3)	3729 (49,2)	5662 (47,5)
Año de inclusión en la cohorte			
2011	14.751 (30,7)	1126 (14,9)	4390 (36,8)
2012	14.948 (31,1)	1818 (24,0)	4122 (34,6)
2013	14.695 (30,6)	3505 (46,2)	2860 (24,0)
2014	3715 (7,7)	1131 (14,9)	556 (4,7)
Insuficiencia cardíaca congestiva	7796 (16,2)	856 (11,3)	2427 (20,4)
Dislipidemia	14.376 (29,9)	1827 (24,1)	3848 (32,3)
Diabetes mellitus	12.714 (26,4)	1850 (24,4)	3729 (31,3)
Paracetamol	11.695 (24,3)	1459 (19,3)	3019 (25,3)
Número de fármacos no anticoagulantes	10,4 ± 6,6	9,4 ± 5,8	11,0 ± 6,4
Pacientes con hepatopatía previa			
Total	3778	285	735
Edad, años	75,3 ± 10,7	75,2 ± 9,9	76,5 ± 9,4
Varones	2083 (55,1)	159 (55,8)	398 (54,2)
Año de inclusión en la cohorte			
2011	1068 (28,3)	41 (14,4)	230 (31,3)
2012	1207 (32,0)	55 (19,3)	251 (34,2)
2013	1222 (32,4)	134 (47,0)	212 (28,8)
2014	281 (7,4)	55 (19,3)	42 (5,7)
Insuficiencia cardíaca congestiva	1129 (29,9)	77 (27,0)	275 (37,4)
Dislipidemia	1677 (44,4)	128 (44,9)	412 (56,1)
Diabetes mellitus	1510 (40,0)	102 (35,8)	335 (45,6)
Paracetamol	1315 (34,8)	86 (30,2)	256 (34,8)
Número de fármacos no anticoagulantes	13,3 ± 7,8	11,8 ± 7,0	14,2 ± 7,5

Los valores corresponden a media ± DE o n (%). * Medido en los primeros 3 meses siguientes a la inclusión en la cohorte.
NACO = anticoagulantes orales no antagonistas de vitamina K; AVK = antagonistas de la vitamina K.

cohorte como la fecha de la primera toma del NACO o el AVK después del diagnóstico de FANV. A continuación realizamos una regresión logística multivariante para estimar la probabilidad de recibir un NACO frente a la de un AVK, en función de todas las variables enumeradas en el artículo más la de “tiempo desde el diagnóstico de la FANV hasta el inicio del tratamiento” como covariable adicional. Eliminamos entonces los pacientes con distribuciones de *propensity score* no solapadas. El resto de pacientes fueron seguidos desde la inclusión en la cohorte hasta que pasaron de los NACO a los AVK o viceversa, hasta que abandonaron el tratamiento o hasta que presentaron un evento de la variable de valoración del resultado, lo que sucediera antes. Se permitió que los pacientes pasaran de un NACO a otro (por ejemplo, de dabigatrán a rivaroxabán) o de un AVK a otro durante el seguimiento. Por último, se estimó la HR de la lesión hepática con el empleo de un modelo de riesgos proporcionales de Cox con un ajuste respecto a los quintiles de la *propensity*

score, por separado para los pacientes con y sin hepatopatía previa. En sexto lugar, para evaluar la posibilidad de un factor de confusión que variara a lo largo del tiempo, repetimos el análisis principal, utilizando para ello un modelo de riesgos proporcionales de Cox estructural marginal (véase Método 2, online) (28). Por último, se llevó a cabo un análisis adicional teniendo en cuenta el riesgo en competencia debido a la muerte, con el empleo del modelo de subdistribución propuesto por Fine y Gray (29). Todos los análisis se realizaron con el programa SAS versión 9.4 (SAS Institute, Cary, North Carolina) y el programa R (R Foundation for Statistical Computing, Viena, Austria).

