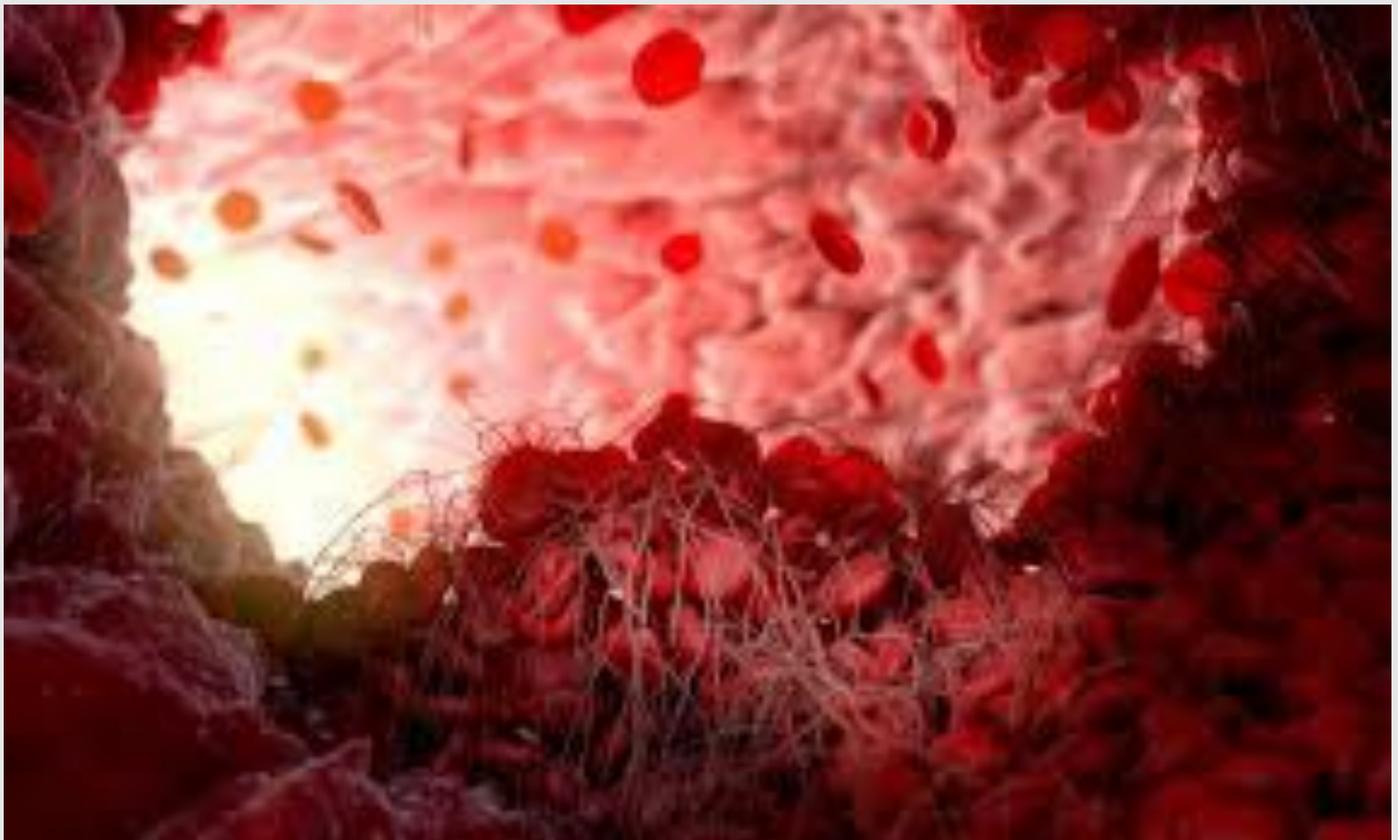


# Anticoagulación en la fibrilación auricular: ACOD frente a cumarínicos.

Anticoagulant therapy in atrial fibrillation: NOAC versus  
Coumarin therapy



**Trabajo de Fin de Grado 2019**



**Universidad Zaragoza**

Autor:  
Sergio Alarcón Sisamón

Tutor:  
Prof. Dr. Fco Javier Lanuza Giménez

Departamento:  
Farmacología

# Índice

- <b>Resumen</b> .....	1
- <b>Introducción</b> .....	2-5
1. Fibrilación auricular .....	2
2. Epidemiología .....	2
3. Morbilidad, mortalidad y coste para el sistema de salud .....	3
4. Mecanismos de producción de la fibrilación auricular .....	3-4
5. Clasificación de la fibrilación auricular .....	4
6. Diagnóstico .....	4
7. Manejo terapéutico .....	5
- <b>Objetivos</b> .....	6
- <b>Material y métodos</b> .....	7
- <b>Resultados</b> .....	8-24
1. La importancia de los ACOD en la FA .....	8
2. Predicción del riesgo de ACV y riesgo hemorrágico.....	9-10
3. ACOD .....	10-21
a. Apixabán .....	10-11
b. Dabigatrán .....	11-15
c. Rivaroxabán .....	15-17
d. Edoxabán .....	17-19
e. Tabla-Resumen .....	19-20

4. Antagonistas de la vitamina K .....	21
a. Warfarina .....	21-22
b. Acenocumarol .....	22
5. Análisis económico .....	22-23
6. Usos de los NACO .....	23-24
- <b>Discusión</b> .....	25-28
- <b>Conclusión</b> .....	29
- <b>Bibliografía</b> .....	30-39
- <b>Anexo I</b> → Informe de posicionamiento terapéutico: Criterios y recomendaciones para el uso de los anticoagulantes orales directos en la prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular.	
- <b>Anexo II</b> → Informe para el visado de inicio de tratamiento con los nuevos anticoagulantes orales	

# Resumen

La fibrilación auricular es la arritmia cardiaca más frecuente en la actualidad y la que ocasiona un mayor número de complicaciones como consecuencia del proceso de embolización. Actualmente hay dos líneas fundamentales respecto al tratamiento anticoagulante, los anticoagulantes orales directos (ACOD) o la terapia con cumarínicos. El objetivo de esta revisión ha sido tratar de esclarecer el estado actual de este tratamiento, respecto a la eficacia, seguridad, farmacocinética y farmacodinámica de los principales fármacos constituyentes de ambos grupos (apixabán, dabigatrán, rivaroxabán y edoxabán por parte de los nuevos anticoagulantes orales; mientras que se ha seleccionado warfarina y acenocumarol respecto a los cumarínicos).

**Palabras clave:** Fibrilación auricular, anticoagulación, NACOS (nuevos anticoagulantes orales), AVK (antivitamina K), posología, farmacocinética, farmacodinámica, análisis económico.

# Abstract

Nowadays, atrial fibrillation is the most frequent cardiac arrhythmia and it causes a lot of complications derived from the embolization process. Basically, there are two options of treatment regarding to anticoagulant therapy, the new oral anticoagulants (NOACS) or coumarin's therapy. The aim of this review has been to clarify the current status of this treatment in relation with efficacy, safety, pharmacokinetics and pharmacodynamics of the main drugs of both groups (apixaban, dabigatran, rivaroxaban and edoxaban regarding to new oral anticoagulants and warfarin and acenocumarol has been selected in the group of coumarin therapy).

**Key words:** Atrial fibrillation, anticoagulant therapy, NOACS (new oral anticoagulants), AVK (antivitamin K), posology, pharmacokinetic, pharmacodynamic, economic analysis.

# Introducción

La fibrilación auricular es la arritmia cardiaca que más afecta a la población mundial. Se trata de una arritmia benigna, pero que puede tener graves consecuencias, incluso mortales, derivadas de la producción de émbolos.

Un émbolo, en este contexto, es un coágulo, que arrastrado por la corriente sanguínea, puede enclavarse en un vaso de menor calibre y producir una obstrucción. Esta obstrucción puede darse en el pulmón, cerebro, riñón... ocasionando patologías potencialmente mortales.

Tanto su manejo terapéutico como el empleo de la anticoagulación a modo de prevención, constituye un desafío constante para los médicos en la actualidad.

Derivado de este punto de vista, nace mi interés en el tema de la anticoagulación en la fibrilación auricular, ya que, además de ser un tema de gran actualidad por la reciente incorporación de los anticoagulantes orales de acción directa. Es un tema de extraordinaria trascendencia, debido a la gran cantidad de aparatos, sistemas u órganos que son involucrados por dicho proceso de embolización.

## **1. Fibrilación auricular.**

Es una taquiarritmia, que se caracteriza por una desorganización total de la actividad eléctrica de la aurícula, con una “contracción” auricular ineficaz. Esta “contracción” auricular hace que en el interior de la aurícula se produzcan flujos de sangre turbulentos, los cuales son los productores de los émbolos (pilar fundamental de este trabajo)<sup>1</sup>

## **2. Epidemiología.**

La fibrilación auricular (FA) es la arritmia cardiaca sostenida más frecuente. Un estudio realizado en población española de más de 40 años, revela que la prevalencia de la fibrilación auricular es del 4,4%, de forma similar en varones que en mujeres, y se incrementa paulatinamente con la edad. Se estima que hay más de un millón de pacientes en España con fibrilación auricular, de los cuales más de 90.000 están sin diagnosticar<sup>2</sup>.

No se dispone de datos mundiales epidemiológicos contrastados, pero se estima que el 1% de la población en Europa, Estados Unidos y Australia tiene fibrilación auricular<sup>3</sup>. Se estima que a nivel mundial, 1 de cada 4 adultos mayores de 40 años padecerá, al menos, un episodio de fibrilación auricular a lo largo de su vida.

Al eliminar los dos factores predisponentes más importantes de la FA (insuficiencia cardiaca e infartos cardiacos), el riesgo estimado es de 1 de cada 6<sup>4,5</sup>.

En 2010 el número estimado de personas con fibrilación auricular era de 21 millones de varones y 12,6 millones de mujeres en todo el mundo, con mayor incidencia en los países desarrollados<sup>6,7</sup>. Se prevé que en 2030 el número de pacientes con FA en la UE será de 14-17 millones, con 120.000-215.000 nuevos diagnósticos cada año<sup>7,8,9</sup>.

### 3. Morbilidad, mortalidad y coste para el sistema de salud.

La FA se asocia, de forma independiente (excluyendo todos los demás factores), con un incremento del doble de riesgo de mortalidad por todas las causas en mujeres y de 1,5 veces en varones (tabla 1)<sup>10,11</sup>.

Tabla 1. Morbilidad asociada a la FA.

Acontecimiento clínico	Asociación con la FA
Muerte	Aumento de la mortalidad, especialmente de la mortalidad cardiovascular debida a muerte súbita, insuficiencia cardiaca y ACV
ACV	El 20-30% del total de los casos de ACV se deben a FA. Se diagnostica de FA paroxística "silente" a un número cada vez mayor de pacientes con ACV.
Hospitalizaciones	Cada año se hospitaliza al 10-40% de los pacientes con FA.
Calidad de vida	Deterioro de la calidad de vida
Disfunción del VI e IC	Se encuentra disfunción del VI en un 30% de los pacientes con FA. La FA causa o empeora la disfunción del VI de muchos pacientes, mientras que otros tienen la función del VI totalmente conservada a pesar de la FA de larga duración.
Deterioro cognitivo	Podemos encontrar deterioro cognitivo y demencia vascular incluso en pacientes con FA anticoagulados. Las lesiones de la sustancia blanca cerebral son más frecuentes en pacientes con FA que en pacientes sin esta enfermedad.

ACV: accidente cerebrovascular; FA: fibrilación auricular; IC: insuficiencia cardiaca; VI: ventrículo izquierdo.

La muerte por ACV se ha conseguido reducir en gran medida gracias a la anticoagulación, pero siguen habiendo otras muertes cardiovasculares, por ejemplo, las producidas por IC o muerte súbita, que siguen siendo frecuentes, incluso a pesar de recibir el tratamiento correcto<sup>12</sup>. La Fa también se asocia con un aumento de morbilidades como la IC y los ACV, de hecho, estudios recientes muestran que un 30% de los pacientes con ictus isquémico tienen un diagnóstico de FA antes, durante o después del evento<sup>13,14,15</sup>.

Entre un 10-40% de los pacientes con FA son hospitalizados cada año<sup>16</sup>. Los costes derivados de la FA ascendían a un 1% del gasto sanitario total en Reino Unido y en EEUU entre 6.000 y 26.000 millones de dólares en 2008<sup>17,18</sup>.

### 4. Mecanismos de producción.

De una manera muy simplificada se puede decir que la fibrilación auricular es producida por focos ectópicos con descargas de estímulos a alta frecuencia y que sobre todo se localizan en los ostium de las venas pulmonares en la aurícula izquierda. Otro mecanismo sería la existencia de reentradas con circuitos variables a nivel auricular<sup>1</sup>

#### 4.1 Remodelado auricular y función de los canales de iones.

Hay una serie de factores de riesgo, como son la cardiopatía estructural, la hipertensión, la diabetes y la propia FA, que inducen un proceso lento de remodelado estructural en las aurículas<sup>19,20</sup>. El remodelado estructural produce una disociación eléctrica entre los haces musculares y heterogeneidad de la conducción local que favorece el fenómeno de reentrada y la perpetuación de la arritmia<sup>21,22</sup>.

#### 4.2 Mecanismos electrofisiológicos de la fibrilación auricular.

- Inicio y mantenimiento de la FA: un foco en las venas pulmonares puede desencadenar la FA y la ablación de este foco puede suprimir la FA<sup>23</sup>.
- Hipótesis de múltiples ondas y rotores de la FA: la fibrilación auricular se perpetúa por una conducción continua de varias ondas independientes que se propagan por la musculatura auricular siguiendo un patrón caótico. Mientras que la cantidad de frentes de onda no descienda por debajo de un nivel crítico, las ondas pueden mantener la arritmia<sup>24</sup>.

### 5. Clasificación de la fibrilación auricular.

La clasificación de la FA es fundamental para enfocar su tratamiento.

Tabla 2. Patrones de la FA<sup>25</sup>

Patrón de FA	Definición
Fa diagnosticada por primera vez	La FA no ha sido diagnosticada antes.
FA paroxística	Autolimitada en la mayoría de los casos en 48h. Algunos episodios de FA paroxística pueden durar hasta 7 días. Los que se revierten en los primeros 7 días se consideran paroxísticos.
FA persistente	La FA se mantiene durante más de 7 días, incluidos los episodios que se terminan por cardioversión farmacológica o eléctrica después de 7 o más días.
FA persistente de larga duración	FA continua de duración > 1 año tras adoptar la estrategia de control del ritmo cardiaco.
FA permanente	El paciente asume la FA. Por lo tanto, por definición no se adoptan intervenciones para el control del ritmo cardiaco de pacientes con FA permanente. En caso de aplicarse medidas para el control del ritmo, la arritmia se reclasifica como FA persistente de larga duración.

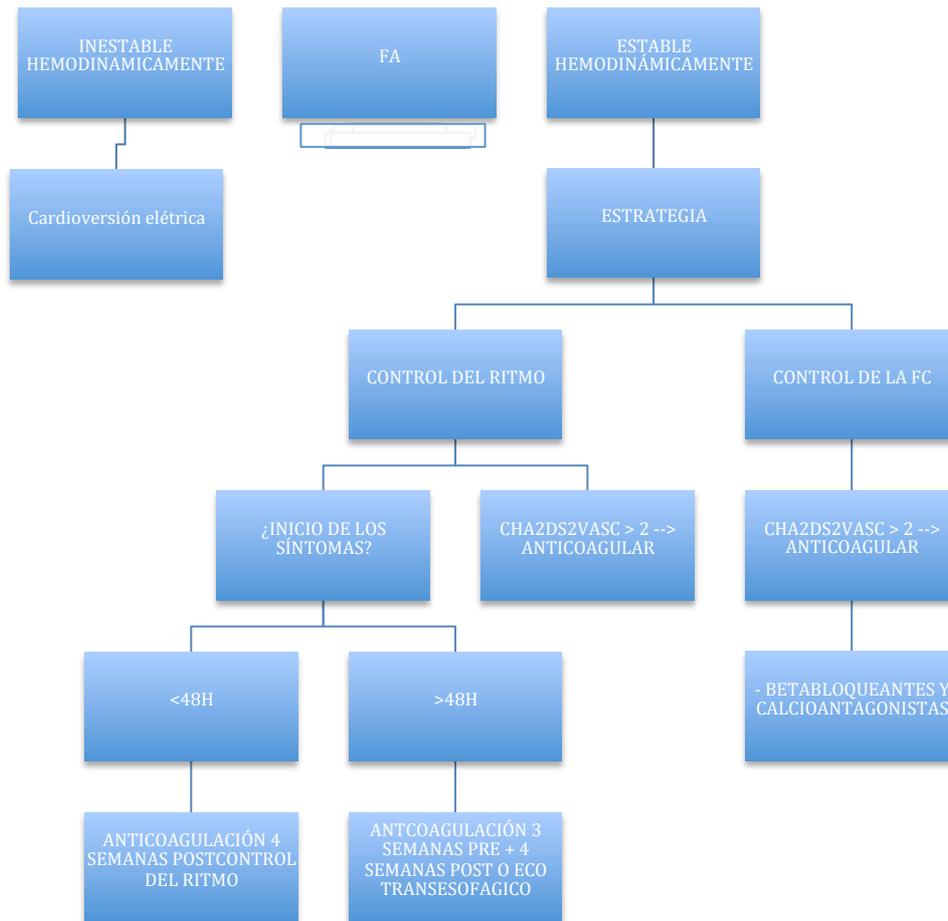
### 6. Diagnóstico.

La despolarización rápida e irregular de las aurículas se traduce en el electrocardiograma en la ausencia de ondas P, sustituidas por una actividad desorganizada con ondas, denominadas, ondas f. Se trata de una taquiarritmia, que en el electrocardiograma se identifica como un ritmo de frecuencia elevada y un ritmo irregular, no sinusal, con una respuesta ventricular entre 100-160 latidos/minuto.

## 7. Manejo terapéutico.

El manejo de la FA tiene un objetivo fundamental como es la reversión de la arritmia a ritmo sinusal. Además como objetivos secundarios, en caso de no poderse revertir el ritmo serían: control de la frecuencia cardiaca, y reducción de la morbi-mortalidad relacionada con esta patología (anticoagulación para el control de los émbolos)

Figura 1. Manejo FA<sup>26,27,28</sup>.



En lo que respecta la anticoagulación, si la fibrilación auricular tiene menos de 48 horas de duración, debemos realizar la cardioversión y después anticoagular mínimo 4 semanas. Si la arritmia lleva un tiempo desconocido o más de 48 horas disponemos de dos opciones. Una opción sería anticoagular durante 3 semanas, a continuación realizar la cardioversión y anticoagular otras 4 semanas. Otra opción sería realizar un ecocardiograma para demostrar la presencia/ausencia de trombo auricular, y en caso de ausencia se podría directamente cardiovertir y anticoagular 4 semanas

Después de dicha anticoagulación se podría plantear la cardioversión, que puede ser eléctrica o farmacológica (si hay cardiopatía estructural se hará con amiodarona y si no la hay con fármacos del grupo 1C)<sup>29</sup>.

# Objetivos

- El objetivo principal de esta revisión es hacer una recopilación general del manejo clásico de la fibrilación auricular, haciendo especial énfasis en el tratamiento anticoagulante. Sobre todo las distintas líneas de tratamiento anticoagulante que disponemos en la actualidad, basado principalmente en los estudios pivotaes de los ACOD y en las guías de práctica clínica actuales sobre su uso. Dicho análisis enfocado fundamentalmente en términos de eficacia, seguridad, farmacocinética, farmacodinámica y posibilidad de reversión con antídoto.
- Realizar un análisis económico sobre los distintos fármacos anticoagulantes disponibles, con especial interés en los ACOD, sobre todo en lo que respecta a la costo-efectividad y costo-utilidad.
- Utilización de las diferentes opciones terapéuticas.

# Material y métodos

Esta revisión bibliográfica sobre el uso, estado actual y características farmacológicas, sobre todo de los anticoagulantes orales de acción directa, pero también de los cumarínicos, se ha realizado reuniendo información de varias fuentes.

En primer lugar, la principal fuente de búsqueda ha sido PubMed, donde se utilizaron como criterios principales de búsqueda: “atrial fibrillation” y “Anticoagulant therapy”, aparecían miles de referencias, entonces para acotar la búsqueda se introdujeron otros filtros: “meta-analysis”, “5 years”, “new oral anticoagulants” y “warfarin” con lo que se consiguió acotar mucho la búsqueda. Posteriormente se establecieron unos criterios de inclusión en base a la actualidad de los artículos principalmente, y que estos fueran estudios del mayor nivel de evidencia, es decir, metaanálisis y ensayos clínicos (concretamente ensayos clínicos en fase III). En el proceso de búsqueda se vio que los estudios utilizaban el concepto “fibrilación auricular no valvular” como patología tratada por los nuevos anticoagulantes orales, entonces se encontró un análisis realizado por un grupo de investigación del Hospital Universitario Príncipe de Asturias, se consiguió contactar con el jefe de Servicio, el doctor José Alberto García Lledó, el cual me facilitó el análisis completo sobre el uso de este término en cuestión y por qué no se había hablado hasta ahora de fibrilación auricular valvular.

En segundo lugar, durante la búsqueda en PubMed, se encontraron unos ensayos clínicos de fase III de los diferentes y más importantes anticoagulantes orales de acción directa, publicado en *“The New England Journal of Medicine”*, que son la referencia actual sobre ACOD, y no se pudo acceder a ellos desde PubMed, entonces se contactó con el Laboratorio Bayer y no solo envió dichos ensayos de fase III sobre cada uno de los fármacos, sino que además envió otros estudios realizados por ellos mismos sobre su marca de nuevos anticoagulantes orales, que no se han podido incluir por los límites de extensión de un Trabajo de final de grado.

En lo que respecta al análisis socioeconómico, también se ha utilizado la base de datos PubMed, y en este caso la búsqueda fue más acotada. Los principales criterios de búsqueda fueron “cost effectiveness of new oral anticoagulants” y “atrial fibrillation” con el filtro de los últimos 3 años y aparecían 10 artículos, de los cuales se eligieron dos, uno de ellos porque era el único que incluía edoxabán y otro porque era un estudio español y se tomó como referencia para evaluar la situación a nivel nacional.

Finalmente, otras fuentes de gran importancia han sido las diferentes webs de la Sociedad Española de Cardiología, Agencia Española del Medicamento y Vademecum.

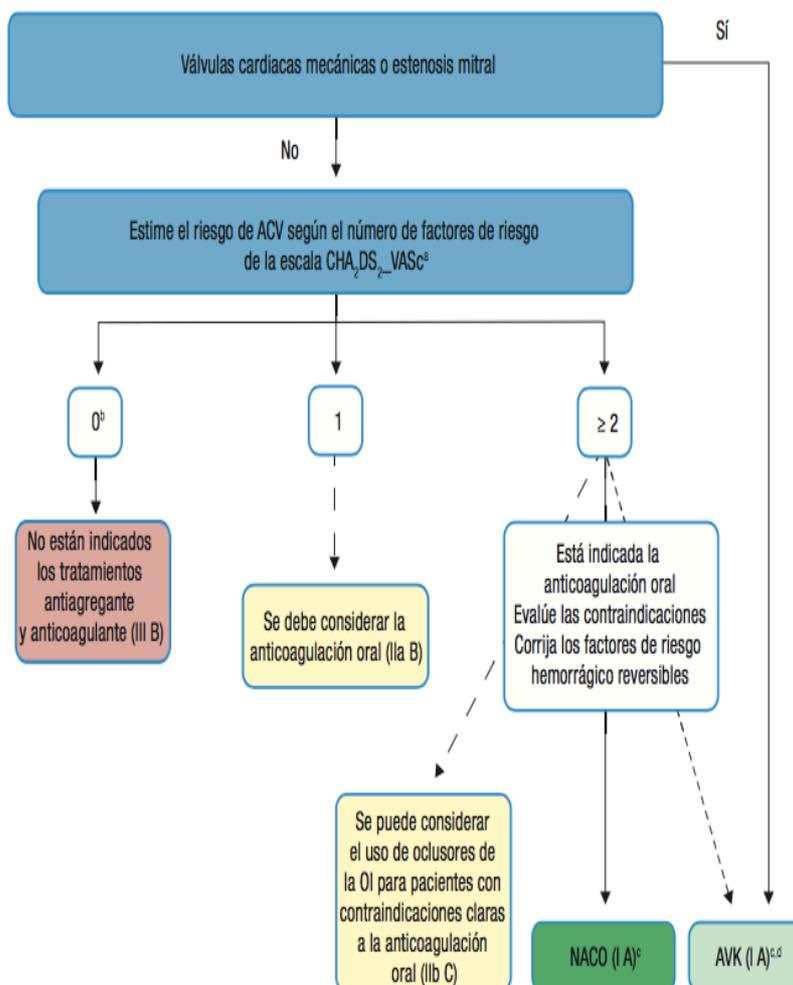
# Resultados

## 1. La importancia de los nuevos anticoagulantes orales en la fibrilación auricular.

El tratamiento con anticoagulantes orales (ACO) previene la inmensa mayoría de los ACV isquémicos<sup>30,31</sup>. Los ACO aportan un beneficio neto prácticamente universal con respecto al AAS o al placebo, excepto en pacientes con riesgo muy bajo de ACV, por lo que los emplearemos en la mayoría de los pacientes<sup>32,33</sup> (Figura 2).

Las complicaciones hemorrágicas, el riesgo de sangrado con los ACO y la necesidad de monitorizar y ajustar la dosis de los antivitamina K (AVK), son las razones más comunes para interrumpir o no prescribirlos<sup>34-38</sup>.

Figura 2. Prevención de ACV en la FA<sup>32,33</sup>.



## 2. Predicción del riesgo de ACV y riesgo hemorrágico.

La escala CHA2DS2-VASC (tabla 3) es lo que se utiliza hoy en día como criterio para indicar ACO a pacientes con FA, desde que se incorporó en la guía de la ESC de 2010<sup>39</sup>.

Los pacientes sin factores de riesgo de ACV no necesitan tratamiento antitrombótico, mientras que los que tienen factores de riesgo  $\geq 1$  los varones y  $\geq 2$  en mujeres se pueden beneficiar de los ACO<sup>40</sup>.

Otros factores de riesgo de ACV menos establecidos<sup>39</sup>:

- INR lábil o un tiempo en rango terapéutico corto en tratados con AVK.
- Historia de sangrado o anemia o enfermedad renal crónica.
- Abuso de alcohol y otros elementos que nos indiquen falta de adherencia al tratamiento.
- Concentraciones elevadas de troponina de alta sensibilidad y concentraciones elevadas de la fracción aminoterminal del propéptido natriurético cerebral.

**Tabla 3.** Escala de riesgo trombotico: CHA2DS2-VASC<sup>39</sup>.

Factor de riesgo CHA2DS2-VASC	Puntos
ICC → signos/síntomas de IC o evidencia objetiva de FEVI reducida.	+1
HTA → PA en reposo > 140/90mmHg en al menos 2 ocasiones o tratamiento antihipertensivo en curso.	+1
Edad $\geq 75$ años.	+2
Diabetes mellitus → glucosa en ayunas > 125 mg/dl o tratamiento hipoglucemiante o con insulina.	+1
ACV, AIT o tromboembolia previos.	+2
Enfermedad vascular → IAM, enfermedad arterial periférica...	+1
Edad entre 65 y 74 años.	+1
Categoría de sexo (femenino)	+1

ICC: insuficiencia cardiaca congestiva; HTA: hipertensión arterial; AIT: accidente isquémico transitorio.

Otro elemento importante a tener en cuenta a la hora de establecer el tratamiento anticoagulante es el riesgo de sangrado → escala HAS-BLED<sup>41,42</sup> (tabla 4 y 5).

**Tabla 4.** Escala HAS-BLED.

Factor de riesgo HAS-BLED	Puntos
Hipertensión (TA>160mmHg)	+1
Función renal alterada	+1
Función hepática alterada	+1
Accidente cerebrovascular previo	+1
Sangrado o historia previa de sangrado	+1
INR lábil	+1
Edad > 65 años	+1
Fármacos que predisponen al sangrado	+1
Alcohol	+1

Tabla 5. Escala HAS-BLED

Puntuación HAS-BLED	Riesgo de sangrado	Tasa estimada de sangrado tras 1 año de tratamiento ACO.
0	Riesgo bajo	0,6%-1,13%
1	Riesgo intermedio	1,88%-3,2%
2	Riesgo intermedio	1,88%-3,2%
≥3	Riesgo alto	4,9%-19,6%

### 3. Nuevos anticoagulantes orales o Anticoagulantes orales directos.

#### 3.1.1 Apixabán.

Es una molécula que actúa como un inhibidor directo y reversible del factor Xa. Actúa inhibiendo tanto el factor Xa libre como el integrado en el complejo protrombinasa y el unido al trombo. Su biodisponibilidad es superior al 50% y el pico máximo de concentración plasmática se alcanza a las 3 horas. Su vida media oscila entre 8 a 15 horas y se metaboliza por el hígado (parcialmente por el citocromo CYP 3A4). La excreción es 75% fecal, 25% renal. Puede interactuar con los inductores P-glicoproteína y CYP 3A4<sup>43,44</sup> (tabla 7)

El **estudio ARISTOTLE**<sup>45</sup> realizó un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, en el que se comparó apixabán (a una dosis de 5 mg dos veces al día) con la warfarina. En dicho estudio participaron 18.201 pacientes con fibrilación auricular con al menos un factor de riesgo adicional de accidente cerebrovascular.

#### Objetivos principales del estudio

##### Riesgo de ACV y/o embolia sistémica

En dicho estudio se vio en el primer análisis, que el apixabán reducía la tasa de ACV o embolia sistémica, dicho evento ocurrió en 212 pacientes en el grupo del apixabán y en 265 pacientes en el grupo de warfarina (hazard ratio en el grupo de apixabán 0,79; con un intervalo de confianza del 95% comprendido entre 0,66 a 0,95; p<0,001 para no inferioridad y p=0,01 para superioridad). Las tasas de ACV hemorrágico fue del 49% más baja en el grupo de apixabán que en el grupo de la warfarina, y la tasa de ictus isquémico fue un 8% más baja en el grupo de apixabán que en el grupo de warfarina.

**En resumen:** se puso de manifiesto que el apixabán reducía la tasa de ACV o embolia sistémica en un 20% comparado con warfarina y también las tasas de ACV hemorrágico fueron más bajas con apixabán.

##### Riesgo de sangrado

El sangrado mayor ocurrió en 327 pacientes en el grupo de apixabán (2,13% por año) en comparación con 462 pacientes en el grupo de warfarina (3,09% por año)(hazard ratio de 0,69; con un intervalo de confianza del 95% comprendido entre 0,60 a 0,80; p<0,001). La tasa de hemorragia intracraneal fue del 0,33% por año en el grupo de apixabán y del 0,80% al año en el grupo de la warfarina (hazard

ratio de 0,42; con un intervalo de confianza del 95% comprendido entre 0,30 a 0,58;  $p < 0,001$ ), y la tasa global de sangrado fue del 25,8% por año en el grupo de la warfarina y de 18,1% por año en el grupo de apixabán, lo que supone una reducción absoluta de 7,7 puntos ( $p < 0,001$ ). Además también es importante tener en cuenta que las tasas de sangrado gastrointestinal fueron similares entre los dos grupos de tratamiento.

**En resumen:** *se detalló una reducción del 30% de riesgo de sangrado mayor del apixabán con respecto a warfarina. El riesgo de sufrir una hemorragia intracraneal con warfarina era 2,5 veces superior que con apixabán. En términos generales, supuso una reducción absoluta de 7,7 puntos de riesgo de sangrado.*

#### Resultados secundarios clave y otros resultados de eficacia

- La tasa de muerte por cualquier causa fue menor en el grupo de apixabán que en el grupo de warfarina (3,52% por año frente a 3,94% por año, con un hazard ratio de 0,89; con un intervalo de confianza del 95% entre 0,80 a 0,99;  $p = 0,047$ ).
- Tasa de muerte por causas cardiovasculares fue del 1,80% por año en el grupo de apixabán y del 2,02% por año en el grupo de warfarina (hazard ratio de 0,89; con un intervalo de confianza del 95%, comprendido entre 0,76 a 1,04)

Es importante resaltar que, de entre todos los subgrupos que se establecieron (en función de la edad sexo, función renal, diabetes... hasta un total de 21 subgrupos) las únicas características basales para las cuales la interacción con apixabán fue significativa con respecto a la warfarina, fueron, en función al resultado de sangrado mayor, el estado de diabetes y la función renal, con una mayor reducción de sangrado entre los pacientes que no tenían diabetes ( $p = 0,003$  para la interacción) y entre los pacientes con insuficiencia renal moderada o grave ( $p = 0,03$  para la interacción)

El apixabán es el único NACO que se ha comparado con AAS en pacientes con FA, y este redujo de forma significativa las tasas de ACV o embolia sistémica en un 55% en comparación con el AAS, solo con ligero riesgo superior en las tasas de sangrado<sup>33,46</sup>.

#### **3.1.2 Dabigatrán.**

Dabigatrán actúa como un inhibidor directo y reversible de la trombina, siendo capaz de bloquear tanto la trombina libre como la ligada al coágulo.

Tras su administración por vía oral se absorbe en el aparato digestivo y se activa por un proceso de hidrólisis que comienza en el tracto gastrointestinal y finaliza en el hígado. La biodisponibilidad tras su absorción es del 6,5%. La concentración plasmática máxima la consigue al cabo de 2h. Vida media independiente de dosis se ha establecido entre 14-17h.

Un dato muy importante de este fármaco es que tanto la concentración máxima como el área bajo la curva son directamente proporcionales a la dosis

administrada, por tanto, esto hace que haya una baja variabilidad interindividual, ya que su perfil farmacocinético es lineal, y por tanto, su efecto anticoagulante es predecible<sup>47</sup> (tabla 6)

El estudio estrella del dabigatrán es el **estudio RE-LY**<sup>48,49</sup>, se trata de un ensayo de no inferioridad, donde se asignaron aleatoriamente a 18.113 pacientes con fibrilación auricular y riesgo de accidente cerebrovascular para recibir, de forma ciega, dosis fijas de dabigatrán (110 mg o 150 mg dos veces al día) o, de forma no cegada, dosis ajustada de warfarina. La duración media del periodo de seguimiento fue de 2 años.

### Objetivos principales del estudio

#### Riesgo de ACV y/o embolia sistémica

Se produjeron accidentes cerebrovasculares o embolia sistémica en 182 pacientes que recibieron 110 mg de dabigatrán (1,53% por año), 134 pacientes que recibieron 150 mg de dabigatrán (1,11% por año) y 199 pacientes que recibieron el tratamiento con warfarina (1,69% al año). Ambas dosis de dabigatrán no fueron inferiores a la warfarina ( $p < 0,001$ ). La dosis de 150 mg fue superior a la warfarina (riesgo relativo de 0,66; con un intervalo de confianza del 95%, comprendido entre 0,53 a 0,82;  $p < 0,001$ ), pero no la dosis de 110 mg (riesgo relativo 0,91; con un intervalo de confianza del 95%, comprendido entre 0,74 a 1,11;  $p = 0,34$ ). Las tasas de ictus hemorrágico fueron del 0,38% por año en el grupo de la warfarina, en comparación con el 0,12% por año en el grupo que recibió 110 mg de dabigatrán (riesgo relativo de 0,31; con un intervalo de confianza del 95%, comprendido entre 0,17 a 0,56;  $p < 0,001$ ) y 0,10% por año en el grupo que recibió 150 mg de dabigatrán (riesgo relativo de 0,26; con un intervalo de confianza del 95%, comprendido entre 0,14 a 0,49;  $p < 0,001$ ).

**En resumen:** *el dabigatrán a una dosis de 150 mg 2 veces al día, reducía la tasa de ACV y embolia sistémica en un 33% comparándolo con warfarina, sin embargo, la dosis de 110 mg 2 veces al día simplemente fue no inferior a la warfarina para la prevención de ACV y embolia sistémica. Esta diferencia se debió principalmente a una disminución en la tasa de ictus isquémicos, mientras que las tasas de ictus hemorrágicos fueron similares en los dos grupos de dabigatrán, siendo muy inferior a la tasa de ictus hemorrágicos de la warfarina.*

#### Riesgo de sangrado

Con respecto a las tasas de sangrado: la tasa de hemorragia mayor fue del 3,36% anual en el grupo de warfarina, en comparación con el 2,71% anual en el grupo que recibió 110 mg de dabigatrán (riesgo relativo 0,80; con un intervalo de confianza del 95%, comprendido entre 0,69 a 0,93;  $p = 0,003$ ) y de 3,11% anual en el grupo que recibió 150 mg de dabigatrán (riesgo relativo 0,93; con un intervalo de confianza del 95%, comprendido entre 0,81 a 1,07;  $p = 0,31$ ). Las tasas de hemorragia potencialmente mortal, hemorragia intracraneal y hemorragia mayor o menor, fueron mayores con warfarina (1,80%, 0,74% y 18,15%, respectivamente) que con la dosis de 110 mg de dabigatrán (1,22%, 0,23% y 14,62%, respectivamente) o la dosis de 150 mg de dabigatrán (1,45%, 0,30% y

16,42%, respectivamente) con una  $p < 0,05$  para todas las comparaciones de dabigatrán con warfarina. Tener en cuenta que hubo una tasa significativamente mayor de hemorragia gastrointestinal con dabigatrán a la dosis de 150 mg que con warfarina.

**En resumen:** *La tasa de hemorragia mayor fue significativamente menor en el grupo que recibió la dosis de 110 mg de dabigatrán en comparación con la warfarina, mientras que no hubo diferencias significativas entre la dosis de 150 mg y la warfarina. Mientras que no hubo diferencias significativas con respecto a hemorragia potencialmente mortal y hemorragia intracraneal entre los tres grupos.*

#### Otros resultados de interés

También se observó un incremento no significativo en la tasa de infarto de miocardio con ambas dosis de dabigatran<sup>48,49</sup>, que no se ha repetido en los estudios posautorización<sup>51</sup>. Estudios observacionales también han mostrado el beneficio del dabigatrán frente a los AVK observado en el estudio RE-LY, fundamentalmente en pacientes tratados con la dosis alta de dabigatrán<sup>50</sup>.

En relación a todos los subgrupos que se establecieron entre las dos dosis de dabigatrán y warfarina para distintos parámetros como edad, sexo, peso... no se observó una interacción significativa con el efecto del tratamiento con dabigatrán (en cualquier dosis). No hubo interacción significativa entre el efecto del tratamiento con dabigatrán y la presencia o ausencia de terapia a largo plazo con un antagonista de la vitamina K. Aunque el 80% de la dosis de dabigatrán se excreta por vía renal, no hubo interacción significativa en el efecto del tratamiento de dabigatrán en los niveles del aclaramiento de creatinina calculado<sup>48,49</sup>.