RESULTADOS

De los 48.109 pacientes sin hepatopatía previa, 319 fueron hospitalizados o fallecieron a causa de la lesión hepática (tasa de incidencia cruda: 4,9 eventos por 1000 años-persona). Durante el seguimiento, 9137 pacientes iniciaron un tratamiento con NACO y 13.899 pacientes iniciaron un tratamiento con AVK. De entre los que iniciaron un tratamiento con un NACO, 489 (5,4%) cambiaron de tratamiento para pasar a un AVK, mientras que 3128 (22,5%) pacientes que iniciaron un tratamiento con un AVK cambiaron a un tratamiento de NACO. Además, hubo 266 hospitalizaciones o muertes debidas a lesión hepática en los 3778 pacientes con hepatopatía previa (tasa de incidencia bruta: 69,4 eventos por 1000 años-persona). Durante el seguimiento, 347 pacientes iniciaron un tratamiento con NACO y 859 pacientes iniciaron un tratamiento con AVK. De entre los que iniciaron un tratamiento con un NACO, 14 (4,0%) cambiaron de tratamiento para pasar a un AVK, mientras que 167 (19,4%) pacientes que iniciaron un tratamiento con un AVK cambiaron a un tratamiento de NACO.

En la **tabla 1** se presentan las características de los pacientes con FANV tratados con un NACO frente a los tratados con un AVK en el momento de inclusión en la cohorte, según los antecedentes de hepatopatía previa. En ambas subcohortes, los pacientes tratados con NACO fueron de menor edad; tenían una menor probabilidad de presentar antecedentes de insuficiencia cardíaca congestiva, dislipidemia o diabetes mellitus; y era menos probable que hubieran tomado paracetamol, en comparación con los pacientes tratados con AVK. Además, era más probable que hubieran sido incluidos en la cohorte en los 2 últimos años del periodo de estudio.

En la **tabla 2** se muestran los resultados relativos al uso de NACO y el riesgo de lesión hepática grave en la subcohorte de pacientes sin antecedentes previos de hepatopatía. El uso actual de NACO no se asoció a un mayor riesgo de lesión hepática grave en comparación con el uso actual de AVK considerados de forma global (tasas de incidencia brutas: 3,9 frente a 4,5 por 1000 años-persona; HR ajustada: 0,99; IC del 95%: 0,68 a 1,45), y para cada una de las 3 categorías de duración del uso especificadas *a priori*. Además, los análisis específicos para cada fármaco mostraron unos riesgos similares para el dabigatrán, el rivaroxabán y el apixabán. La edad y el sexo no modificaron la asociación existente entre el uso de NACO y el riesgo de lesión hepática grave (**tablas 1 y 2 online**). Los resultados del análisis de sensibilidad se resumen en la **ilustración central** y se presentan detalladamente en las **tablas 3 a 10 online**. Globalmente, los resultados continuaron siendo coherentes con los del análisis principal, excepto por el análisis de sensibilidad en el que tan solo se tuvo en cuenta la insuficiencia hepática para definir el resultado a evaluar (HR ajustada: 0,59; IC del 95%: 0,30 a 1,16) (**tabla 5 online**). Sin embargo, este análisis con una definición más estricta del criterio de valoración del resultado se basó en un número bajo de eventos de exposición.

En la **tabla 3** se presentan los resultados relativos al uso de NACO en la subcohorte con antecedentes previos de hepatopatía. El uso actual de NACO se asoció a una disminución numérica, pero sin significación estadística, del riesgo de lesión hepática grave en comparación con el uso actual de AVK considerados de forma global (tasas de incidencia brutas: 24,5 frente a 44,8 por 1000 años-persona; HR ajustada: 0,68; IC del 95%: 0,33 a 1,37), y para la duración de uso < 3 y de 3 a 6 meses, pero no para la duración de uso de > 6 meses. Se observó también una disminución numérica, pero sin significación estadística del riesgo en los análisis específicos de cada fármaco por lo que respecta al dabigatrán y a los 2 inhibidores del factor Xa, rivaroxabán y apixabán. Sin embargo, los análisis de la relación entre duración y respuesta y los de los efectos de fármacos específicos se basaron en un número muy bajo de eventos de exposición. La edad y el sexo no modificaron la asociación existente entre el uso de NACO

TABLA 2 HR brutas y ajustadas para la asociación entre el uso de NACO y el riesgo de lesión hepática grave en los pacientes sin antecedentes previos de hepatopatía

Exposición*	Eventos	Años-persona	Tasa de incidencia (IC del 95%)†	HR bruta (IC del 95%)	HR ajustada (IC del 95%)‡
Uso actual de AVK	73	16.063	4,5 (3,6-5,7)	1,00 (referencia)	1,00 (referencia)
Uso actual de NACO	44	11.180	3,9 (2,9-5,3)	0,89 (0,61-1,29)	0,99 (0,68-1,45)
Duración del uso de NACO					
< 3 meses	17	2967	5,7 (3,3-9,2)	0,84 (0,49-1,43)	0,95 (0,55-1,63)
3-6 meses	12	2179	5,5 (2,8-9,6)	1,44 (0,77-2,70)	1,60 (0,85-3,01)
> 6 meses	15	6035	2,5 (1,4-4,1)	0,71 (0,40-1,26)	0,79 (0,45-1,39)
Tipo de NACO					
Dabigatrán	26	7579	3,4 (2,2-5,0)	0,83 (0,53-1,30)	0,92 (0,59-1,44)
Rivaroxabán	16	3297	4,9 (2,8-7,9)	0,98 (0,57-1,69)	1,13 (0,65-1,97)
Apixabán	2	301	6,6 (0,8-24,0)	0,95 (0,23-3,88)	1,05 (0,25-4,34)

* En el modelo se tuvieron en cuenta el uso actual de una combinación de AVK y NACO y la ausencia de uso de todo anticoagulante oral, pero no se presentan en la tabla. † Por 1000 años-persona. ‡ Ajustado para la edad, el sexo, el año de la inclusión en la cohorte, la insuficiencia cardíaca congestiva, la dislipidemia, la diabetes mellitus, el uso de paracetamol y el número de fármacos no anticoagulantes.

IC = intervalo de confianza; HR = hazard ratio; otras abreviaturas como en la **tabla 1**.

y el riesgo de lesión hepática grave (tablas 11 y 12 online). Los resultados de los análisis de sensibilidad continuaron siendo coherentes con los del análisis principal (tal como se resume en la **ilustración central**, y se presenta de manera detallada en las tablas 13 a 20 online).