#### Antídoto del dabigatrán: Idarucizumab

Fragmento de anticuerpo monoclonal humanizado que se une de forma específica e irreversible al dabigatrán. Tiene una afinidad 350 veces mayor que la que tiene el dabigatrán por la trombina y forma una unión entre el anticuerpo y la droga, que la inactiva de inmediato<sup>51,52</sup>. Inhibe tanto al dabigatrán libre como al unido a fibrina, y también sus metabolitos activos. El complejo antídoto-droga es eliminado vía renal por orina<sup>53</sup>. Su vida media es corta y prácticamente no hay efectos adversos asociados del medicamento. El pico de acción del idarucizumab es máximo a los 5 minutos de la infusión endovenosa. Su distribución es exclusivamente intravascular y su vida media es de 45 minutos. A las 4 horas de haber administrado la dosis, solo el 4% del anticuerpo se encuentra en plasma, pero en pacientes con insuficiencia renal permanece más tiempo en sangre, por ejemplo, en pacientes con un fracaso renal moderado, el nivel del agente reversor aumenta hasta en un 83% su permanencia en el organismo<sup>51-53</sup>.

La dosis completa del agente reversor es de 5 gramos. Se administra vía intravenosa, como dos infusiones consecutivas de 2,5 gramos cada una, a pasar en 5-10 minutos como inyección en bolo. Esta dosis se eligió en base al potencial de eliminar el 99,9% del dabigatrán de la sangre, en pacientes con fibrilación auricular del estudio RE-LY<sup>48,49</sup>.

El estudio **REVERSE AD** fue el estudio que permitió la aprobación del idarucizumab, el cual incluyó a 503 pacientes con un episodio de sangrado no controlado o cirugía de urgencia<sup>54</sup>. Es un estudio prospectivo, multicéntrico y abierto, cuyo objetivo era revertir la anticoagulación de dabigatrán con idarucizumab. Se evaluaron 2 poblaciones, 301 pacientes que presentaron un sangrado no controlable o con riesgo de vida, que requerían una reversión rápida del anticoagulante. El 45% fueron sangrados digestivos, el 33% del SNC y 38% estaban inestables hemodinámicamente. Los otros 202 pacientes del estudio tenían necesidad urgente de una cirugía o un procedimiento invasivo, que no podía esperar al menos 8 horas. En este grupo el 20% tenían que realizar cirugía de fémur por fractura, 24% cirugía abdominal (peritonitis, colecistitis...), 8% craneotomía por trauma y 18% una cirugía vascular. En este estudio la edad media de los pacientes era de 78 años y el 43% tenía insuficiencia renal moderada (depuración de creatinina entre 30-50 ml x min) y 20% insuficiencia renal severa (depuración de creatinina < 30 ml x min). Recibieron 5 gramos de idarucizumab en bolo rápido. Con esta dosis del antídoto, el 100% de los pacientes normalizó las pruebas de hemostasia.

En todos los casos se redujo la concentración de dabigatrán en sangre a niveles seguros (concentración de dabigatrán < a 20 ng/ml medido como tiempo de trombina diluido). En los pacientes en los que se pudo objetivar el control del sangrado, éste se detuvo a 2,5 horas de la infusión del antídoto.

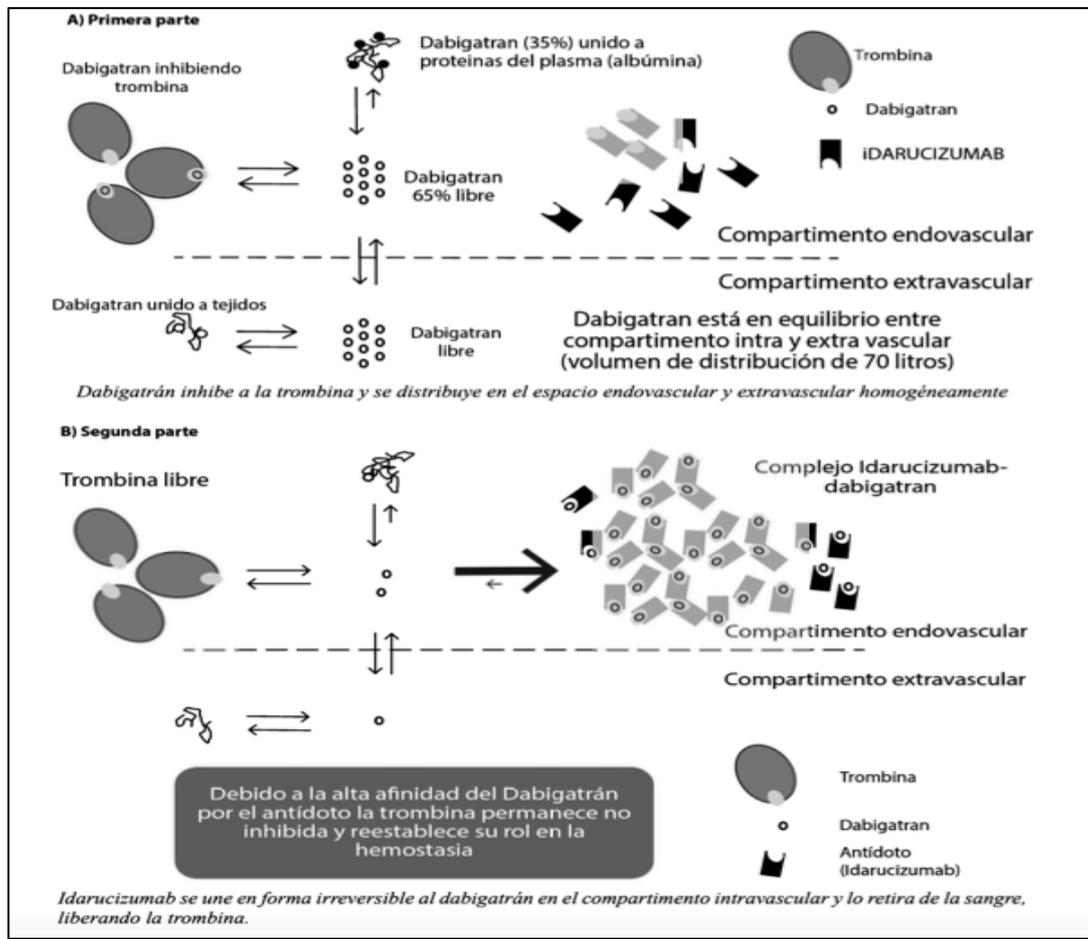
La mortalidad al mes fue del 13%, es menor que la mortalidad del 50% que ocurre en pacientes con warfarina que tienen sangrado en SNC. Hay circunstancias en las que el dabigatrán queda “almacenado” en los tejidos, fuera del compartimento vascular, como pej en pacientes en shock, con mala circulación periférica... Esto haría que, cuando administramos el agente reversor, no se logre eliminar completamente al anticoagulante y puedan aparecer sangrados en segunda instancia. Este efecto al que se le ha denominado de “segunda ola” ocurrió en el 14% de los pacientes del estudio REVERSE AD.

#### Indicaciones de Idarucizumab<sup>55,56</sup>.

El antídoto del dabigatrán debe ser utilizado solo en situaciones de urgencia, cuando sea necesario revertir de inmediato el efecto anticoagulante.

- Ante un sangrado con riesgo vital: sangrado en el SNC o hemorragia masiva no controlada con inestabilidad hemodinámica.
- Sangrado en órgano crítico o espacio cerrado: un sangrado espinal, ocular, pericárdico, pleural o vía respiratoria/pulmón, retroperitoneal...
- Ante un sangrado severo, persistente a pesar de las medidas hemostáticas o con alto riesgo de recurrencia por exceso de dabigatrán (por sobredosis o por pobre eliminación).
- Necesidad de cirugía de urgencia con alto riesgo de sangrado y que requiera hemostasia conservada: cualquier cirugía mayor; pero también una polipectomía, punción lumbar...
- Se ha planteado su uso en pacientes que bajo anticoagulación con dabigatrán tienen un evento isquémico cerebral e ingresan al hospital en el período de ventana de 4 horas para usar fibrinolíticos.

### Mecanismo de acción<sup>57</sup>.



### 3.1.3 Rivaroxabán.

Rivaroxabán se une de forma selectiva y competitiva al sitio activo del factor Xa y reversible. Rivaroxabán inhibe el factor Xa libre y también el integrado en el complejo protrombinasa.

Se absorbe rápidamente tras la ingesta, tiene una biodisponibilidad del 80%. La concentración plasmática máxima la alcanza entre las 2 y 4,5 horas y la vida media es entre 7-11 horas.

Diferentes estudios han demostrado que no hay interacciones significativas con la dieta ni con fármacos, excepto los potentes inductores de la P-glicoproteína, como los antimicóticos azólicos o los inhibidores de la proteasa del VIH.

Rivaroxabán ha demostrado un perfil farmacodinámico predecible<sup>58,59</sup> (tabla 7).

El estudio referencia del rivaroxabán es el **estudio ROCKET-AF<sup>60</sup>**, se trata de un ensayo clínico doble ciego aleatorizado, se estudiaron a 14.264 pacientes con fibrilación auricular no valvular que tenían un mayor riesgo de accidente cerebrovascular, unos recibieron rivaroxabán y otros warfarina. La hipótesis principal fue que rivaroxabán no sería inferior a la warfarina para la prevención de ACV o embolia sistémica.

Se aleatorizaron a los pacientes a tratamiento con rivaroxabán 20 mg/día o AVK, con ajuste de dosis a 15 mg/día para los pacientes con AclCr estimado de 30-49 ml/min.

### Objetivos principales del estudio

#### Riesgo de ACV y/o embolia sistémica

En la población por protocolo se produjeron ictus o embolia sistémica en 188 pacientes en el grupo de rivaroxabán (1,7% al año) y en 241 pacientes en el grupo de warfarina (2,2% al año) con un hazard ratio en el grupo de rivaroxabán de 0,79; intervalo de confianza del 95%, comprendido entre 0,66 a 0,96;  $p < 0,001$  para no inferioridad. En la población de seguridad tratada, los eventos primarios ocurrieron en 189 pacientes en el grupo de rivaroxabán (1,7% al año) y en 243 pacientes en el grupo de warfarina (2,2% al año) con un hazard ratio de 0,79 y un intervalo de confianza del 95%, comprendido entre 0,65 a 0,95;  $p = 0,01$  por superioridad. Entre todos los pacientes asignados al azar en el análisis por intención de tratar, los eventos primarios ocurrieron en 269 pacientes en el grupo de rivaroxabán (2,1% al año) y en 306 pacientes en el grupo de warfarina (2,4% al año) con un hazard ratio de 0,88, un intervalo de confianza del 95% comprendido entre 0,74 a 1,03;  $p < 0,001$  para no inferioridad;  $p = 0,12$  para superioridad.

**En resumen:** *en este ensayo aleatorizado, en el que se comparó rivaroxabán con warfarina para la prevención del ACV o embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular con un riesgo entre moderado y alto de accidente cerebrovascular. El análisis primario, que incluyó pacientes en la población por protocolo, como en el análisis por intención de tratar, encontramos que rivaroxabán no era inferior a warfarina.*

*El rivaroxabán no reducía la mortalidad, ACV isquémico o complicaciones de sangrado respecto a los AVK.*

Se analizaron los datos del ensayo de varias maneras porque se esperaba que algunos pacientes interrumpirían el tratamiento del estudio y el objetivo era evaluar tanto la no inferioridad como la superioridad. Si bien un análisis por intención de tratar es el método estándar para evaluar la superioridad en un ensayo aleatorizado, la no inferioridad se establece mejor cuando los pacientes realmente tomaban el tratamiento aleatorizado. Por lo tanto, el análisis primario se realizó en la población por protocolo durante la recepción de la terapia asignada al azar. En la población por intención de tratar, no se encontraron diferencias significativas entre los grupos de un análisis de superioridad convencional. Por el contrario, en los análisis de pacientes que recibieron al menos una dosis de un fármaco del estudio, que se realizó un seguimiento de los eventos durante el tratamiento, si que se vio que rivaroxabán era superior a la warfarina. La diferencia entre estos hechos refleja que entre los pacientes que interrumpieron la terapia antes de la conclusión del ensayo, no se habrían anticipado diferencias significativas en los resultados, y no se observó ninguna.

### Riesgo de sangrado

Las tasas de hemorragia mayor fueron similares en los grupos de rivaroxabán y warfarina (3,6% y 3,4% respectivamente,  $p=0,58$ ). Las tasas de hemorragia intracraneal fueron significativamente más bajas en el grupo de rivaroxabán que en el grupo de warfarina (0,5% vs 0,7% por año; hazard ratio 0,67, con un intervalo de confianza del 95%, comprendido entre 0,47 a 0,93;  $p=0,02$ ). El sangrado gastrointestinal fue más común en el grupo de rivaroxabán, con 224 eventos de sangrado en comparación con 154 eventos en el grupo de warfarina ( $p<0,001$ )

**En resumen:** *aumento de sangrado gastrointestinal. También una reducción del ACV hemorrágico y la hemorragia intracraneal comparado con warfarina. Similares tasas de complicaciones en los análisis posautorización<sup>61,62</sup>.*

### Objetivos secundarios del estudio

- Durante el tratamiento, se produjo infarto de miocardio en 101 pacientes en el grupo de rivaroxabán y en 126 en el grupo de warfarina (0,9% y 1,1% por año, respectivamente; con un hazard ratio en el grupo de rivaroxabán de 0,81; con un intervalo de confianza del 95% entre 0,63 a 1,06,  $p=0,12$ ). En la misma población de análisis, hubo 208 muertes en el grupo de rivaroxabán y 250 muertes en el grupo de warfarina (1,9% y 2,2% por año, respectivamente, con un hazard ratio de 0,85 y un intervalo de confianza del 95% comprendido entre 0,70 a 1,02;  $p=0,07$ ). Además, en el análisis por intención de tratar hubo 582 muertes en el grupo de rivaroxabán y 632 en el grupo de warfarina (4,5% y 4,9% por año, respectivamente; con un hazard ratio de 0,92, un intervalo de confianza del 95% comprendido entre 0,82 a 1,03,  $p=0,15$ ).

#### **3.1.4 Edoxabán.**

Edoxabán es un inhibidor oral, reversible y directo del factor Xa con un perfil farmacocinético lineal y predecible, con un 62% de biodisponibilidad por vía oral<sup>63</sup>. Alcanza concentraciones máximas en 1-2 horas, y el riñón excreta el 50%<sup>64</sup>. Un estudio de fase II aleatorizado, controlado por warfarina, incluyó a 1146 pacientes con fibrilación auricular, que demostró que las dosis de edoxabán una vez al día (60 mg o 30 mg) eran más seguras que las dosis de dos veces al día<sup>65</sup>. La simulación y el modelo farmacocinético demostraron que a los pacientes con bajo peso corporal, disfunción renal moderada o grave o al uso concomitante de un inhibidor de la glucoproteína P debería reducirse la dosis de edoxabán en un 50%<sup>66</sup>.

Un estudio de fase III con 8292 pacientes con tromboembolismo venoso agudo demostró que el edoxabán una vez al día a una dosis de 60 mg (reducido a 30 mg en pacientes seleccionados) fue tan eficaz como la warfarina para la prevención del tromboembolismo venoso sintomático recurrente y se asoció con tasa de sangrado significativamente menor<sup>67</sup> (tabla 7).

El estudio referencia del edoxabán es el **estudio ENGAGE AF-TIMI 48**<sup>68</sup>. Se realizó un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, que comparó dos regímenes de edoxabán una vez al día con warfarina en 21.105 pacientes con fibrilación auricular de riesgo moderado a alto (con una mediana de seguimiento de 2,8 años). Los objetivos principales de eficacia fueron el ictus y la embolia sistémica. Cada régimen de edoxabán se probó para determinar la no inferioridad a la warfarina durante el período de tratamiento. El principal punto final de seguridad fue la hemorragia grave.

#### Objetivos principales del estudio:

##### Riesgo de ACV y/o embolia sistémica:

Durante el período de tratamiento, un accidente cerebrovascular o evento embólico se produjo en 232 pacientes en el grupo de la warfarina (representa una tasa de 1,50% por año), en comparación con 182 pacientes en el grupo de edoxabán de dosis alta (una tasa de 1,18% por año; con un hazard ratio frente a warfarina de 0,79; intervalo de confianza del 97,5%, 0,63 a 0,99;  $p < 0,001$  para la no inferioridad y  $p = 0,02$  para la superioridad) y en 253 pacientes en el grupo de dosis bajas de edoxabán (tasa del 1,61% por año; con un hazard ratio frente a warfarina de 1,07; intervalo de confianza del 97,5%; 0,87 a 1,31;  $p = 0,005$  para la no inferioridad y  $p = 0,44$  para la superioridad).

**En resumen:** *el edoxabán a dosis de 60mg/24h fue no inferior a la warfarina. En el estudio de superioridad, la dosis de edoxabán redujo significativamente la tasa de ACV o embolia sistémica en un 21% comparado con warfarina; mientras que la dosis de edoxabán de 30 mg/24h simplemente fue no inferior a warfarina para la prevención de ACV y embolia sistémica.*

##### Riesgos de sangrado:

La tasa anualizada de eventos hemorrágicos mayores fue de 3,43% con warfarina, en comparación con 2,75% con el edoxabán de dosis altas (hazard ratio, 0,80; intervalo de confianza de 95% comprendido entre 0,71 a 0,91;  $p < 0,001$ ) y 1,61% con edoxabán a dosis bajas (hazard ratio 0,47; intervalo de confianza del 95% comprendido entre 0,41 a 0,55;  $p < 0,001$ ). Las tasas de hemorragia potencialmente mortal, hemorragia intracraneal y hemorragia mayor más hemorragia no relevante clínicamente fueron de 0,78%, 0,85% y 13,02%, respectivamente con warfarina; en comparación con 0,40%, 0,39% y 11,10%, respectivamente con la dosis alta de edoxabán y 0,25%, 0,26% y 7,97%, respectivamente con dosis bajas de edoxabán (con una  $p < 0,001$  para la comparación de warfarina con cada dosis de edoxabán). La tasa anualizada de sangrado gastrointestinal fue mayor con la dosis alta de edoxabán que con warfarina (1,51% frente a 1,23%), pero la tasa más baja fue con la dosis baja de edoxabán (0,82%).

**En resumen:** *La dosis alta de edoxabán redujo en un 20% las complicaciones de sangrado mayor respecto a la warfarina y la dosis baja de edoxabán redujo la tasa de sangrado mayor en un 53% respecto a la warfarina.*

### Objetivos secundarios del estudio y otros resultados de eficacia:

- El tratamiento con edoxabán se asoció con menores tasas anualizadas de muerte por causas cardiovasculares que con warfarina. 3,17% en el caso de la warfarina, en comparación con 2,74% con altas dosis de edoxabán (hazard ratio 0,86; con un intervalo de confianza del 95%, comprendido entre 0,77 a 0,97; p=0,01) y 2,71% con edoxabán de dosis bajas (hazard ratio 0,85; intervalo de confianza del 95%, comprendido entre 0,76 a 0,96; p=0,008).
- La tasa anualizada de muerte por cualquier causa fue significativamente menor con ambos regímenes de edoxabán que con warfarina. 8,11% con warfarina, en comparación con 7,26% con edoxabán a dosis altas (hazard ratio 0,89; con un intervalo de confianza del 95% comprendido entre 0,83 a 0,96; p=0,003) y 6,79% con edoxabán de dosis baja (hazard ratio de 0,83, con un intervalo de confianza del 95%, comprendido entre 0,77 a 0,90; p<0,001).