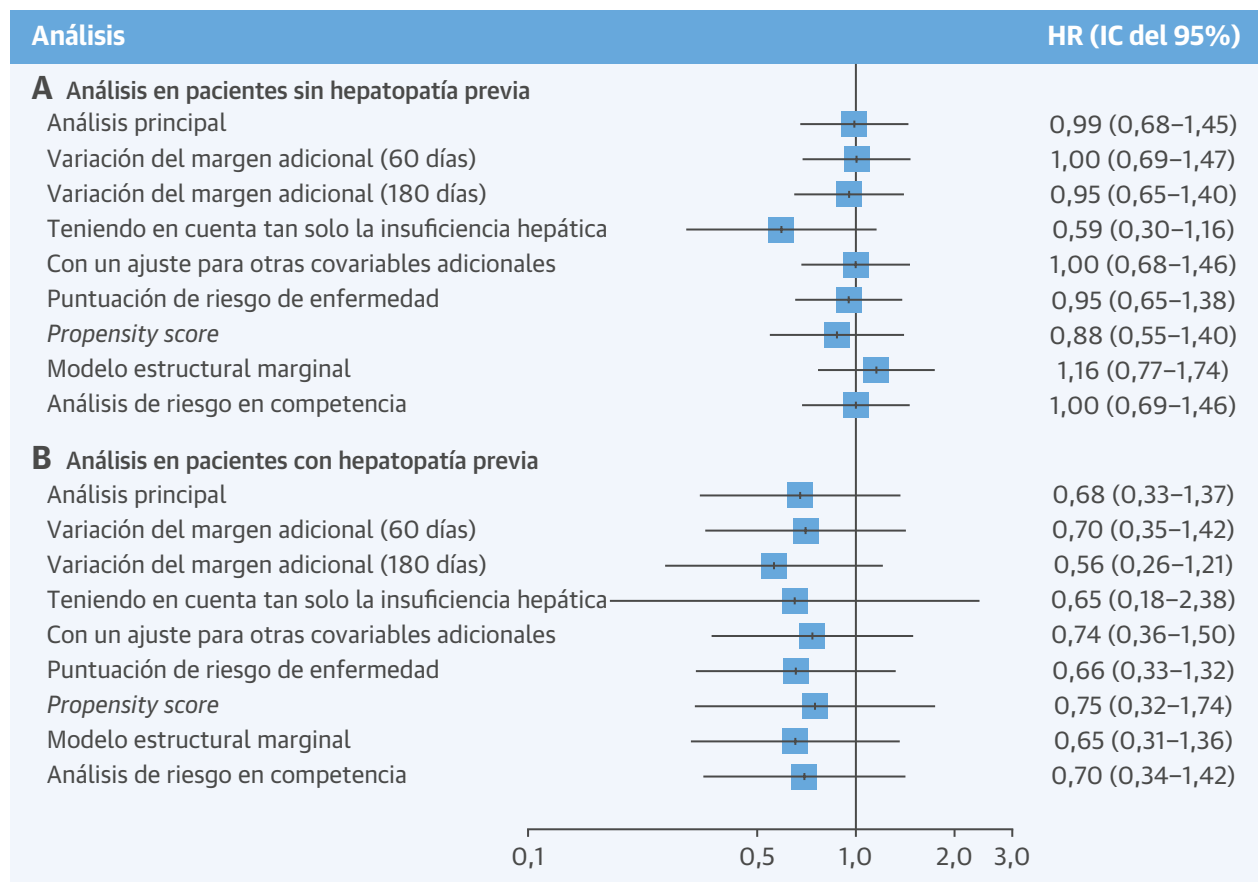
DISCUSIÓN

Nuestro estudio evaluó el riesgo de lesión hepática grave asociado al empleo de los NACO en las poblaciones específicas de pacientes con FANV sin antecedentes de hepatopatía previa y de pacientes con FANV con antecedentes de hepatopatía previa. En comparación con el uso de AVK, el uso de NACO no se asoció a un aumento del riesgo de lesión hepática grave, con independencia de los ante-

cedentes hepáticos previos existentes en la situación inicial, y tanto para el conjunto de la población como en los distintos niveles de duración del uso o con los distintos fármacos considerados por separado. Los resultados de los análisis principales continuaron siendo coherentes en diversos análisis de sensibilidad.

Hasta la fecha, los resultados existentes respecto al potencial hepatotóxico de los NACO son contradictorios (3,4,11). Las presentaciones de casos y los análisis de datos de farmacovigilancia han sugerido un aumento del riesgo de los NACO, y en especial del rivaroxabán (3,4). Sin embargo, es posible que algunos problemas como la infranotificación general de los eventos adversos, un aumento selectivo de la notificación respecto a los fármacos recientemente autorizados, como los NACO, y el hecho de

ILUSTRACIÓN CENTRAL NACO y lesión hepática: Gráficos de bosque para el análisis principal y todos los análisis de sensibilidad.



Douros, A. et al. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71(10):1105-13.

(A) Gráfico de bosque con los valores de HR para la lesión hepática asociada al uso actual de NACO en comparación con el uso actual de AVK en el análisis principal y en todos los análisis de sensibilidad en pacientes sin hepatopatía previa. (B) Gráfico de bosque con los valores de HR para la lesión hepática asociada al uso actual de NACO en comparación con el uso actual de AVK en el análisis principal y en todos los análisis de sensibilidad en pacientes con hepatopatía previa. IC = intervalo de confianza; HR = hazard ratio; NACO = anticoagulante oral no antagonista de vitamina K; AVK = antagonista de vitamina K.

TABLA 3 HR brutas y ajustadas para la asociación entre el uso de NACO y el riesgo de lesión hepática grave en los pacientes con antecedentes previos de hepatopatía

Exposición*	Eventos	Años-persona	Tasa de incidencia (IC del 95%)†	HR bruta (IC del 95%)	HR ajustada (IC del 95%)‡
Uso actual de AVK	36	804	44,8 (31,4–62,0)	1,00 (referencia)	1,00 (referencia)
Uso actual de NACO	10	409	24,5 (11,7–45,0)	0,61 (0,30–1,23)	0,68 (0,33–1,37)
Duración del uso de NACO					
< 3 meses	3	119	25,2 (5,2–73,7)	0,34 (0,11–1,11)	0,38 (0,12–1,24)
3–6 meses	2	84	23,8 (2,9–86,0)	0,79 (0,19–3,32)	0,87 (0,21–3,64)
> 6 meses	5	206	24,3 (7,9–56,6)	0,99 (0,38–2,57)	1,11 (0,43–2,87)
Tipo de NACO					
Dabigatrán	5	272	18,4 (6,0–42,9)	0,51 (0,20–1,30)	0,57 (0,22–1,45)
Rivaroxabán/apixabán	5	138	36,2 (11,8–84,6)	0,75 (0,30–1,92)	0,84 (0,33–2,16)