Además se vio que hubo interacciones significativas, en los análisis de subgrupos, entre el tratamiento y los subgrupos definidos según:

- Haber recibido previamente antagonista de la vitamina K (warfarina frente a ambos grupos de edoxabán).
- Uso concurrente de aspirina (warfarina frente al grupo de dosis baja de edoxabán).
- Uso concomitante de amiodarona (warfarina frente al grupo de dosis alta de edoxabán).

**Tabla 6.** Comparación de los ACOD (anticoagulantes orales directos) frente a warfarina en las variables de eficacia y seguridad.

\*El número 1 indica reducción del evento frente a warfarina, el número 2 indica aumento del evento frente a warfarina y el número 3 indica que no hay diferencias significativas frente a warfarina. Se trata de una tabla resumen de los principales criterios de los estudios insignia de los ACOD.

	<b>Apixabán 5 mg</b>	<b>Dabigatrán 150 mg</b>	<b>Dabigatrán 110 mg</b>	<b>Rivaroxabán 110 mg</b>	<b>Edoxabán 60/30 mg</b>
Hemorragia intracraneal	1	1	1	1	1
Sangrado mayor	1	3	1	3	1
Sangrado GI	3	2	3	2	2
Ictus	1	1	3	3	3
Mortalidad	1	3	3	3	3

**Tabla 7.** Características de los ACOD junto con la adaptación de los estudios de fase III de Hart et al. Hart RG<sup>70</sup>.

Tabla-resumen que presenta las principales características farmacocinéticas y farmacodinámicas de cada uno de los ACOD.

	<b>Rivaroxabán</b>	<b>Apixabán</b>	<b>Dabigatrán</b>	<b>Edoxabán</b>
<b>Diana</b>	Factor Xa	Factor Xa	Trombina (IIa)	Factor Xa
<b>Profármaco</b>	No	No	Sí	No
<b>Biodisponibilidad</b>	>80%	>50%	6%	62%
<b>Pico plasmático máximo</b>	2,5-4h	3h	2h	1-2h
<b>Vida media</b>	- 5-9h (sanos) - 9-13h ancianos	8-15 horas	14-17 horas	10-14 horas
<b>Monitorización</b>	No	No	No	No
<b>Administración (dosis)</b>	20 mg/24h	5 mg/12h	150 mg/12h o 110 mg/12h	60 mg/24h o 30 mg/24h
<b>Aclaramiento</b>	66% hepática; 33% renal	25% renal; 75% hepática	80% renal; 20% hepática	50% renal; 50% hepática
<b>Interacciones</b>	Inhibidores de CYP3A4 e inhibidores de P-gp	Inhibidores de CYP3A4 e inhibidores de P-gp	Inhibidores de P-gp	Inductores y sustratos de la P-gp
<b>Criterio de exclusión por ERC</b>	AclCr < 30 ml/min	Creatinina sérica > 2,5 mg/dl o AclCr < 25 ml/min	AclCr < 30 ml/min	AclCr < 30 ml/min
<b>Ajuste de dosis en caso de ERC</b>	15 mg/24h en caso de AclCr entre 30-49 ml/min	2,5 mg/12h en caso de Cr sérica ≥ 1,5 mg/dl, además de edad ≥ 80 años o peso ≤ 60 kg	No	30 mg (o 15 mg)/24 h en caso de AclCr < 50 ml/min
<b>Reducción de las hemorragias mayores comparado con warfarina</b>	La incidencia de hemorragias mayores fue similar	Reducción de hemorragias mayores con apixabán	La reducción de las hemorragias mayores con dabigatrán fue mayor en pacientes con TFGe > 80 ml/min con cualquiera de las dosis	No disponible los datos.

## Agente reversor de los ACOD inhibidores del factor Xa: Andexanet alfa<sup>71</sup>

El sangrado es una complicación del tratamiento con inhibidores del factor Xa, pero no hay agentes específicos para la reversión de los efectos de estos medicamentos. Andexanet está diseñado para revertir los efectos anticoagulantes de los inhibidores del factor Xa.

Andexanet Alfa es un agente reversor específico diseñado para neutralizar los efectos anticoagulantes de los inhibidores del factor Xa. Es una proteína señuelo del factor Xa humano modificado recombinante que es catalíticamente inactiva, pero que conserva la capacidad de unirse a los inhibidores del factor Xa en el sitio activo con alta afinidad. Andexanet se une y secuestra inhibidores del factor Xa en el espacio vascular, restaurando la actividad del factor Xa endógeno y reduciendo los niveles de actividad anticoagulante.

Para analizar este fármaco, me he basado en los ensayos ANNEXA-A y ANNEXA-R, publicados en 2015 en *"The New England Journal of Medicine"*, que fueron estudios aleatorizados doble ciego, controlados con placebo, diseñados para evaluar la capacidad de andexanet en voluntarios mayores sanos. En dicho estudio se analizaron 101 participantes (48 recibieron apixabán y 53 rivaroxabán) que fueron asignados al azar para recibir andexanet, y 44 participantes (17 en estudio de apixabán y 27 en estudio con rivaroxabán) que fueron asignados para recibir placebo.

La actividad anti-factor Xa se redujo rápidamente (2-5 minutos) después de la administración de un bolus de andexanet, mientras que con placebo este cambio fue gradual. Esto fue estadísticamente significativo con una  $p < 0,001$ . Después de esos 2-5 minutos, Andexanet también reestableció la generación de trombina que había sido inhibida por los anti Xa.

### **4. Antagonistas de la vitamina K.**

Los antagonistas de la vitamina K (warfarina y otros) fueron los primeros anticoagulantes empleados en pacientes con fibrilación auricular. El tratamiento con AVK redujo en 2/3 el riesgo de ACV y en un 25% la mortalidad, comparado con el grupo control, que recibió tratamiento con AAS<sup>30</sup>. Los AVK se han utilizado mucho con buenos resultados<sup>51</sup>. El uso de los AVK está limitado por el estrecho intervalo terapéutico que precisa de una monitorización asidua, además de un ajuste de dosis preciso<sup>72</sup>. Actualmente los AVK son el único tratamiento probadamente seguro en pacientes con FA y valvulopatía mitral reumática o prótesis valvular mecánica<sup>73</sup>.

#### **4.1 Warfarina<sup>74,75</sup>.**

La warfarina tiene una buena absorción por vía oral, alcanzando concentraciones plasmáticas máximas en 1-9 horas. El 97% del fármaco va unido a albúmina, solo es activa la fracción libre. Los isómeros de la warfarina se metabolizan de forma

diferente, isómeros R (ceto-reducción a alcoholes) y S (hidroxilación), teniendo unas semividas de 48 y 31 horas respectivamente. La eliminación del compuesto se lleva a cabo a través del sistema citocromo P450.

Actúa impidiendo la formación en el hígado de factores activos de la coagulación II, VII, IX y X por inhibición de la gamma carboxilación de las proteínas precursoras mediada por vitamina K.

La warfarina tiene numerosas contraindicaciones: por reacciones de hipersensibilidad, embarazo, diátesis hemorrágicas, lesiones orgánicas susceptibles de sangrar, intervenciones quirúrgicas recientes, hipertensión grave... Otro de los problemas que presenta la warfarina son la gran cantidad de interacciones farmacológicas y nutricionales. En estos casos se debe ajustar la dosis.

#### **4.2 Acenocumarol<sup>74,75</sup>.**

El acenocumarol se absorbe fundamentalmente por vía oral con una biodisponibilidad del 60%. Alcanza una concentración plasmática máxima entre 1-3 horas después de su administración de una dosis única de 10 mg, aunque debido a variaciones interindividuales no se puede establecer una correlación entre la dosis, las concentraciones plasmáticas del fármaco y el nivel de protrombina aparente. La vida media varía entre 8-11 horas.

El acenocumarol se metaboliza mediante el citocromo CYP2C9, la variabilidad genética de dicho citocromo justifica dichas variaciones interindividuales en la respuesta farmacodinámica del acenocumarol. La eliminación es un 60% vía renal y un 30% por las heces.

Totalmente contraindicado en embarazo, reacciones de hipersensibilidad, situaciones que aumenten el riesgo de sangrado, hipertensión arterial grave, coagulopatías, insuficiencia hepática...

### **5. Análisis económico.**

La fibrilación auricular es la primera causa de eventos embólicos y resulta que el ictus es la consecuencia más frecuente de este proceso de embolización (por ello se ha hablado tanto del ictus en esta revisión). El cual ocasiona un enorme gasto sanitario por el alto grado de discapacidad y dependencia que puede llegar a producir<sup>76</sup>.

El ictus en España representa un consumo directo del 4% del gasto sanitario. Un ictus supone un gasto medio de 13.138,97 euros por paciente<sup>77</sup>. Por ello, y sobre todo en un mundo con unas necesidades ilimitadas para unos recursos limitados y escasos, se plantea un gran problema a la hora de elegir el anticoagulante que mejor se ajuste al paciente, y dicho problema es la diferencia de precio entre ellos. Los ACOD tienen un precio considerablemente superior a los tratamientos tradicionales y por ese motivo se han realizado estudios de coste-efectividad de cada fármaco.

Un estudio español<sup>78</sup> evalúa el coste-utilidad de dabigatrán, rivaroxabán y apixabán frente a acenocumarol utilizando como medida la razón coste-utilidad incremental por cada año de vida ajustado por calidad (AVAC). Este análisis reveló que todos los ACOD son coste-efectivos respecto al acenocumarol.

- Dabigatrán parece ser el fármaco más costo-efectivo, con una razón coste-utilidad incremental (RCUI) de 6.397 euros/AVAC y con un aumento incremental de AVAC por paciente de 0,36 años a lo largo de la vida.
- Apixabán ocuparía la segunda posición con un RCUI de 8.039 euros/AVAC y un aumento incremental AVAC por paciente de 0,30 años.
- Finalmente el rivaroxabán sale con una RCUI de 29.957 euros/AVAC asociada a un aumento de 0,12 en los AVAC.

El único estudio<sup>83</sup> encontrado que incluye, además de estos tres, al edoxabán, se realizó en Estados Unidos. En dicho estudio se llegó a la conclusión de que apixabán es el más rentable, con los AVAC mas altos, pero para pacientes con CHADS2 mayor o igual a 3, dabigatrán tuvo el mayor AVAC.

A modo de conclusión, se puede afirmar que los ACOD suponen un incremento importante en el coste de tratamiento por paciente respecto a los AVK, pero deberíamos tener en cuenta otros costes directos vinculados a los AVK, y en un análisis de coste-utilidad entre los fármacos, todos los estudios concluyen que los ACOD son mas rentables que los AVK, que los AVAC y RCUI de los ACOD son similares entre ellos y dabigatrán parece ser algo superior al resto<sup>78-81</sup>.

## **6. Uso de los ACOD.**

### **A) A nivel Europeo.**

Actualmente las últimas guías internacionales y europeas proponen a los ACOD como fármacos de primera línea en el tratamiento anticoagulante en pacientes con FANV por su mayor eficacia, seguridad y coste-utilidad frente a warfarina o acenocumarol<sup>82,83</sup>.

Valorando las estadísticas del instituto nacional de salud<sup>84,85</sup>, se observa que existen grandes diferencias en el uso de los ACOD entre los distintos países europeos, siendo Bélgica el que más lo usa con un 69,3%. La media europea es de 43,2%, y España se sitúa por debajo de ella con un 23,9%. Estos datos son del año 2016.

### **B) A nivel Nacional.**

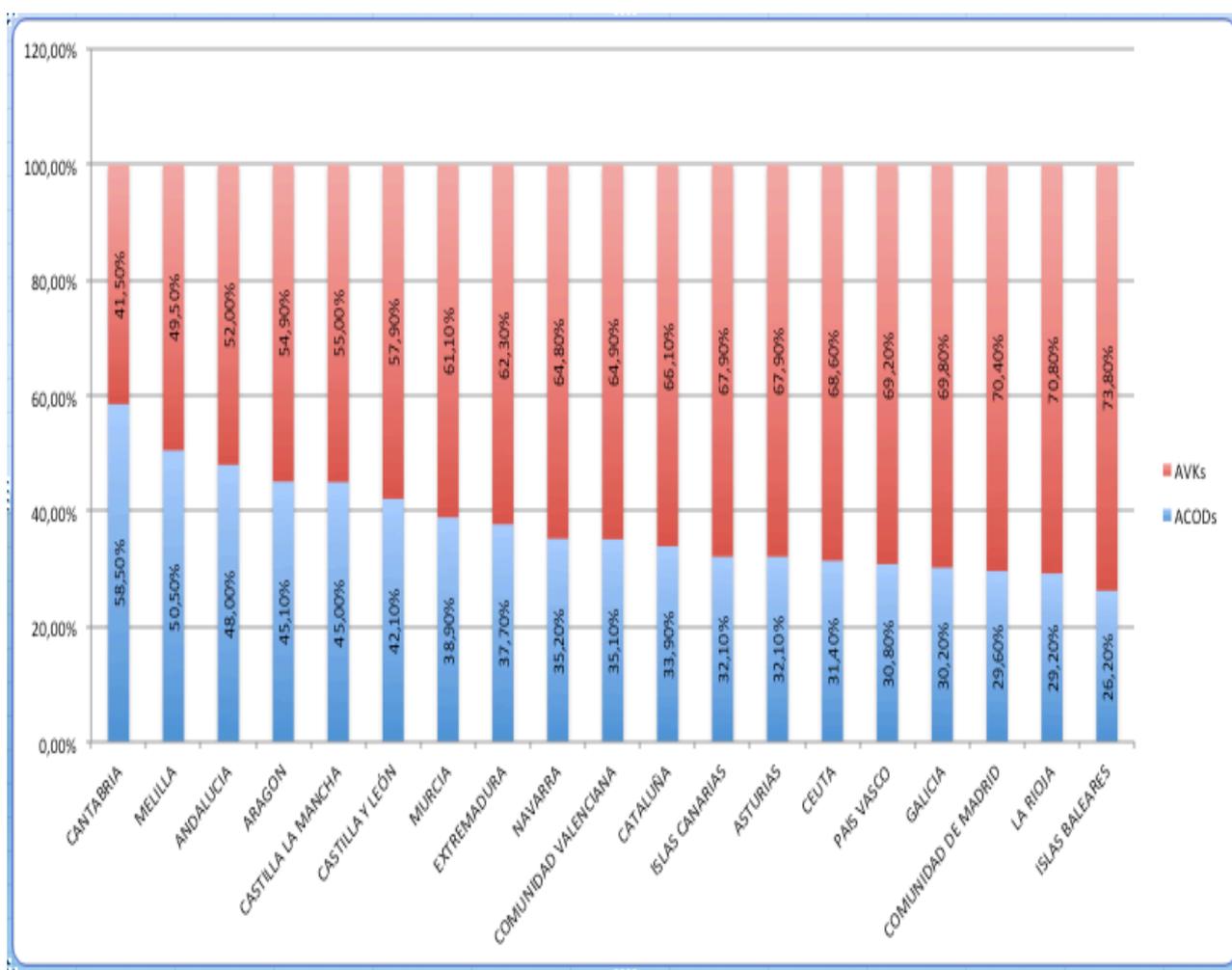
Tres estudios observacionales con mas de 3.500 pacientes con FANV tratados con AVK demostraron o pusieron de manifiesto que más del 40% estaban en rangos de mal control, a pesar de esto, el uso de los ACOD en España no alcanza ni el 25% de los pacientes potenciales<sup>85</sup>, ¿por qué?

Se han identificado diferentes elementos que podrían explicar la infrutilización de ACOD, como son, la potencial resistencia de algunos pacientes y profesionales, la restricción de su prescripción a determinados especialistas, la modulación de las decisiones de acceso en las diferentes comunidades autónomas<sup>86,87</sup> ...

El elemento que podría ser más determinante es su impacto presupuestario a corto plazo. La eficacia y la eficiencia de una determinada alternativa terapéutica no implican que su financiación sea posible, y acotar su uso es lícito siempre que sea una decisión transparente, homogénea y basada en criterios claros<sup>82,83,85</sup>.

**Figura 3.** Gráfica que refleja el uso de los ACOD frente a los AVK en España, agrupados por Comunidades Autónomas.

La información de este gráfico la he obtenido gracias a un laboratorio, que me proporcionó el informe de ventas de dichos fármacos a nivel nacional. Por petición expresa, me permitieron usar los datos, pero no que saliera reflejado el nombre del laboratorio o cualquier otro dato monetario relacionado con las ventas del mismo. Este estudio tiene fecha de Noviembre de 2018.



Media de uso de los ACOD en España: 40%.

# Discusión

Los aspectos mas importantes al individualizar el tratamiento anticoagulante son el número de tomas diarias necesarias para conseguir niveles terapéuticos del fármaco en suero, su vía de eliminación y la existencia de un antídoto específico.

Respecto a lo que al número de tomas diarias se refiere, dabigatrán y apixabán requieren dos dosis diarias, frente al caso de rivaroxabán y edoxabán, que se les administra una vez al día. Esto hace que rivaroxabán y el edoxabán tengan una posología más cómoda, lo cual es interesante para los pacientes con una situación basal limitada para facilitar el cumplimiento terapéutico.

La vía de eliminación puede condicionar la administración del fármaco en determinadas situaciones de disfunción orgánica, como es el caso de pacientes con insuficiencia renal, en los que los niveles séricos del fármaco pueden verse alterados debido a la disminución de su aclaramiento. Es el caso del dabigatrán, cuya eliminación depende en un 80% de la función renal, mientras que los inhibidores del factor Xa la vía renal supone una fracción minoritaria del aclaramiento (un 30% rivaroxabán y apixabán y hasta un 50% en el caso de edoxabán) con predominio de eliminación por vía hepática. Las diferencias en la fracción de eliminación por vía renal de estos fármacos hacen que mientras la administración de dabigatrán está contraindicada en insuficiencia renal grave (AclCr <30 ml/min), los tres inhibidores del factor X pueden seguir siendo administrados hasta grados de insuficiencia más avanzada (AclCr 15-30 ml/min) siempre y cuando se reduzca la dosis.

Es muy importante tener en cuenta que dabigatrán es el único ACOD para el que existe antídoto específico.

La máxima eficacia en la prevención de ACV se consigue con dabigatrán 150mg con la consecuencia de un ligero exceso de sangrado, seguida por apixabán. La máxima seguridad en cuanto a hemorragia mayor la tenemos con apixabán, edoxabán 60 y dabigatrán 110 mg. La eficacia en prevención tromboembólica del apixabán es superior a la de los AVK, por lo que supone un buen equilibrio entre eficacia y seguridad. Además, el detalle de que la eliminación de apixabán sea fundamentalmente hepática (menos prevalente la insuficiencia hepática que la renal en la población con fibrilación auricular) y la del dabigatrán, que es fundamentalmente renal, hace que en general, sea más recomendable el uso del apixabán frente al dabigatrán, sobre todo si hay afectación renal o riesgo aumentado de sangrado gastrointestinal.

El rivaroxabán además de no presentar superioridad frente a warfarina en la disminución de ACV tiene un exceso de sangrado digestivo frente a los demás en los estudios. Aunque existe la teoría de que ese exceso se debe a un mayor CHADS2 y, por tanto, un mayor HAS-BLED que el grupo del resto de los NACO. De hecho, recientes estudios en la vida real de los diferentes NACO, se confirma que rivaroxabán tiene unas cifras de sangrado inferiores a los AVK, pero en cualquier

caso superiores a dabigatrán y apixabán, por lo que no sería ni el más eficaz ni el más seguro, la única ventaja sería la toma única diaria.

Finalmente el edoxabán 60 mg, de eficacia similar a la warfarina respecto al objetivo primario de reducción de ACV, tiene la seguridad del dabigatrán 110 m y del apixabán en cuanto a sangrado mayor, con la ventaja añadida de ser dosis única diaria.

Hoy en día existe la creencia generalizada de que los ACOD no se pueden administrar en pacientes con fibrilación auricular con patología valvular, ¿qué hay de cierto en esta afirmación?. Actualmente la indicación de los ACOD se basa en los 4 estudios pivotaes de los que se ha expuesto anteriormente.

- El estudio RE-LY<sup>48,49</sup> no incluyó el término FANV (fibrilación auricular no valvular). En este estudio se excluyó a los pacientes con “enfermedad valvular hemodinámicamente relevante”, sin que hubiera una definición más precisa.
- El estudio ROCKET<sup>60</sup> es el único que incluyó el término FANV. Sin embargo, su protocolo excluyó a pacientes con estenosis mitral “moderadamente significativa”. Para la indicación de rivaroxabán, una fibrilación auricular con otra lesión valvular distinta de la estenosis mitral no sería una FANV.
- Los estudios ARISTOTLE<sup>45</sup> y ENGAGE AF-TIMI<sup>68</sup> no usaron el término. En ambos excluyó únicamente a pacientes con estenosis mitral moderada o grave.

**Tabla 8.** Indicaciones y contraindicaciones de los ACOD en pacientes con Fibrilación auricular según la EHRA de 2018.

Condition	Eligibility for NOAC therapy
Mechanical prosthetic valve	Contraindicated
Moderate to severe mitral stenosis (usually of rheumatic origin)	Contraindicated
Mild to moderate other native valvular disease (e.g., mild-moderate aortic stenosis or regurgitation, degenerative mitral regurgitation etc.)	Included in NOAC trials
Severe aortic stenosis	Limited data (excluded in RE-LY) Most will undergo intervention
Bioprosthetic valve (after > 3 months post operatively)	Not advised if for rheumatic mitral stenosis Acceptable if for degenerative mitral regurgitation or in the aortic position
Mitral valve repair (after > 3 months post operatively)	Some patients included in some NOAC trials
PTAV and TAVI	No prospective data yet May require combination with single or dual antiplatelet therapy
Hypertrophic cardiomyopathy	Few data, but patients may be eligible for NOACs

Tradicionalmente el concepto FANV no se ha definido, por ejemplo un paciente con estenosis aórtica o insuficiencia mitral grave con fibrilación auricular no sería excluido por sus lesiones valvulares en 3 de los 4 grandes estudios con ACOD. Resulta cuanto menos llamativo o confuso incluir a este tipo de paciente en un grupo llamado fibrilación auricular no valvular.

No ha sido hasta la guía europea del año 2016 cuando se ha tratado de dar forma a este concepto e intentar esclarecer las indicaciones de anticoagulación en estos pacientes.

Como ya es sabido, las valvulopatías cardiacas se asocian con la aparición de fibrilación auricular. El 30% de los pacientes con FA tienen algún tipo de valvulopatía, que generalmente solo se detecta mediante ecocardiografía<sup>75,88</sup>. Las valvulopatías también se asocian con un aumento del riesgo tromboembólico<sup>89</sup>.

Se ha dividido a los pacientes con FA, en FA valvular y FA no valvular. La FA valvular se refiere fundamentalmente a los pacientes con FA que tienen valvulopatía reumática (sobre todo estenosis mitral) o válvulas cardiacas mecánicas. De hecho, mientras que la FA implica un incremento del riesgo de tromboembolia para los pacientes con estenosis mitral<sup>90</sup>, no hay pruebas definitivas de que se deba considerar otras valvulopatías, como la regurgitación mitral o la valvulopatía aórtica, a la hora de seleccionar un anticoagulante o estimar el riesgo de ACV en pacientes con FA<sup>91</sup>. Por ello se ha decidido sustituir el término “FA no valvular” por la enfermedad subyacente específica.

Actualmente las guías de práctica clínica de anticoagulación en la fibrilación auricular se basan en este metaanálisis realizado por la sociedad europea de cardiología, el cual establece que:

Pacientes con válvula cardiaca mecánica o estenosis mitral de gravedad moderada-severa ( recibirán directamente tratamiento con AVK y también pacientes que a pesar de no tener este compromiso valvular específico, presentan un CHA2DS2 VASC  $\geq 2$  y que se controlan bien con el tiempo en rango terapéutico (TRT).

Los pacientes con CHA2DS2 VASC de 1 se considerará la anticoagulación oral en mujeres con un solo factor de riesgo de ACV adicional.

Es interesante resaltar como la media nacional de uso de los ACOD ha pasado de un 23,9% en el año 2016 a un 40% a finales del año 2018, lo cual resulta evidente la progresión ascendente de su utilización. Aunque como se puede observar en la Figura 3, su porcentaje de utilización es muy desigual en las diferentes comunidades autónomas, ya que al estar descentralizada la salud, cada comunidad gestiona este asunto de diferente modo.

## **¿Por qué se usan menos los ACOD que los AVK, siendo estos mas eficaces y seguros?**

Según una médico hematóloga con la que se ha podido contactar, la cual pertenece a múltiples grupos de investigación relacionados con los ACOD, detalló que el Sistema de Salud Nacional, de la mano del Ministerio de Sanidad y de la Agencia Española del Medicamento, tiene restringido el uso de estos medicamentos a un grupo de indicaciones muy reducido y específico, publicadas en un informe de posicionamiento terapéutico (IPT) con fecha de publicación: 21 de Noviembre de 2016, en el apartado 4 de dicho informe. Se adjunta como Anexo I.

Además de la citada restricción para el uso de estos medicamentos, en Aragón, existe un informe para el visado de inicio de tratamiento con los ACOD, que debe ser cumplimentado por el médico y visado por el gobierno de Aragón, para que el tratamiento sea financiado. Dicho informe se adjunta como Anexo II.

Sin embargo, no es suficiente con todo esto, además este grupo de fármacos no están financiados para patologías relacionadas con la trombosis, solo para la prevención de eventos relacionados con la fibrilación auricular (como queda reflejado en el IPT). Entonces al ser un tratamiento tan caro, muchos pacientes no pueden costearlo.

A modo de reflexión, pienso que el uso está tan restringido por su precio, porque a pesar de que son más costo-efectivos y a la larga costaría menos dinero, existe un principio en gestión clínica, el cual dice que los ahorros de dinero a corto plazo son más importantes que los obtenidos a largo plazo.

# Conclusiones y juicio crítico

Una vez realizada una exhaustiva revisión bibliográfica de la actualidad del tratamiento en la fibrilación auricular, focalizado en la anticoagulación, puedo afirmar que se han cumplido los objetivos especificados. Se ha hecho una recopilación sobre la eficacia, efectividad y seguridad de las principales opciones terapéuticas en la anticoagulación de las que se disponen en nuestros hospitales.

La evidencia a lo largo de los últimos años ha demostrado que los ACOD son, en su gran mayoría, más eficaces y seguros que los AVK que se han usado. Entonces existe el problema de o dar el fármaco más beneficioso o dar el más barato, teniendo en cuenta por supuesto que los AVK también han demostrado ser eficaces.

Como autor de esta revisión, me gustaría hacer una reflexión personal de por qué a pesar de ser los ACOD son mas eficaces, seguros y costo-efectivos, que los AVK, siguen siendo más utilizados. Pienso que todo está basado en el principio de gestión clínica que dice que los beneficios/ahorros a corto plazo, son más importantes que los benficios/ahorros a largo plazo. Pero de todas formas, pienso que cuando estén más asentados en nuestro programa de salud, con una mayor experiencia en su uso, los acabarán sustituyendo por completo.

En esta revisión no se han encontrado estudios que comparen ACOD entre sí, por lo que aquí si que podría haber una futura línea de investigación para buscar indicaciones específicas para cada uno de ellos, ya que todos los estudios encontrados hasta la fecha, compara ACOD con AVK.

# Bibliografía

1. F. Cardellach Lopez; C. Rozman. Medicina Interna Farreras Rozman. Edición 17. Barcelona (España). Editorial Elsevier; 2012.
2. Juan José Gómez-Doblas, Javier Muñiz, Joaquín J. Alonso Martin, Gustavo Rodríguez-Roca, José María Lobos, Paula Awamleh, Gaieta Permanyer-Miralda, Francisco Javier Chorro, Manuel Anguita y Eulalia Roig; Prevalencia de fibrilación auricular en España. Resultados del estudio OFRECE; Rev Esp Cardiol; 2014; 67(4) 259-269
3. Friberg L, Bergfeldt L. Atrial fibrillation prevalence revisited. J Intern Med 2013; 274: 461-468.
4. Loyd-Jones DM, Wang TJ, Leip E, et al. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. Circulation 2004; 110: 1042-1046
5. Heeringa J, van der Kuip DA, Hofman A, et al. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. Eur Heart J 2006; 27: 949-953
6. Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, Singh D, Rienstra M, Benjamin EJ, Gillum RF, Kim YH, McAnulty JH Jr, Zheng ZJ, Forouzanfar MH, Naghavi M, Mensah GA, Ezzati M, Murray CJ. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. Circulation. 2014;129:837-47.
7. Colilla S, Crow A, Petkun W, Singer DE, Simon T, Liu X. Estimates of current and future incidence and prevalence of atrial fibrillation in the U.S. adult population. Am J Cardiol. 2013;112:1142-7.
8. Krijthe BP, Kunst A, Benjamin EJ, Lip GY, Franco OH, Hofman A, Witteman JC, Stricker BH, Heeringa J. Projections on the number of individuals with atrial fibrillation in the European Union, from 2000 to 2060. Eur Heart J. 2013;34:2746-51.
9. Zoni-Berisso M, Lercari F, Carazza T, Domenicucci S. Epidemiology of atrial fibrillation: European perspective. Clin Epidemiol. 2014;6:213-20.
10. Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, Silbershatz H, Kannel WB, Levy D. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. Circulation. 1998;98:946-52.
11. Andersson T, Magnuson A, Bryngelsson IL, Frobert O, Henriksson KM, Edvardsson N, Poci D. All-cause mortality in 272,186 patients hospitalized with incident atrial fibrillation 1995-2008: a Swedish nationwide long-term case-control study. Eur Heart J. 2013;34:1061-7.

12. Kotecha D, Holmes J, Krum H, Altman DG, Manzano L, Cleland JG, Lip GY, Coats AJ, Andersson B, Kirchhof P, von Lueder TG, Wedel H, Rosano G, Shibata MC, Rigby A, Flather MD, Beta-Blockers in Heart Failure Collaborative Group. Efficacy of beta blockers in patients with heart failure plus atrial fibrillation: an individual- patient data meta-analysis. *Lancet*. 2014;384:2235–43.
13. Kishore A, Vail A, Majid A, Dawson J, Lees KR, Tyrrell PJ, Smith CJ. Detection of atrial fibrillation after ischemic stroke or transient ischemic attack: a systematic re-view and meta-analysis. *Stroke*. 2014;45:520–6.
14. Henriksson KM, Farahmand B, Asberg S, Edvardsson N, Terent A. Comparison of cardiovascular risk factors and survival in patients with ischemic or hemorrhagic stroke. *Int J Stroke*. 2012;7:276–81.
15. Grond M, Jauss M, Hamann G, Stark E, Veltkamp R, Nabavi D, Horn M, Weimar C, Kohrmann M, Wachter R, Rosin L, Kirchhof P. Improved detection of silent atrial fibrillation using 72-hour Holter ECG in patients with ischemic stroke: a prospective multicenter cohort study. *Stroke*. 2013;44:3357–64.
16. Steinberg BA, Kim S, Fonarow GC, Thomas L, Ansell J, Kowey PR, Mahaffey KW, Gersh BJ, Hylek E, Naccarelli G, Go AS, Reiffel J, Chang P, Peterson ED, Piccini JP. Drivers of hospitalization for patients with atrial fibrillation: Results from the Out-comes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT- AF). *Am Heart J*. 2014;167:735–42.e2.
17. Stewart S, Murphy N, Walker A, McGuire A, McMurray JJV. Cost of an emerging epidemic: an economic analysis of atrial fibrillation in the UK. *Heart*. 2004;90:286–92.
18. Kim MH, Johnston SS, Chu BC, Dalal MR, Schulman KL. Estimation of total incremental health care costs in patients with atrial fibrillation in the United States. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2011;4:313–20.
19. Anne W, Willems R, Roskams T, Sergeant P, Herijgers P, Holemans P, Ector H, Heidbuchel H. Matrix metalloproteinases and atrial remodeling in patients with mitral valve disease and atrial fibrillation. *Cardiovasc Res*. 2005;67:655–66.
20. Nguyen BL, Fishbein MC, Chen LS, Chen PS, Masroor S. Histopathological substrate for chronic atrial fibrillation in humans. *Heart Rhythm*. 2009;6:454–60.
21. Allessie MA, de Groot NM, Houben RP, Schotten U, Boersma E, Smeets JL, Crijns HJ. Electropathological substrate of long-standing persistent atrial fibrillation in patients with structural heart disease: longitudinal dissociation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2010;3:606–15.

22. Spach MS, Josephson ME. Initiating reentry: the role of nonuniform anisotropy in small circuits. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 1994;5:182–209.
23. Patterson E, Jackman WM, Beckman KJ, Lazzara R, Lockwood D, Scherlag BJ, Wu R, Po S. Spontaneous pulmonary vein firing in man: relationship to tachycardia- pause early afterdepolarizations and triggered arrhythmia in canine pulmonary veins in vitro. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2007;18:1067–75.
24. Cox JL, Canavan TE, Schuessler RB, Cain ME, Lindsay BD, Stone C, Smith PK, Corr PB, Boineau JP. The surgical treatment of atrial fibrillation. II. Intraoperative electrophysiologic mapping and description of the electrophysiologic basis of atrial flutter and atrial fibrillation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1991;101:406–26.
25. Charitos EI, Purerfellner H, Glotzer TV, Ziegler PD. Clinical classifications of atrial fibrillation poorly reflect its temporal persistence: insights from 1,195 patients continuously monitored with implantable devices. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63:2840–8.
26. Van Gelder I, Groenveld H, Crijns H, et al. Lenient versus strict rate control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2010; 362: 1363-1373
27. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *European Heart Journal* 2016; 37: 2893-2962
28. Crijns H, Wells B, Fairley A, et al. Contemporary real life cardioversion of atrial fibrillation: results from the multinational RHYTHM-AF study. *Int J Cardiol* 2014; 172: 588-594
29. Lafuente-Lafuente C, Longas-Tejero M, Bergmann J, et al. Antiarrhythmics for maintaining sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 5: CD005049
30. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med.* 2007;146:857–67.
31. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, Camm AJ, Weitz JI, Lewis BS, Parkhomenko A, Yamashita T, Antman EM. 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.
32. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Adjusted-dose warfarin versus aspirin for preventing stroke in patients with atrial fibrillation. *Ann Intern Med.* 2007;147:590–2.

33. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, Diener HC, Hart R, Golitsyn S, Flaker G, Avezum A, Hohnloser SH, Diaz R, Talajic M, Zhu J, Pais P, Budaj A, Parkhomenko A, Jansky P, Commerford P, Tan RS, Sim KH, Lewis BS, Van Mieghem W, Lip GY, Kim JH, Lanan-Zanetti F, Gonzalez-Hermosillo A, Dans AL, Munawar M, O'Donnell M, Lawrence J, Lewis G, Afzal R, Yusuf S, AVERROES Steering Committee Investigators. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;364:806–17.
34. Gorst-Rasmussen A, Skjoth F, Larsen TB, Rasmussen LH, Lip GY, Lane DA. Dabigatran adherence in atrial fibrillation patients during the first year after diagnosis: a nationwide cohort study. *J Thromb Haemost*. 2015;13:495–504.
35. Frankel DS, Parker SE, Rosenfeld LE, Gorelick PB. HRS/NSA 2014 Survey of Atrial Fibrillation and Stroke: Gaps in Knowledge and Perspective, Opportunities for Improvement. *Heart Rhythm*. 2015;12:e105–13.
36. Zalesak M, Siu K, Francis K, Yu C, Alvrtsyan H, Rao Y, Walker D, Sander S, Miyasato G, Matchar D, Sanchez H. Higher persistence in newly diagnosed nonvalvular atrial fibrillation patients treated with dabigatran versus warfarin. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2013;6:567–74.
37. Donze J, Clair C, Hug B, Rodondi N, Waeber G, Cornuz J, Aujesky D. Risk of falls and major bleeds in patients on oral anticoagulation therapy. *Am J Med*. 2012;125:773–8.
38. Mant J, Hobbs FD, Fletcher K, Roalfe A, Fitzmaurice D, Lip GY, Murray E, BAFTA investigators, Midland Research Practices Network (MidReC). Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2007;370:493–503
39. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, Van Gelder IC, Al-Attar N, Hindricks G, Prendergast B, Heidbuchel H, Alfieri O, Angelini A, Atar D, Colonna P, De Caterina R, De Sutter J, Goette A, Gorenek B, Heldal M, Hohloser SH, Kolh P, Le Heuzey JY, Ponikowski P, Rutten FH, ESC Committee for Practice Guidelines, European Heart Rhythm Association, European Association for Cardio-Thoracic Surgery. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Europace*. 2010;12:1360–420.
40. Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest*. 2010;137:263–72.

41. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJ, Lip GY. A novel userfriendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest*. 2010;138:1093–100.
42. Lip GYH, Frison L, Halperin JL, Lane DA. Comparative validation of a novel risk score for predicting bleeding risk in anticoagulated patients with atrial fibrillation: the HAS-BLED (Hypertension, Abnormal Renal/Liver Function, Stroke, Bleeding History or Predisposition, Labile INR, Elderly, Drugs/Alcohol Concomitantly) score. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57:173– 80.
43. Bauer KA. Recent progress in anticoagulant therapy: oral direct inhibitors of thrombin and factor Xa. *J Thromb Haemost*. 2011;9 Suppl 1:12-9.
44. Weitz JI. Factor Xa and thrombin as targets for new oral anticoagulants. *Thromb Res*. 2011;127 Suppl 2:S5-S12.
45. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, Al-Khalidi HR, Ansell J, Atar D, Avezum A, Bahit MC, Diaz R, Easton JD, Ezekowitz JA, Flaker G, Garcia D, Geraldles M, Gersh BJ, Golitsyn S, Goto S, Hermosillo AG, Hohnloser SH, Horowitz J, Mohan P, Jansky P, Lewis BS, Lopez-Sendon JL, Pais P, Parkhomenko A, Verheugt FW, Zhu J, Wallentin L, ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:981–92.
46. Flaker GC, Eikelboom JW, Shestakovska O, Connolly SJ, Kaatz S, Budaj A, Husted S, Yusuf S, Lip GY, Hart RG. Bleeding during treatment with aspirin versus apixaban in patients with atrial fibrillation unsuitable for warfarin: the apixaban versus acetylsalicylic acid to prevent stroke in atrial fibrillation patients who have failed or are unsuitable for vitamin K antagonist treatment (AVERROES) trial. *Stroke*. 2012;43:3291–7.
47. Stangier J, Rathgen K, Stähle H, Gansser D, Roth W. The pharmacokinetics, pharmacodynamics and tolerability of dabigatran etexilate, a new oral direct thrombin inhibitor, in healthy male subjects. *Br J Clin Pharmacol*. 2007;64:292-303.
48. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, Pogue J, Reilly PA, Themeles E, Varrone J, Wang S, Alings M, Xavier D, Zhu J, Diaz R, Lewis BS, Darius H, Diener HC, Joyner CD, Wallentin L, RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361:1139–51.
49. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Reilly PA, Wallentin L, Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy Investigators. Newly identified events in the RE-LY trial. *N Engl J Med*. 2010;363:1875–6.
50. Graham DJ, Reichman ME, Wernecke M, Zhang R, Southworth MR, Levenson M, Sheu TC, Mott K, Goulding MR, Houston M, MaCurdy TE, Worrall C, Kelman JA. Cardiovascular, bleeding, and mortality risks in elderly medicare patients treated with dabigatran or warfarin for nonvalvular atrial fibrillation. *Circulation*. 2015;131:157–64.
51. Eikelboom JW, Quinlan DJ, van Ryn J, Weitz JI. Idarucizumab: The Antidote for Reversal of Dabigatran. *Circulation*. 2015 Dec 22;132(25):2412-22.