* En el modelo se tuvieron en cuenta el uso actual de una combinación de AVK y NACO y la ausencia de uso de todo anticoagulante oral, pero no se presentan en la tabla. † Por 1000 años-persona. ‡ Ajustado para la edad, el sexo, el año de la inclusión en la cohorte, la insuficiencia cardíaca congestiva, la dislipidemia, la diabetes mellitus, el uso de paracetamol y el número de fármacos no anticoagulantes.

Abreviaturas como en las tablas 1 y 2.

que los datos incluidos en las bases de datos de farmacovigilancia sean con frecuencia incompletos, limiten la validez de estas observaciones (30).

Recientemente, un estudio observacional ha mostrado una disminución del 43%, 12% y 30% del riesgo de lesión hepática asociado al dabigatrán, al rivaroxabán y al apixabán, respectivamente, en comparación con los AVK en pacientes con FANV (11). Sin embargo, los autores utilizaron una población formada por una combinación de pacientes con y sin hepatopatía previa (aproximadamente a un 5% de los pacientes se les había diagnosticado anteriormente una hepatopatía), de la que se excluyó tan solo a los pacientes con una hospitalización debida a lesión hepática en los 3 meses previos a la inclusión en la cohorte. En consecuencia, la modificación del efecto debida a la hepatopatía subyacente o el desvío de los AVK hacia los pacientes con hepatopatía subyacente, y por consiguiente con un mayor riesgo de sufrir una hepatopatía, podrían haber explicado estos resultados (12). Además, el uso de una definición de la exposición según el criterio de intención de tratar puede haber introducido una clasificación errónea de la exposición. En general, el enfoque de intención de tratar conduce a una clasificación errónea no diferenciada de la exposición, que causa un sesgo hacia el efecto nulo en las estimaciones del riesgo. Sin embargo, dado que el cambio de tratamiento de un AVK a un NACO se observa con más frecuencia que el cambio de un NACO a un AVK (31,32), no puede descartarse una clasificación errónea diferenciada de la exposición que dé lugar a un sesgo en las estimaciones del riesgo en el sentido contrario al del efecto nulo. Por último, la definición de la lesión hepática basada en los síntomas de baja especificidad, como la ictericia, y de posibles patologías extrahepáticas, como los trastornos de la vía biliar, puede haber introducido una clasificación

errónea de los resultados, lo cual constituye otro posible origen de sesgo en los estudios de observación.

Nuestro estudio evaluó el riesgo de lesión hepática grave asociado al empleo de los NACO por separado en los pacientes con FANV con o sin antecedentes previos de hepatopatía. En consecuencia, los resultados del análisis de cada subcohorte pueden generalizarse a las respectivas poblaciones. Además, utilizamos una definición de la exposición dependiente del tiempo, lo cual atenúa la clasificación errónea de la exposición. Sin embargo, con objeto de tener en cuenta la posibilidad de que se produjera o se diagnosticara la lesión hepática después de suspender la administración del fármaco, utilizamos también un margen de tiempo adicional de 60 y de 180 días en los análisis de sensibilidad. Por último, nuestra definición de la lesión hepática grave se basó tan solo en patologías específicas del hígado que motivaron una hospitalización o la muerte, y ello reduce los errores de clasificación en cuanto al resultado evaluado.