52. Schiele F, van Ryn J, Canada K. A specific antidote for dabigatran: functional and structural characterization. *Blood*. 2013 May 2;121(18):3554-62.
53. Glund S, Stangier J, van Ryn J et al. Effect of Age and Renal Function on Idarucizumab Pharmacokinetics and Idarucizumab-Mediated Reversal of Dabigatran Anticoagulant Activity in a Randomized, Double-Blind, Crossover Phase Ib Study. *Clin Pharmacokinet*. 2017 Jan;56(1):41-54.
54. Pollack CV Jr, Reilly PA, van Ryn J et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal – Full Cohort Analysis. *N Engl J Med*. 2017 Aug 3;377(5): 431-441.
55. Greinacher A, Thiele T, Selleng K. Reversal of anticoagulants: an overview of current developments. *Thromb Haemost*. 2015 May;113(5):931-42.
56. Sié P. Spotlight on idarucizumab and its potential for the reversal of anticoagulant effects of dabigatran. *Drug Des Devel Ther*. 2016 May 18;10:1683-9.
57. Fantl D, Stemmelin G, Ceresetto J. Hematología. Argentina; Sociedad Argentina de Hematología. Volumen 22, nº3: 308-314, 2018. Disponible en: [https://books.googleusercontent.com/books/content?req=AKW5QafDwukrX971vFVV9zahcV8wKVx1Kd6pXgT6B1BLbLq6-07xho93U5w71-UmnYqHMT46i26l1herqNw7MecYwbY4y3DOEYrWlaQTZmGUJTw0ibYWM5fF-XpzpQRxUuYy8eq24tDej11MGAcA-ofDA0EZFDtBdzF2nZzuScP3XXoBVmJnz8pTSfQHQ\\_d87eDXMQONoF3U9R8wQRwnW3Mved8bFwOks0dzwEboAo1WEMq8eEW7jeRcFdwOPLff1ph41j8isPv](https://books.googleusercontent.com/books/content?req=AKW5QafDwukrX971vFVV9zahcV8wKVx1Kd6pXgT6B1BLbLq6-07xho93U5w71-UmnYqHMT46i26l1herqNw7MecYwbY4y3DOEYrWlaQTZmGUJTw0ibYWM5fF-XpzpQRxUuYy8eq24tDej11MGAcA-ofDA0EZFDtBdzF2nZzuScP3XXoBVmJnz8pTSfQHQ_d87eDXMQONoF3U9R8wQRwnW3Mved8bFwOks0dzwEboAo1WEMq8eEW7jeRcFdwOPLff1ph41j8isPv).
58. Kreutz R. Pharmacodynamic and pharmacokinetic basics of rivaroxaban. *Fundam Clin Pharmacol*. 2012;26:27-32.
59. Kubitza D, Becka M, Voith B, Zuehlsdorf M, Wensing G. Safety, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of single doses of BAY 59-7939, an oral, direct factor Xa inhibitor. *Clin Pharmacol Ther*. 2005;78:412-21.
60. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, Breithardt G, Halperin JL, Hankey GJ, Piccini JP, Becker RC, Nessel CC, Paolini JF, Berkowitz SD, Fox KA, Califf RM, ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:883-91.
61. Beyer-Westendorf J, Forster K, Pannach S, Ebertz F, Gelbricht V, Thieme C, Michalski F, Kohler C, Werth S, Sahin K, Tittel L, Hansel U, Weiss N. Rates, management, and outcome of rivaroxaban bleeding in daily care: results from the Dresden NOAC registry. *Blood*. 2014;124:955-62.

62. Camm AJ, Amarenco P, Haas S, Hess S, Kirchhof P, Kuhls S, van Eickels M, Turpie AG, XANTUS Investigators. XANTUS: a real-world, prospective, observational study of patients treated with rivaroxaban for stroke prevention in atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2016;37:1145–53.
63. Matsushima N, Lee F, Sato T, Weiss D, Mendell J. Bioavailability and safety of the factor Xa inhibitor edoxaban and the effects of quinidine in healthy subjects. *Clin Pharm Drug Dev* 2013;2:358-66.
64. Ogata K, Mendell-Harary J, Tachibana M, et al. Clinical safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of the novel factor Xa inhibitor edoxaban in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* 2010; 50:743-53.
65. Weitz JI, Connolly SJ, Patel I, et al. Randomised, parallel-group, multicentre, multinational phase 2 study comparing edoxaban, an oral factor Xa inhibitor, with warfarin for stroke prevention in patients with atrial fibrillation. *Thromb Haemost* 2010;104:633-41.
66. Salazar DE, Mendell J, Kastrissios H, et al. Modelling and simulation of edoxaban exposure and response relationships in patients with atrial fibrillation. *Thromb Haemost* 2012;107:925-36.
67. The Hokusai-VTE Investigators. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;369:1406-15.
68. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, Waldo AL, Ezekowitz MD, Weitz JI, Spinar J, Ruzylo W, Ruda M, Koretsune Y, Betcher J, Shi M, Grip LT, Patel SP, Patel I, Hanyok JJ, Mercuri M, Antman EM, Investigators EA-T. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2013;369:2093–104.
69. Food and Drug Administration. Guidance for industry: non-inferiority clinical trials. 2010 (<http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm202140.pdf>).
70. Hart RG, Eikelboom JW, Brimble KS, McMurry MS, Ingram AJ. Stroke prevention in atrial fibrillation patients with chronic kidney disease. *Can J Cardiol*. 2013;29:S71–8.
71. Deborah M. Siegal, John T. Curnutte, Stuart J. Connolly, Pamela B. Conley, Brian L. Wiens, Vandana S. Mathur, Janice Castillo, Michele D. Bronson, Janet M. Leeds, et al. Andexanet Alfa for the Reversal of Factor Xa Inhibitor Activity. *N Engl J Med* 2015; 373: 2413-2424. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1510991>
72. Apostolakis S, Sullivan RM, Olshansky B, Lip GY. Factors affecting quality of anticoagulation control among patients with atrial fibrillation on warfarin: the SAME-TT(2)R(2) score. *Chest*. 2013;144:1555–63.

73. Eikelboom JW, Connolly SJ, Brueckmann M, Granger CB, Kappetein AP, Mack MJ, Blatchford J, Devenny K, Friedman J, Guiver K, Harper R, Khder Y, Lobmeyer MT, Maas H, Voigt JU, Simoons ML, Van deWerf F, REALIGN Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med*. 2013;369:1206–14.
74. [cima.aemps.es](https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html) [Internet]. Madrid: CIMA: Centro de Información online de Medicamentos de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios; c2017 [cited 2018 Mar 2]. Available from: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>.
75. [vademecum.es](https://www.vademecum.es/) [Internet]. Madrid: Vademecum; c2010 [cited 2018 Feb 15] Available from: <https://www.vademecum.es/>.
76. Gómez-Doblas JJ, Muñiz J, Alonso JJ, Rodríguez-Roca G, Lobos JM, Awamleh P, et al. Prevalencia de fibrilación auricular en España. Resultados del estudio OFRECE. *Rev Esp Cardiol*. 2014;67:259- 69.
77. Análisis de la Gestión y Observatorio Regional de la Anticoagulación. PROYECTO ÁGORA [Internet]. Madrid: Sociedad Española de Cardiología, Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria; 2016. Available from: 37 <https://secardiologia.es/images/publicaciones/documentos-consenso/proyecto- agora.pdf>.
78. Monreal-Bosch M, Souldard S, Crespo C, Brand S, Kansal A. Comparación del coste-utilidad de los anticoagulantes orales de acción directa en la prevención de ictus en la fibrilación auricular no valvular en España. *Rev Neurol* 2017; 64 (6):247- 56.
79. Shah A, Shewale A, Hayes CJ, Martin BC. Cost-Effectiveness of Oral Anticoagulants for Ischemic Stroke Prophylaxis Among Nonvalvular Atrial Fibrillation Patients. *Stroke*. 2016;47(6):1555-61.
80. González-Juanatey JR, Álvarez-Sabin J, Lobos JM, Martínez-Rubio A, Reverter JC, Oyagüez I, et al. Análisis coste-efectividad de dabigatrán para la prevención de ictus y embolia sistémica en fibrilación auricular no valvular en España. *Rev Esp Cardiol*. 2012;65:901-10.
81. Criterios y recomendaciones generales para el uso de nuevos anticoagulantes orales (NACO) en la prevención del ictus y la embolia

sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular. Informe de Posicionamiento Terapéutico UT/V4/23122013. Madrid: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios; 2013. Available from: <https://www.aemps.gob.es/home.htm>.

82. Zheng Y, Sorensen SV, Gonschior A, Noack H, Heinrich-Nols J, Sunderland T, et al. Comparison of the Cost-effectiveness of New Oral Anticoagulants for the Prevention of Stroke and Systemic Embolism in Atrial Fibrillation in a UK Setting. *Clinical Therapeutics*. 2014;36:2015-28.
83. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Diener HC, Hacke W, 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;17:1467-507.
84. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad [Internet]. Madrid: Instituto Nacional de Salud; [cited 2016 Nov 5]. Portal Estadístico del SNS. Available from: <https://www.msssi.gob.es/estadEstudios/portada/home.htm>.
85. Segú JL. Acceso a los anticoagulantes de acción directa en España. *Rev Esp Cardiol Supl*. 2016;16(A):55-59.
86. Análisis de la Gestión y Observatorio Regional de la Anticoagulación. PROYECTO ÁGORA [Internet]. Madrid: Sociedad Española de Cardiología, Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria; 2016. Available from: 37 <https://secardiologia.es/images/publicaciones/documentos-consenso/proyecto- agora.pdf>.
87. Escolar Albadalejo G, García Frade J, López Fernández MF, Roldán Schilling V, Hospital Clinic de Barcelona, Hospital Universitario Río Hortega Valladolid, et al. Guía sobre los Nuevos Anticoagulantes Orales. Madrid: Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia, Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia; 2015.
88. Furberg CD, Psaty BM, Manolio TA, Gardin JM, Smith VE, Rautaharju PM. Prevalence of atrial fibrillation in elderly subjects (the Cardiovascular

Health Study). *Am J Cardiol.* 1994;74:236–41.

89. Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, Baron-Esquivias G, Baumgartner H, Borger MA, Carrel TP, De Bonis M, Evangelista A, Falk V, Jung B, Lancellotti P, Pierard L, Price S, Schafers HJ, Schuler G, Stepinska J, Swedberg K, Takkenberg J, Von Oppell UO, Windecker S, Zamorano JL, Zembala M, Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC), European Association for Cardio- Thoracic Surgery (EACTS). Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). *Eur Heart J.* 2012;33:2451–96.
90. Halperin JL, Hart RG. Atrial fibrillation and stroke: new ideas, persisting dilemmas. *Stroke.* 1988;19:937–41.
91. Blackshear JL, Odell JA. Appendage obliteration to reduce stroke in cardiac surgical patients with atrial fibrillation. *Ann Thorac Surg.* 1996;61:755–9.

# **ANEXO I**

Informe de posicionamiento terapéutico:

Criterios y recomendaciones para el uso de los anticoagulantes orales directos en la prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular



## INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO UT\_ACOD/V5/21112016

# 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

**Fecha de publicación: 21 de noviembre de 2016**

La fibrilación auricular (FA) es la arritmia cardíaca crónica más frecuente y se calcula que afecta a un 1-2% de la población [1,2]. Su prevalencia se incrementa con la edad, de modo que se estima que la padece un 8,5% de la población española mayor de 60 años [3].

La FA confiere a los pacientes que la padecen un riesgo de ictus y embolia sistémica superior en 5 veces al de la población general. Se estima que 1 de cada 5 ictus isquémicos está asociado a la presencia de FA. El tratamiento de la FA comprende dos estrategias complementarias. La primera de ellas tiene como objeto recuperar y mantener el ritmo sinusal (control del ritmo) mediante cardioversión eléctrica o farmacológica, que a menudo es seguida de tratamiento antiarrítmico de mantenimiento (FA paroxística recurrente o FA persistente). En segundo lugar, en fases más evolucionadas o situaciones donde el control del ritmo no es una opción posible o se ha desestimado (FA permanente o crónica), la terapéutica se dirige al control de la frecuencia cardíaca, minimizando así la repercusión clínica de la FA. En paralelo, dado que la complicación más importante de la FA por su frecuencia e impacto en la mortalidad prematura y en la discapacidad es el ictus, el tratamiento antitrombótico debe acompañar a ambas estrategias. En presencia de riesgo embólico (ej.: CHADS<sub>2</sub>  $\geq$  2 puntos) la anticoagulación oral está plenamente indicada, salvo contraindicación formal.

Los antagonistas de la vitamina K (AVK) [acenocumarol (Sintrom®) y warfarina (Aldocumar®)] han sido durante décadas la única opción disponible para la terapia anticoagulante oral (TAO) en la prevención de las complicaciones tromboembólicas de la FA. Tradicionalmente, en pacientes con alguna contraindicación o riesgo especial asociado al uso de los AVK, la alternativa ha sido el tratamiento con antiagregantes plaquetarios [1]. El uso de AVK requiere monitorización del tiempo de protrombina (TP), habitualmente expresado como cociente internacional normalizado (INR). Este y otros factores, tales como el riesgo potencial elevado (a veces sobre-percibido) de interacciones y hemorragias graves, han llevado tradicionalmente a la infrautilización de los AVK en pacientes con FA, si bien el número de pacientes tratados ha ido creciendo considerablemente con el tiempo.

En los últimos años se han desarrollado anticoagulantes orales directos [ACOD; en documentos precedentes denominados NACO (Nuevos AntiCoagulantes Orales)], tales como el inhibidor directo de la trombina dabigatrán etexilato (Pradaxa®) [4,5], y los inhibidores directos del factor X activado (FXa) rivaroxabán (Xarelto®) [6,7] y apixabán (Eliquis®) [8,9]. En Junio de 2015 se ha hecho efectiva la autorización de comercialización de un nuevo inhibidor directo del FXa, edoxabán (Lixiana®) [10,11]. Todos ellos han demostrado un beneficio-riesgo favorable en la prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con FA no valvular. La utilización de los ACOD se asocia con beneficios e inconvenientes respecto del uso de

AVK que han sido ya materia de amplia discusión en las evaluaciones de las agencias reguladoras.

Ante la necesidad de establecer unas recomendaciones de uso para los ACOD, identificando aquellos pacientes en los que las ventajas de estos nuevos tratamientos sean mayores y asegurando que el incremento del número de pacientes tratados se produce de una forma prudente y acompañada con el conocimiento científico sobre estos medicamentos, la AEMPS publicó el 24 de Septiembre de 2012 el primer IPT sobre los ACOD (entonces denominados NACO) en la prevención de eventos tromboembólicos en pacientes con FA no valvular. Desde entonces se han publicado actualizaciones de este documento en la medida que se ha dispuesto de información que así lo aconsejase. En el momento actual, la nueva evidencia proveniente de la reciente autorización de comercialización de edoxabán y la experiencia de uso adquirida durante el curso de los últimos años han permitido profundizar en el conocimiento de las ventajas y las limitaciones de estos medicamentos en relación a la estrategia de anticoagulación clásica con AVK, aportando todo ello mayor solidez a la valoración de su posicionamiento terapéutico. Asimismo, debe tenerse en cuenta el impacto presupuestario de la sustitución de los AVK por los ACOD, que aconseja disponer de un análisis que identifique los grupos de pacientes prioritarios para estos nuevos tratamientos y permita así establecer una estrategia racional para su uso en el Sistema Nacional de Salud (SNS) en las indicaciones autorizadas.

Las recomendaciones de uso vertidas en este documento se han basado en la identificación de aquellos pacientes en los que la sustitución de AVK por ACOD implica un mayor valor añadido. Se han tenido también en cuenta los principios de equidad y eficiencia que deben presidir la utilización de recursos en un SNS como el nuestro. A estos efectos, estas recomendaciones tienen como principios guía los siguientes elementos de juicio:

- Evidencia directa proveniente de los ensayos clínicos comparativos individuales con los diferentes ACOD.
- Consistencia de los hallazgos entre los diferentes ensayos clínicos comparativos respecto a situaciones clínicas concretas (ej. menor riesgo de hemorragia intracraneal con los ACOD).
- En aquellas situaciones clínicas que involucran pacientes complejos para los que no se dispone ni se prevé que se pueda disponer de evidencia sobre el riesgo-beneficio de los ACOD obtenida de estudios prospectivos aleatorizados (ej. anticoagulación en pacientes con historia de hemorragia intracraneal; sección 4.2.1.) las recomendaciones están basadas en la evidencia indirecta disponible y en el consenso del grupo multidisciplinar.

Finalmente, el IPT no ha entrado en valorar situaciones temporales específicas como la cardioversión o la ablación por catéter, en las cuales hay diversos análisis post-hoc de los estudios pivotaes, un estudio exploratorio finalizado (X-VERT), así como estudios prospectivos en curso con los ACOD, (ej.: EMANATE, ENSURE-AF, RE-CIRCUIT, VENTURE, AXAFA) para evaluar la estrategia más eficaz y segura en estos pacientes. Una vez dispongamos de los datos de los estudios específicos en curso será el momento de valorar su inclusión en una sección específica del IPT o en un IPT separado.

## 1. EVIDENCIA DE EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA ANTICOAGULACIÓN ORAL EN LA PREVENCIÓN DEL ICTUS Y ÉMBOLIA SISTÉMICA EN PACIENTES CON FIBRILACIÓN AURICULAR Y FACTORES DE RIESGO TROMBOEMBÓLICO ADICIONALES



En pacientes con FA auricular no valvular (FANV), los AVK reducen el riesgo de ictus en un 64% en comparación con placebo [12] y, asociados a un seguimiento adecuado, presentan una relación beneficio/riesgo favorable, considerándose coste-efectivos [13]. Los ACOD fueron inicialmente aprobados por las agencias reguladoras europeas para la prevención del tromboembolismo venoso (TEV) en pacientes sometidos a cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla. Con posterioridad, estos

medicamentos han sido desarrollados para la prevención de complicaciones tromboembólicas en pacientes con FA y en otras indicaciones (ej.: tratamiento del TEV y síndrome coronario agudo).