En los pacientes con FANV y sin hepatopatía previa, observamos que los NACO no se asociaban a un aumento del riesgo de lesión hepática grave en comparación con los AVK. En los pacientes con FANV con una hepatopatía previa, observamos una disminución numérica, pero sin significación estadística, del riesgo de lesión hepática grave asociada al uso de los NACO. Dado el pequeño tamaño de esta subcohorte, que motivó una menor precisión con unos IC del 95% relativamente amplios, no puede extraerse una conclusión sólida respecto a la posible seguridad de los NACO en comparación con los AVK. Una disminución del riesgo de lesión hepática con los NACO podría deberse a su menor grado de metabolismo hepático y eliminación en comparación con los AVK (3), dado que los fármacos con una menor intervención hepática en su farmacocinética se han asociado a una menor hepatotoxicidad (33). Sin embargo, el desvío antes mencionado de los AVK hacia los pacientes de alto riesgo podría haber explicado también los resultados. De hecho, dada la reciente preocupación surgida respecto a la posible hepatotoxicidad de los NACO, a diferencia del perfil de seguridad bien conocido de los AVK, que solo rara vez se han asociado a eventos adversos hepáticos (34,35), es posible que los médicos prescriban de manera preferente los AVK a los pacientes en los que perciben un mayor riesgo. Además, los pacientes en los que se prescribe por primera vez un NACO suelen ser de menor edad y gozar de mejor salud que los pacientes en los que se prescribe por primera vez un AVK (36,37), y esto se observó también en nuestro estudio.

PUNTOS FUERTES Y LIMITACIONES DEL ESTUDIO. Nuestro estudio tiene varios puntos fuertes. En primer lugar, evaluamos el riesgo de lesión hepática grave asociado al uso de NACO por separado en pacientes con

FANV con y sin antecedentes previos de hepatopatía. Por consiguiente, a la vez que aportan una evidencia indicativa de que el riesgo de hepatotoxicidad de los NACO en los pacientes con una función hepática inalterada es comparable al de los AVK, nuestros resultados son también una contribución valiosa para definir el perfil de riesgo de los NACO en los pacientes con un deterioro de la función hepática, dada la escasez de datos de seguridad clínica disponibles en el contexto de una hepatopatía subyacente (38). En segundo lugar, el contexto de base poblacional y los pocos criterios de exclusión aplicados durante la formación de la cohorte de nuestro estudio hacen que los resultados sean muy generalizables.

Nuestro estudio tiene también algunas limitaciones. En primer lugar, dado que la RAMQ no contiene valores analíticos, nuestra definición del resultado de valoración se basó tan solo en los códigos de la CIE-10 y no pudimos tener en cuenta las elevaciones de las enzimas hepáticas. Aunque es posible que esto haya reducido la sensibilidad de nuestra definición del resultado, incluimos tan solo casos de lesión hepática que hubiera requerido hospitalización o causado la muerte, y es más probable que esta información sea válida en las bases de datos (39). En consecuencia, no prevemos una clasificación errónea sustancial por lo que respecta al resultado evaluado. En segundo lugar, dado que se trata de un estudio de observación, es posible que haya factores de confusión residuales. Concretamente, el desvío de los pacientes de alto riesgo hacia los AVK podría ser una causa de sesgo. De hecho, los pacientes tratados con AVK fueron de mayor edad y presentaron una mayor prevalencia de factores de riesgo hepatotóxicos en la situación inicial. Con objeto de atenuar esta posible limitación, estratificamos a los pacientes en función de su estado hepático en la situación inicial e introdujimos un ajuste respecto a los posibles factores de confusión bien definidos. Asimismo, llevamos a cabo varios análisis de sensibilidad, por ejemplo con un ajuste para otras 16 covariables adicionales, con el empleo de la puntuación de riesgo de enfermedad y de la *propensity score* como métodos alternativos de controlar los factores de confusión, y con el empleo de un modelo de riesgos proporcionales de Cox estructural marginal para evaluar los posibles factores de confusión dependientes del tiempo; estos análisis produjeron unos resultados coherentes con los del análisis principal. Por

último, dado el tamaño relativamente pequeño de la subcohorte con antecedentes previos de hepatopatía, no podemos descartar una disminución del riesgo de lesión hepática grave asociado al empleo de los NACO en esa población. Por otra parte, para estimar el efecto con NACO específicos y sobre todo para los 2 inhibidores del factor Xa rivaroxabán y apixabán, será necesario reproducir los resultados debido al bajo número de eventos de exposición.

CONCLUSIONES

Nuestros resultados resultan tranquilizadores respecto a la seguridad hepática de los NACO. En comparación con los AVK, los NACO no se asociaron a un aumento del riesgo de lesión hepática grave en los pacientes con FANV con o sin una hepatopatía diagnosticada con anterioridad. Así pues, el hígado no debe ser un elemento central en la toma de decisiones del médico respecto a la anticoagulación oral apropiada para la prevención del ictus en la FANV.

DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA: Dr. Christel Renoux, Centre for Clinical Epidemiology, Lady Davis Institute, Jewish General Hospital, 3755 Cote Sainte-Catherine Road, H425.1, Montreal, Quebec H3T 1E2, Canadá. Correo electrónico: christel.renoux@mcgill.ca.

PERSPECTIVAS

COMPETENCIAS EN CONOCIMIENTO MÉDICO:

En los pacientes con una fibrilación auricular recién identificada, el empleo de anticoagulantes orales con dianas específicas no se asocia a un mayor riesgo de lesión hepática que el de los AVK, con independencia de que el paciente tenga antecedentes de hepatopatía.

PERSPECTIVA TRASLACIONAL:

Serán necesarios estudios más amplios para comparar los efectos de cada uno de los anticoagulantes orales con dianas específicas sobre la función hepática.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* 2016;37:2893-962.
2. 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;383:955-62.
3. Liakoni E, Ratz Bravo AE, Krahenbuhl S. Hepatotoxicity of new oral anticoagulants (NOACs). *Drug Saf* 2015;38:711-20.
4. Raschi E, Poluzzi E, Koci A, et al. Liver injury with novel oral anticoagulants: assessing post-marketing reports in the US Food and Drug Administration adverse event reporting system. *Br J Clin Pharmacol* 2015;80:285-93.