Tanto dabigatrán como rivaroxabán, apixabán y edoxabán han sido autorizados en la indicación de prevención del ictus y embolia sistémica en pacientes con FANV (Tabla 1).

	Pradaxa (dabigatrán)	Xarelto (rivaroxabán)	Eliquis (apixabán)	Lixiana (edoxabán)
<b>Indicación</b>	Prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes adultos con fibrilación auricular no valvular, con uno o más factores de riesgo, tales como ictus o ataque isquémico transitorio previos; edad $\geq$ 75 años; insuficiencia cardíaca ( $\geq$ Clase II escala New York Heart Association (NYHA)); diabetes mellitus; hipertensión.	Prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes adultos con fibrilación auricular no valvular, con uno o más factores de riesgo, como por ejemplo, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión, edad $\geq$ 75 años, diabetes mellitus, ictus o ataque isquémico transitorio previos.	Prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes adultos con fibrilación auricular no valvular, con uno o más factores de riesgo, como por ejemplo, ictus o ataque isquémico transitorio previos, edad $\geq$ 75 años hipertensión, diabetes mellitus, insuficiencia cardíaca congestiva.	Prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes adultos con fibrilación auricular no valvular con uno o más factores de riesgo tales como insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión, edad $\geq$ 75 años, diabetes mellitus, ictus o ataque isquémico transitorio previos.
<b>Posología habitual</b>	<b>150 mg BID</b>	<b>20 mg OD</b>	<b>5 mg BID</b>	<b>60 mg OD</b>
<b>Ajuste de dosis</b>	<b>110 mg BID en:</b> - Edad $\geq$ 80 años. - Insuficiencia renal moderada (ACr: 30-49 ml/min) y/o edad 75-79 años cuando el riesgo hemorrágico es alto (ej.: peso < 50 kg, AAS, AINE, clopidogrel, etc.) - Tratamiento con verapamil.	<b>15 mg OD en:</b> - Insuficiencia renal moderada (ACr: 30-49 ml/min). - Insuficiencia renal grave (ACr: 15-29 ml/min).	<b>2,5 mg BID en:</b> Pacientes con al menos 2 de los 3 siguientes criterios: - Edad $\geq$ 80 años. - Peso corporal $\leq$ 60 kg. - Creatinina sérica $\geq$ 1,5 mg/dl (133 micromol/l) - Pacientes con insuficiencia renal grave (ACr: 15-29 ml/min)	<b>30 mg OD en:</b> Pacientes con al menos 1 de los 3 siguientes criterios: - Insuficiencia renal moderada o grave (ACr: 15-50 ml/min). - Peso corporal $\leq$ 60 kg. - Tratamiento con inhibidores de la P-gp: ciclosporina, dronedarona, eritromicina, ketoconazol
<b>Contra-indicaciones</b>	- Alergia al principio activo o excipientes (colorante amarillo anaranjado E-110). - Insuficiencia renal grave (ACr < 30 ml/min). - Hemorragia activa clínicamente significativa. - Lesión o enfermedad con riesgo significativo de hemorragia mayor.* - Tratamiento concomitante con cualquier otro fármaco anticoagulante, excepto bajo circunstancias de cambio de terapia desde/hacia dabigatrán, o cuando la HNF se da a dosis necesarias para mantener la permeabilidad de un catéter arterial o venoso central. - Insuficiencia o enfermedad hepática que pueda afectar a la supervivencia. - Administración concomitante con ketoconazol por vía sistémica, ciclosporina, itraconazol, y dronedarona. - Pacientes con prótesis valvulares cardíacas.	- Alergia al principio activo o excipientes (lactosa monohidrato). - Hemorragia activa clínicamente significativa. - Lesión o enfermedad con riesgo significativo de hemorragia mayor.* - Tratamiento concomitante con cualquier otro fármaco anticoagulante, excepto bajo circunstancias de cambio de terapia desde/hacia rivaroxabán, o cuando la HNF se da a dosis necesarias para mantener la permeabilidad de un catéter arterial o venoso central. - Hepatopatía asociada a coagulopatía y con riesgo clínicamente relevante de hemorragia, incluidos los pacientes cirróticos con Child Pugh B y C. - Embarazo y lactancia.	- Alergia al principio activo o excipientes (lactosa monohidrato). - Hemorragia activa clínicamente significativa. - Lesión o enfermedad con riesgo significativo de hemorragia mayor.* - Hepatopatía asociada a coagulopatía y con riesgo clínicamente relevante de hemorragia. - Tratamiento concomitante con cualquier otro fármaco anticoagulante excepto bajo circunstancias de cambio de terapia desde/hacia apixabán, o cuando la HNF se da a dosis necesarias para mantener la permeabilidad de un catéter arterial o venoso central.	- Alergia al principio activo o excipientes. - Hemorragia activa clínicamente significativa. - Lesión o enfermedad con riesgo significativo de hemorragia mayor.* - Hepatopatía asociada a coagulopatía y con riesgo clínicamente relevante de hemorragia. - Tratamiento concomitante con cualquier otro anticoagulante, excepto bajo las circunstancias concretas de cambio de tratamiento anticoagulante oral o cuando se administre HNF a las dosis necesarias para mantener un catéter venoso o arterial central permeable. - Hipertensión grave no controlada. - Embarazo y lactancia.
<b>Precauciones especiales</b>	Evaluar la función renal en todos los pacientes: - Antes de iniciar el tratamiento: a fin de excluir pacientes con insuficiencia renal grave (ACr < 30 ml/min). - Durante el tratamiento: cuando se sospeche una disminución de la función renal (por ejemplo, hipovolemia, deshidratación y en caso de administración conjunta con determinados medicamentos). - Adicionalmente, en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada y en pacientes > 75 años. - Como mínimo una vez al año o más frecuentemente si hay sospecha de deterioro renal (ej.: hipovolemia, deshidratación, medicaciones nefrotóxicas). - Estrecha monitorización clínica en situaciones de alto riesgo de sangrado	- No recomendado en ACr < 15 ml/min ni en insuficiencia hepática severa. - Estrecha monitorización clínica en situaciones de alto riesgo de sangrado.	- No recomendado en ACr < 15 ml/min ni en insuficiencia hepática severa. - Pruebas de función hepática antes de iniciar el tratamiento. Uso con precaución en pacientes con ALT/AST $\geq$ 2xLSN o bilirrubina total $\geq$ 1,5xLSN. - Estrecha monitorización clínica en situaciones de alto riesgo de sangrado.	- No recomendado en ACr < 15 ml/min ni en insuficiencia hepática severa. - Pruebas de función hepática antes de iniciar el tratamiento. Uso con precaución en pacientes con ALT/AST $\geq$ 2xLSN o bilirrubina total $\geq$ 1,5xLSN. - Se debe vigilar el aclaramiento de creatinina al comienzo del tratamiento en todos los pacientes y posteriormente cuando esté clínicamente indicado. - Utilizar en pacientes con FANV y un aCr elevado únicamente después de una evaluación minuciosa del riesgo de trombosis y hemorragia, debido a tendencia a menor eficacia comparado con un AVK bien controlado. - Estrecha monitorización clínica en situaciones de alto riesgo de sangrado.

**Tabla 1. Condiciones de autorización en la prevención del ictus y embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular (FANV).** ACr = aclaramiento de creatinina; BID = dos veces al día (cada 12 horas); OD = una vez al día; \*Lesiones o enfermedades con riesgo significativo de hemorragia mayor: úlcera gastrointestinal actual o reciente, presencia de neoplasias malignas con alto riesgo de sangrado, lesión espinal o cerebral reciente, cirugía espinal u ocular, hemorragia intracranial reciente, varices esofágicas conocidas o sospechadas, malformaciones arteriovenosas, aneurismas vasculares o anomalías vasculares intraespinales o intracerebrales importantes. *NOTA: la ficha técnica de los medicamentos puede haber variado desde la publicación de este documento. La ficha técnica actualizada que contiene los últimos cambios incorporados se encuentra disponible en la página web de la AEMPS.*



**Dabigatrán (Pradaxa®).** La conclusión sobre el beneficio/ riesgo favorable de dabigatrán en la prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con FANV y al menos un factor de riesgo adicional de complicaciones tromboembólicas [4, 5] deriva principalmente del estudio pivotal RE-LY [14], un ensayo multicéntrico, aleatorizado, abierto, comparativo frente a dosis ajustadas de warfarina para un INR ajustado entre 2-3 (ANEXO I). Los resultados de la extensión del estudio RE-LY durante 2,5 años adicionales (estudio RELY-ABLE; n=5.897 pacientes) [4], confirmaron el perfil de seguridad de dabigatrán etexilato.

**Rivaroxabán (Xarelto®).** La conclusión sobre el beneficio/ riesgo favorable de rivaroxabán en la prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con FANV y al menos un factor de riesgo adicional de complicaciones tromboembólicas [6, 7] deriva principalmente del estudio pivotal ROCKET-AF [15], un ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble-ciego, comparativo frente a dosis ajustadas de warfarina para un INR ajustado entre 2-3 (ANEXO I).

**Apixabán (Eliquis®).** La conclusión sobre el beneficio/ riesgo favorable de apixabán para la prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con FANV y al menos un factor de riesgo adicional de complicaciones tromboembólicas [8, 9] deriva principalmente del estudio pivotal ARISTOTLE [16], multicéntrico, aleatorizado, doble-ciego, comparativo frente a warfarina para un INR ajustado entre 2-3 (ANEXO I). También se evaluaron los datos de un estudio doble-ciego, comparativo con ácido acetilsalicílico (AAS) (estudio AVERROES) [17] en la prevención del ictus y embolia sistémica en pacientes con FA cuyos resultados no modificaron la indicación de apixabán pero se encuentran disponibles en el apartado 5.1 de la ficha técnica.

**Edoxabán (Lixiana®).** La conclusión sobre el beneficio/ riesgo favorable de edoxabán en la prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con FANV y al menos un factor de riesgo adicional de complicaciones tromboembólicas [10, 11] deriva principalmente del estudio pivotal ENGAGE AF-TIMI 48 [18], un ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble-ciego, comparativo frente a dosis ajustadas de warfarina para un INR ajustado entre 2-3 (ANEXO I).

No existen estudios que comparen directamente los nuevos anticoagulantes entre sí y existen notables diferencias metodológicas entre los estudios que los comparan con AVK (grado de enmascaramiento, edad y riesgo basal de la población, calidad del control del INR entre otras), lo que dificulta la posibilidad de hacer comparaciones indirectas adecuadas entre ellos. Tanto dabigatrán como rivaroxabán, apixabán y edoxabán presentan un perfil beneficio/ riesgo favorable para la prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con FANV y al menos un factor de riesgo adicional de complicaciones tromboembólicas. Todos ellos son alternativas terapéuticas válidas en esta indicación.

## 2. EVALUACIÓN DEL RIESGO TROMBOEMBÓLICO Y HEMORRÁGICO

La decisión de iniciar o no tratamiento antitrombótico se debe tomar de forma individualizada a partir de la evaluación del riesgo trombótico y hemorrágico en cada paciente.

### 2.1. Evaluación de riesgo tromboembólico

La escala CHADS2 [19] es la escala de evaluación de riesgo tromboembólico que dispone de mayor experiencia de uso en la práctica y la más utilizada en la literatura científica. Existe consenso en las guías internacionales sobre la preferencia de anticoagular,

salvo contraindicación, a aquellos pacientes con una puntuación CHADS2  $\geq 2$  [20, 21], mientras que en pacientes con una puntuación CHADS2  $< 2$ , la decisión terapéutica debe individualizarse. Más recientemente se ha propuesto la escala CHA2DS2-VASc (Tabla 2) [22] que contempla criterios adicionales para discriminar mejor el riesgo embólico de los pacientes con puntuación CHADS2  $< 2$ . Se asigna un punto adicional a los pacientes con edad entre 65 y 74 años, sexo femenino o enfermedad vascular, y asigna una doble puntuación a los pacientes  $\geq 75$  años (Tabla 2) Esta nueva escala ha sido adoptada en las recomendaciones de la Sociedad Europea y Americana de Cardiología [1, 2]. De entre los criterios adicionales considerados en la escala CHA2DS2-VASc, la edad es el factor de riesgo asociado de manera más robusta a un mayor riesgo tromboembólico [21].

### 2.2. Evaluación de riesgo hemorrágico

El riesgo de hemorragia se debe valorar en todos los pacientes candidatos a la TAO. Las guías de práctica clínica de la Sociedad Europea de Cardiología y de la Sociedad Canadiense de Cardiología [1, 21] propone la utilización de la escala HAS-BLED (Tabla 2) [23]. Una puntuación de 3 o más indica un alto riesgo de sangrado.

CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc *	Descripción	Puntos
C ("Congestive heart failure")	Insuficiencia cardíaca	1
H ("Hypertension")	Hipertensión arterial	1
A ("Age")	Edad $\geq 75$ años, puntuación doble	2
D ("Diabetes")	Historia de diabetes mellitus	1
S <sub>2</sub> ("Stroke")	Historia de ictus/AIT, puntuación doble	2
V	Enfermedad vascular (EAP, IM)	1
A	Edad 65-74 años	1
Sc	Sexo femenino	1
<b>Puntuación máx</b>		<b>9</b>
HAS-BLED†	Descripción	Puntos
H ("Hypertension")	Hipertensión no controlada con presión arterial sistólica $\geq 160$ mmHg	1
A ("Abnormal kidney and/or liver function")	Insuficiencia renal [Diálisis crónica, trasplante renal o creatinina sérica $\geq 200$ $\mu$ mol/L ( $\geq 2,3$ mg/ dl)] o insuficiencia hepática (cirrosis o datos bioquímicos indicativos de deterioro hepático, BRB $> 2$ veces el límite superior normal, AST/ALT $> 3$ veces el límite superior normal, etc.).	1 o 2
S ("Stroke")	Historia previa de ictus	1
B ("Bleeding")	Historia de sangrado, anemia o predisposición al sangrado (ej.: diátesis hemorrágica)	1
L ("Labile INR")	INR inestable/ alto o pobre (menos del 60% del tiempo dentro de rango terapéutico)	1
E ("Elderly")	Edad $\geq 65$ años	1
D ("Drugs and/or alcohol")	Medicamentos que afecten la hemostasia (ej.: AAS, clopidogrel) y/ o ingesta de $\geq 8$ bebidas alcohólicas a la semana	1 o 2
<b>Puntuación máx</b>		<b>9</b>

**Tabla 2. Evaluación del riesgo tromboembólico y hemorrágico.** \*Lip *et al.*, 2010. †Adaptado de Pisters *et al.*, 2010. AAS = ácido acetilsalicílico; AST/ALT = aspartato-transferasa/ alanino-transferasa; AIT = ataque isquémico transitorio; BRB = bilirrubina; EAP = enfermedad arterial periférica; IM = infarto de miocardio.

La utilización de dicha escala tiene diversas limitaciones. Por una parte, es difícil diferenciar el riesgo embólico del hemorrágico, ya que varios de los factores de riesgo hemorrágico lo son también de riesgo embólico. Por otra parte, de la evaluación del riesgo hemorrágico por la escala HAS-BLED no se derivan recomendaciones terapéuticas más allá de realizar un seguimiento más estrecho en pacientes con alto riesgo hemorrágico.

### 3. INDICACIÓN DE TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE EN PACIENTES CON FIBRILACIÓN AURICULAR NO VALVULAR

Aun aceptando que la decisión de iniciar tratamiento anticoagulante debe individualizarse [1, 2, 20, 21], el mínimo común denominador de las recomendaciones clínicas existentes para iniciar la TAO es una puntuación CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc  $\geq 2$ .

Teniendo en cuenta que la evidencia que tenemos a día de hoy de dos de los factores de riesgo añadidos por dicha escala (sexo femenino y enfermedad vascular) no es tan consistente como la existente con el resto de factores de la misma, se deberá valorar cuidadosamente el beneficio-riesgo de iniciar la TAO en particular en pacientes con una puntuación de 2 obtenida por la combinación de sexo femenino y enfermedad vascular como únicos factores de riesgo tromboembólico.

### 4. ELECCIÓN DEL ANTICOAGULANTE EN PACIENTES CON FIBRILACIÓN AURICULAR NO VALVULAR QUE REQUIEREN TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE ORAL

Se define la FANV como aquella que no se asocia a estenosis mitral u otra valvulopatía significativa que requiera tratamiento específico programado o ya efectuado (prótesis, valvuloplastia). Considerando los datos de eficacia y seguridad evaluados por las autoridades reguladoras europeas sobre los ACOD, las potenciales ventajas e inconvenientes asociados a su uso respecto al de los AVK, la experiencia de uso con cada una de las alternativas terapéuticas, y en los que la anticoagulación se considere indicada (sección 3), se establecen las siguientes recomendaciones para la elección del tipo de anticoagulante:

#### 4.1. Situaciones en las que los AVK continúan siendo la opción terapéutica recomendada en el marco del SNS

- **Pacientes ya en tratamiento con AVK y buen control de INR.** En estos pacientes no se recomienda cambiar a los nuevos anticoagulantes, salvo que exista alguna razón adicional que lo justifique (sección 4.2).
- **Nuevos pacientes con fibrilación auricular no valvular en los que esté indicada la anticoagulación.** En estos pacientes se recomienda iniciar tratamiento con AVK, salvo que exista algún criterio que justifique iniciar el tratamiento con nuevos anticoagulantes (sección 4.2).
- **Fibrilación auricular con afectación valvular,** definida como estenosis mitral u otra valvulopatía significativa que requiera tratamiento específico programado o ya efectuado (prótesis, valvuloplastia). Los AVK son de elección. Dabigatrán se encuentra contraindicado en pacientes con prótesis valvulares cardíacas que requieran tratamiento anticoagulante [24], mientras que no existen datos con los demás ACOD en dicha población.

#### 4.2. Situaciones en pacientes con fibrilación auricular no valvular en las que los ACOD pueden considerarse una opción terapéutica en el marco del SNS (excluyendo las contraindicaciones generales para la TAO; ver sección 4.3)

#### 4.2.1. Situaciones clínicas:

- **Pacientes con hipersensibilidad conocida o con contraindicación específica al uso acenocumarol o warfarina.**
- **Pacientes con antecedentes de hemorragia intracraneal (HIC)** (excepto durante la fase aguda) en los que se valore que los beneficios de la anticoagulación superan el riesgo hemorrágico.
- **Pacientes con ictus isquémico que presenten criterios clínicos y de neuroimagen de alto riesgo de HIC,** definido como la combinación de HAS-BLED  $\geq 3$  y al menos uno de los siguientes: leucoaraiosis grado III-IV [25] y/ o microsangrados corticales múltiples [26]. Los ACOD podrían representar un beneficio en comparación con AVK en estos pacientes debido a su menor potencial para inducir HIC [14-16, 18; ANEXO I].
- **Pacientes en tratamiento con AVK que sufren episodios tromboembólicos arteriales graves a pesar de un buen control de INR.** Entre otras opciones terapéuticas, los ACOD podrían representar una alternativa en estos pacientes.