5. EMA. Xarelto: Annex I: summary of product characteristics. 2017. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000944/WC500057108.pdf. Accessed January 15, 2018.
6. EMA. Eliquis: Annex I: summary of product characteristics. 2017. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002148/WC500107728.pdf. Accessed January 15, 2018.
7. EMA. Pradaxa: Annex I: summary of product characteristics. 2017. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000829/WC500041059.pdf. Accessed January 15, 2018.
8. Albers GW, Diener HC, Frison L, et al. Ximelagatran vs warfarin for stroke prevention in patients with nonvalvular atrial fibrillation: a randomized trial. *JAMA* 2005;293:690-8.
9. EMA. AstraZeneca withdraws its application for Ximelagatran 36-mg film-coated tablets. 2006. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2010/02/WC500074073.pdf. Accessed January 15, 2018.
10. 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 nonvalvular atrial fibrillation. *Europace* 2015;17: 1467-507.
11. Alonso A, MacLehose RF, Chen LY, et al. Prospective study of oral anticoagulants and risk of liver injury in patients with atrial fibrillation. *Heart* 2017;103:834-9.
12. Raschi E, Ponti FD. Liver injury with direct-acting anticoagulants: has the fog cleared? *Heart* 2017;103:2010.
13. Brassard P, Lowe AM, Bernatsky S, Kezouh A, Suissa S. Rheumatoid arthritis, its treatments, and the risk of tuberculosis in Quebec, Canada. *Arthritis and rheumatism* 2009;61:300-4.
14. Ernst P, Gonzalez AV, Brassard P, Suissa S. Inhaled corticosteroid use in chronic obstructive pulmonary disease and the risk of hospitalization for pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176:162-6.
15. Garbe E, LeLorier J, Boivin JF, Suissa S. Inhaled and nasal glucocorticoids and the risks of ocular hypertension or open-angle glaucoma. *JAMA* 1997;277:722-7.
16. Renoux C, Coulombe J, Suissa S. Long-term vitamin K antagonists treatment patterns of Non-Valvular Atrial Fibrillation (NVAf): a population-based cohort study. *BMC Cardiovasc Disord* 2016;16:84.
17. Tamblin R, Lavoie G, Petrella L, Monette J. The use of prescription claims databases in pharmacoepidemiological research: the accuracy and comprehensiveness of the prescription claims database in Quebec. *J Clin Epidemiol* 1995;48: 999-1009.
18. Wilchesky M, Tamblin RM, Huang A. Validation of diagnostic codes within medical services claims. *J Clin Epidemiol* 2004;57:131-41.
19. Hussaini SH, Farrington EA. Idiosyncratic drug-induced liver injury: an overview. *Expert Opin Drug Saf* 2007;6:6731-84.
20. Bui CL, Kaye JA, Castellsague J, et al. Validation of acute liver injury cases in a population-based cohort study of oral antimicrobial users. *Curr Drug Saf* 2014;9:23-8.
21. Nehra MS, Ma Y, Clark C, Amarasingham R, Rockey DC, Singal AG. Use of administrative claims data for identifying patients with cirrhosis. *J Clin Gastroenterol* 2013;47:e50-4.
22. Durrleman S, Simon R. Flexible regression models with cubic splines. *Stat Med* 1989;8:551-61.
23. Sheth SG, Gordon FD, Chopra S. Nonalcoholic steatohepatitis. *Ann Intern Med* 1997;126:137-45.
24. Giallourakis CC, Rosenberg PM, Friedman LS. The liver in heart failure. *Clin Liver Dis* 2002;6: 947-67, viii-ix.
25. Ostapowicz G, Fontana RJ, Schiodt FV, et al. Results of a prospective study of acute liver failure at 17 tertiary care centers in the United States. *Ann Intern Med* 2002;137:947-54.
26. Arbogast PG, Ray WA. Performance of disease risk scores, propensity scores, and traditional multivariable outcome regression in the presence of multiple confounders. *Am J Epidemiol* 2011;174: 613-20.
27. Rubin DB. The design versus the analysis of observational studies for causal effects: parallels with the design of randomized trials. *Stat Med* 2007;26:20-36.
28. Robins JM, Hernan MA, Brumback B. Marginal structural models and causal inference in epidemiology. *Epidemiology* 2000;11:550-60.
29. Fine JP, Gray RJ. A proportional hazards model for the subdistribution of a competing risk. *J Am Stat Assoc* 1999;94:496-509.
30. Almenoff J, Tonning JM, Gould AL, et al. Perspectives on the use of data mining in pharmacovigilance. *Drug Saf* 2005;28:981-1007.
31. Forslund T, Wettermark B, Hjemdahl P. Comparison of treatment persistence with different oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur J Clin Pharmacol* 2016;72:329-38.
32. Lamberts M, Staerk L, Olesen JB, et al. Major bleeding complications and persistence with oral anticoagulation in non-valvular atrial fibrillation: contemporary findings in real-life Danish patients. *J Am Heart Assoc* 2017;6:e004517.
33. Lammert C, Bjornsson E, Niklasson A, Chalasani N. Oral medications with significant hepatic metabolism at higher risk for hepatic adverse events. *Hepatology* 2010;51:615-20.
34. Ehrenforth S, Schenk JF, Scharrer I. Liver damage induced by coumarin anticoagulants. *Semin Thromb Hemost* 1999;25:79-83.
35. Douros A, Bronder E, Andersohn F, et al. Drug-induced liver injury: results from the hospital-based Berlin Case-Control Surveillance Study. *Br J Clin Pharmacol* 2015;79:988-99.
36. Loo SY, Dell'Aniello S, Huiart L, Renoux C. Trends in the prescription of novel oral anticoagulants in UK primary care. *Br J Clin Pharmacol* 2017;83:2096-106.
37. Yao X, Abraham NS, Alexander GC, et al. Effect of adherence to oral anticoagulants on risk of stroke and major bleeding among patients with atrial fibrillation. *J Am Heart Assoc* 2016;5: e003074.
38. Teschke R, Danan G. Drug-induced liver injury: is chronic liver disease a risk factor and a clinical issue? *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2017;13:425-38.
39. Garbe E, Kloss S, Suling M, Pigeot I, Schneeweiss S. High-dimensional versus conventional propensity scores in a comparative effectiveness study of coxibs and reduced upper gastrointestinal complications. *Eur J Clin Pharmacol* 2013;69:549-57.

PALABRAS CLAVE fibrilación auricular, lesión hepática inducida por fármaco, anticoagulantes orales, estudio de base poblacional

APÉNDICE Consúltense en el apartado de Métodos ampliado y en las tablas del suplemento en la versión online de este artículo.