#### 4.2.2. Situaciones relacionadas con el control de INR

- **Pacientes que han iniciado tratamiento con AVK en los que no es posible mantener un control de INR dentro de rango (2-3) a pesar de un buen cumplimiento terapéutico.** Se considerará que el control de INR es subóptimo cuando el porcentaje de tiempo en rango terapéutico (TRT) sea inferior al 65% [27], calculado por el método de Rosendaal [28]. En los casos en los que este método no esté disponible, se considerará que el control de INR es subóptimo cuando el porcentaje de valores de INR dentro de rango terapéutico (TRT directo) sea inferior al 60%. En cualquiera de los supuestos, el periodo de valoración es de al menos los últimos 6 meses, excluyendo los INR del primer mes (en caso de ajuste inicial de dosis) o periodos de cambio debidos a intervenciones quirúrgicas o dentales u otros procedimientos invasivos, etc. que conlleven la modificación de la pauta de AVK.
- **Imposibilidad de acceso al control de INR convencional.**

#### 4.3. Situaciones generales en las que la TAO (ya sea con AVK o ACOD) está contraindicada o ésta es inconveniente

Algunas de estas circunstancias pueden no corresponder a contraindicaciones absolutas, debiéndose valorar cuidadosamente e individualmente los beneficios y los riesgos de iniciar o suspender la terapia antitrombótica y las posibles alternativas terapéuticas para anticoagulación (ej.: utilización de heparinas para anticoagulación durante el embarazo, al menos durante el primer trimestre, ya que los AVK están contraindicados):

- Pacientes que no colaboren y no estén bajo supervisión. Por ejemplo: pacientes con deterioro cognitivo significativo, alcohólicos o con trastornos psiquiátricos, no supervisados.
- Embarazo.
- Hemorragia aguda (al menos durante las 2 primeras semanas tras el episodio), incluyendo hemorragia gastrointestinal, intracraneal, urogenital o del sistema respiratorio, pericarditis aguda, derrames pericárdicos y endocarditis infecciosa.

- Intervenciones quirúrgicas recientes o previstas en el sistema nervioso central.
- Hipertensión grave y/ o no controlada.
- Enfermedades hepáticas o renales graves (por el riesgo de sangrado).
- Alteración de la hemostasia (coagulación, fibrinólisis, función plaquetaria) hereditaria o adquirida con riesgo clínicamente relevante de hemorragia: hepatopatía asociada a coagulopatía; diátesis hemorrágica o discrasia sanguínea hemorrágica; trombocitopenias con recuentos plaquetarios inferiores a 50.000/ mm<sup>3</sup>; aumento de la actividad fibrinolítica (ej.: tras operaciones de pulmón, próstata, útero, etc.); tratamiento concomitante con fibrinolíticos.

Las contraindicaciones de los ACOD han sido recientemente actualizadas para incluir una definición homogénea de lesión o enfermedad con riesgo significativo de hemorragia mayor, así como inclusión de los tratamientos concomitantes con otros antitrombóticos que se consideran contraindicados (Tabla 1).

## 5. PRECAUCIONES EN EL INICIO Y SEGUIMIENTO DEL TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE EN PACIENTES CON FIBRILACIÓN AURICULAR NO VALVULAR

### 5.1 Inicio del tratamiento

Antes de iniciar el tratamiento se deberán valorar el riesgo tromboembólico y hemorrágico en cada paciente, estableciendo la alternativa terapéutica más adecuada en cada caso. Asimismo, es muy importante evaluar el grado esperable de cumplimiento terapéutico, dado que la falta de cumplimiento podría comprometer la eficacia del tratamiento antitrombótico. Es probable que un paciente incumplidor con otras medicaciones lo sea también con los ACOD.

La decisión de iniciar tratamiento con los ACOD debe tomarse tras informar al paciente sobre los riesgos y beneficios del nuevo anticoagulante en comparación con los AVK. Para los pacientes en tratamiento con AVK, se deben considerar los riesgos y beneficios potenciales de cambiar al nuevo anticoagulante teniendo en cuenta su nivel de control de INR.

A la hora de iniciar tratamiento con un ACOD, se deben seguir las siguientes recomendaciones generales sobre monitorización de la función renal:

- Antes de iniciar el tratamiento debe evaluarse la función renal en todos los enfermos y no debe utilizarse en pacientes con insuficiencia renal grave.
- Durante el tratamiento, debe evaluarse la función renal al menos una vez al año y más frecuentemente en determinadas situaciones clínicas cuando se sospeche que la función renal podría disminuir o deteriorarse.

Por otra parte, es necesario realizar pruebas de función hepática antes de iniciar el tratamiento con apixabán y edoxabán (Tabla 1) [8,10].

### 5.2. Seguimiento de los pacientes

En todos los supuestos en los que la TAO esté indicada, se recomienda un seguimiento clínico continuado de los pacientes, evaluando el cumplimiento terapéutico, así como las situaciones clínicas en las que sea necesario interrumpir o ajustar el tratamiento anticoagulante (ej.: aparición de sangrados y/ o otros efectos adversos, intervenciones quirúrgicas, ajustes de dosis por variación en la función renal, interacciones farmacológicas u otra causa, cambio del tipo de anticoagulante, etc.) (ANEXO II) [30, 31]. Este seguimiento debe efectuarse con frecuencia. La no necesidad de monitorización rutinaria de la actividad anticoagulante para los ACOD no es justificación para relajar el seguimiento clínico. De hecho, dada su menor duración de la acción, las complicaciones tromboembólicas relacionadas con el mal cumplimiento terapéutico podrían ser más frecuentes y tempranas que con los AVK. Se recomienda que dicho seguimiento se efectúe por

personal entrenado en el manejo del tratamiento anticoagulante. Se recomienda que los centros dispongan de protocolos de actuación para el manejo de las complicaciones hemorrágicas, preparaciones para cirugía y exploraciones invasivas en pacientes tratados con los ACOD. Dichos protocolos deben tener en cuenta la información recogida en las fichas técnicas autorizadas de los diferentes medicamentos [4, 6, 8, 10], así como las guías de práctica clínica disponibles (ANEXO II) [30].

Según las recomendaciones de la ficha técnica, las cápsulas de dabigatrán no deben ser almacenadas fuera del envase original, con el objetivo de preservarlas de la humedad, ya que esto puede afectar a la actividad del fármaco. Por lo que, en caso de ser necesario introducirlas en pastilleros, deberá de hacerse con el propio blister recortado.

## 6. CRITERIOS PARA EL USO DE LOS ANTICOAGULANTES ORALES DIRECTOS

Con el objetivo de orientar la selección de pacientes que serían candidatos a tratamiento, la tabla 3 muestra, en formato de listado, los criterios que debe cumplir un paciente para ser tratado con uno de los ACOD, así como su referencia en las secciones anteriores. Para iniciar tratamiento con uno de los ACOD, el paciente debe cumplir TODOS los criterios siguientes:

1	Presencia de fibrilación auricular NO valvular con indicación de tratamiento anticoagulante (ver sección 3).
2	Ausencia de contraindicaciones generales para anticoagulación (ver sección 4.3).
3	Presencia de al menos una de las situaciones clínicas que se detallan en las secciones 4.2.1 o 4.2.2.
4	Ausencia de contraindicaciones específicas para los anticoagulantes orales directos (ver tabla 1 y referencias 4, 6, 8 y 10).
5	Capacidad para entender el riesgo beneficio de la anticoagulación y/ o con atención familiar/social que lo entienda.
6	Historia de buen cumplimiento terapéutico previo que permita prever de forma razonable la buena adaptación a las instrucciones del nuevo tratamiento (ver secciones 5.1 y 5.2).
7	Posibilidad fiable de seguimiento periódico de los controles que sean necesarios (clínicos, seguimiento de la función renal; ver sección 5.2).

**Tabla 3. Criterios para el uso de los anticoagulantes orales directos.** Para que un paciente sea candidato a tratamiento con los nuevos anticoagulantes debe cumplir todos los criterios anteriores

## 7. NOTIFICACIÓN DE REACCIONES ADVERSAS

Se recuerda a los profesionales sanitarios la necesidad de notificar las sospechas de reacciones adversas, en particular por tratarse de fármacos de reciente comercialización. Todas las sospechas de reacciones adversas atribuidas al medicamento serán notificadas a través de la tarjeta amarilla a los Centros de Farmacovigilancia de cada Comunidad Autónoma.

Para mayor información sobre notificación de reacciones adversas, se puede consultar la web de la AEMPS: <http://www.aemps.gob.es/vigilancia/medicamentosUsoHumano/SEFV-H/NRA-SEFV-H/home.htm>

## 8. REFERENCIAS

1. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, et al. 2012 Focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. Eur Heart J. 2012; 33: 2719-47.



2. January CT, Wann LS, Alpert JS, et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:e1-76.
3. Cea-Calvo L, Redón J, Lozano JV, et al. Prevalencia de fibrilación auricular en la población española de 60 o más años de edad. Estudio PREV-ICTUS. *Rev Esp Cardiol*. 2007; 60: 616-24.
4. Pradaxa® Ficha Técnica. Disponible en: [www.aemps.gob.es](http://www.aemps.gob.es) (CIMA).
5. CHMP assessment report. Pradaxa® procedure No. EMEA/H/C/000829/X/13/G. Doc. Ref.: EMA/CHMP/203468/2011. London, 23 August 2011. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Assessment\\_Report\\_-\\_Variation/human/000829/WC500110875.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000829/WC500110875.pdf)
6. Xarelto® Ficha Técnica. Disponible en: [www.aemps.gob.es](http://www.aemps.gob.es) (CIMA).
7. CHMP assessment report. Xarelto® procedure EMEA/H/C/000944/II/0012. Doc. Ref: EMA/42547/2012. London, 20 January 2012. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Assessment\\_Report\\_-\\_Variation/human/000944/WC500120735.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000944/WC500120735.pdf)
8. Eliquis® Ficha Técnica. Disponible en: [www.aemps.gob.es](http://www.aemps.gob.es) (CIMA)
9. CHMP assessment report. Eliquis® procedure No. EMEA/H/C/002148/X/0004/G. Doc. Ref.: EMA/641505/2012. London, 20 September 2012. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Assessment\\_Report\\_-\\_Variation/human/002148/WC500136575.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/002148/WC500136575.pdf)
10. Lixiana® Ficha Técnica. Disponible en: [www.aemps.gob.es](http://www.aemps.gob.es) (CIMA).
11. CHMP assessment report. Lixiana® procedure EMEA/H/C/002629/0000. Doc. Ref: EMA/321083/2015. London, 23 April 2015. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/002629/WC500189047.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002629/WC500189047.pdf)
12. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med*. 2007; 146: 857-67.
13. Navarro JL, César JM, Fernández MA, et al. Tratamiento anticoagulante oral. Estudio coste/beneficio. *Rev Adm Sanit*. 2008; 6: 525-42.
14. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al; RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009; 361: 1139-51.
15. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al; ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011; 365: 883-91.
16. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al; ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011; 365: 981-92.
17. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, et al; AVERROES Steering Committee and Investigators. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011; 364: 806-17.
18. Giuliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al; ENGAGE AF-TIMI 48 Investigators. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2013;369(22):2093-104.
19. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, et al. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the national registry of atrial fibrillation. *JAMA*. 2001; 285: 2864-70.
20. You JJ, Singer DE, Howard PA, et al. Antithrombotic therapy for atrial fibrillation: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012; 141(2 Suppl): e531S-75S.
21. Verma A, Cairns JA, Mitchell LB, et al. 2014 focused update of the Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the management of atrial fibrillation. *Can J Cardiol*. 2014;30:1114-30.
22. Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, et al. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: The Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Chest*. 2010; 137: 263-72.
23. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, et al. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest*. 2010; 138: 1093-100.
24. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Dabigatrán (Pradaxa®): contraindicación en pacientes con prótesis valvulares cardíacas. Diciembre 2012. Disponible en: [http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2012/NI-MUH\\_FV\\_17-2012-dabigatran.htm](http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2012/NI-MUH_FV_17-2012-dabigatran.htm)
25. Smith EE, Rosand J, Knudsen KA, et al. Leukoaraiosis is associated with warfarin-related hemorrhage following ischemic stroke. *Neurology*. 2002; 59: 193-7.
26. Lee SH, Ryu WS, Roh JK. Cerebral microbleeds are a risk factor for warfarin-related intracerebral hemorrhage. *Neurology*. 2009; 72: 171-6.
27. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Guideline CG180. June 2014. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/guidance/cg180>.
28. Rosendaal FR, Cannegieter SC, van der Meer FJ, et al. A method to determine the optimal intensity of oral anticoagulant therapy. *Thromb Haemost*. 1993; 69: 236-9.
29. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, et al. European Heart Rhythm Association practical guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace*. 2013; 15: 625-651.
30. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Precauciones a tener en cuenta respecto a los factores de riesgo de sangrado y cumplimiento de las recomendaciones acerca de la posología, contraindicaciones, y advertencias y precauciones de empleo para reducir el riesgo de hemorragia. Septiembre 2013. Disponible en: [https://sinaem.agemed.es/CartasFarmacovigilanciaDoc/2013/ACOs\\_DHPCL\\_11sept2013.pdf](https://sinaem.agemed.es/CartasFarmacovigilanciaDoc/2013/ACOs_DHPCL_11sept2013.pdf)



## **GRUPO DE EXPERTOS**

(Por orden alfabético)

### **Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios**

#### **Eva Rocío Alfaro Lara**

Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía (AETSA).  
Consejería de Salud. Junta de Andalucía. Sevilla.

#### **Cristina Avendaño Solá**

Servicio de Farmacología Clínica. Hospital Puerta de Hierro. Madrid.

#### **Gonzalo Calvo Rojas**

Servicio de Farmacología Clínica. Hospital Clínic. Barcelona.

### **Centro de Información Farmacoterapéutica del Servicio Galego de Saude**

### **Comité de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Atención Primaria de Euskadi**

### **Comunidad Autónoma de Andalucía**

#### **Antoni Dávalos Errando**

Departamento de Neurociencias. Hospital Germans Trias i Pujol. Badalona.

#### **Raúl García Estepa**

Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía (AETSA).  
Consejería de Salud. Junta de Andalucía. Sevilla.

#### **José María Lobos Bejarano**

Centro de Salud Jazmín. Madrid.

#### **José Luis López-Sendón**

Servicio de Cardiología. Hospital de La Paz. Madrid.

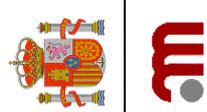
#### **Pascual Marco Vera**

Servicio de Hematología Y Hemoterapia. Hospital General Universitario.  
Alicante.

### **Programa Armonización del CatSalut**

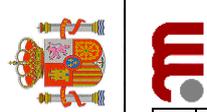
Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

Los Laboratorios Titulares, la Sociedad Española de la Sociedad Española de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor, la Sociedad Española de Cardiología, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, la Sociedad Española Neurología y la Federación Española de Anticoagulados han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el GCPT.



# ANEXO I: RESUMEN DE LOS ESTUDIOS PRINCIPALES DE DABIGATRÁN, RIVAROXABÁN, APIXABÁN Y EDOXABÁN EN LA PREVENCIÓN DEL ICTUS Y EMBOLIA SISTÉMICA EN PACIENTES CON FIBRILACIÓN AURICULAR NO VALVULAR

Estudio y Referencia	Diseño y objetivo, validez interna	Población estudiada	Pauta de tratamiento	Variables principales de eficacia y seguridad	Resultados
<b>RE-LY</b> Pradaxa EPAR EMEA/H/C/000829/ X/13/G Comolly, <i>et al.</i> NEJM. 2009; 361: 1139-51.	<b>Diseño:</b> ECA, prospectivo, multicéntrico, de no-inferioridad, doble ciego para grupos DE, abierto grupo WA. <b>Objetivo:</b> comparar la eficacia y seguridad de DE (dos dosis, ambas a doble ciego) respecto a WA (abierto, no ciego) en pacientes con FA y riesgo aumentado de tetus. <b>Validez interna:</b> Estudio abierto, no ciego, lo que limita su validez interna. Análisis de no-inferioridad en la población ITT en lugar de en la población PP, aunque análisis "post-hoc" PP fue consistente con el análisis ITT.	<b>Sujetos alcaortizados:</b> N = 18.113 pacientes Media de edad: 71 años. Varones: 64%. - DE 150 mg (n=6076) - DE 110 mg (n=6.015) - WA dosis ajustada (INR: 2-3) (n=6022) <b>Criterios de inclusión:</b> FA y al menos uno de los siguientes (CHADS <sub>2</sub> ≥ 1): tetus o ATI previo; FEVI <40%; ICC clase funcional ≥ II de la NYHA; edad ≥ 75 años o 65-74 en caso de DM, HTA o enfermedad coronaria. <b>Criterios principales de exclusión (14 en total):</b> Ictus reciente (14 días) o ictus severo (6 meses antes); riesgo aumentado de hemorragia; ACr <30 ml/min; enfermedad hepática, enfermedad valvular significativa, embarazo; antecedentes de hemorragia intracranal.	<b>Tratamientos:</b> - DE 150 mg BID - DE 110 mg BID - WA (dosis ajustada; INR: 2-3) <b>Duración:</b> 2 años (mediana de seguimiento).	<b>Eficacia:</b> Incidencia combinada de tetus y ES. Criterio de no inferioridad: límite superior del IC 95% bilateral (97,5% unilateral) del riesgo relativo de tetus o ES con DE comparado con WA < 1,46. Todos los análisis (no-inferioridad y superioridad) por ITT. Tiempo hasta el primer evento. Modelo de regresión de Cox. <b>Seguridad:</b> Hemorragia mayor (descenso Hb ≥ 20 g/L, transfusión 2 unidades sanguíneas, o hemorragia fatal o en órgano crítico).	<b>Ictus/ES:</b> DE 150 mg BID vs. WA (ITT): % anual: 1,12% vs. 1,72%; RAR = -0,60% anual HR: 0,65; IC95%: 0,52 a 0,81 P no-inferioridad ≤ 0,0001 P superioridad = 0,0001 DE 110 mg BID vs. WA (ITT): % anual: 1,54% vs. 1,72%; RAR = -0,18% anual (NS) HR: 0,90; IC95%: 0,73 a 1,09 P no-inferioridad ≤ 0,0001 P superioridad = 0,2721 <b>Mortalidad por cualquier causa:</b> DE 150 mg BID vs. WA: % anual: 3,64% vs. 4,13%; RAR = -0,49% anual (NS) HR: 0,88; IC95%: 0,77 a 1,00 P superioridad = 0,0517 DE 110 mg BID vs. WA: % anual: 3,75% vs. 4,13%; RAR = -0,38% anual (NS) HR: 0,91; IC95%: 0,80 a 1,03 P superioridad = 0,1308 <b>Hemorragia mayor:</b> DE 150 mg BID vs. WA: % anual: 3,40% vs. 3,61%; RAR = -0,21% anual (NS) HR: 0,93; IC95%: 0,81 a 1,07 P superioridad = 0,3146 DE 110 mg BID vs. WA: % anual: 2,92% vs. 3,61%; RAR = -0,69% anual HR: 0,81; IC95%: 0,70 a 0,93 P superioridad = 0,0027 <b>Otros:</b> reducción significativa de HIC (RAR ≈ -0,5% anual) y con hemorragia con amenaza para la vida (RAR ≈ -0,5% anual) con ambas dosis de DE, pero aumento significativo de hemorragia GI (RAR ≈ +0,5% anual; dosis de 150 mg BID) y dispepsia (RAR ≈ +3% anual), y tendencia no significativa a más IM (RAR ≈ +0,2% anual).
<b>ROCKET-AF</b> Xarelto EPAR EMEA/H/C/000944/ II/0012 Patel, <i>et al.</i> NEJM. 2011; 365: 883-91.	<b>Diseño:</b> ECA, prospectivo, multicéntrico, de no-inferioridad, doble ciego. <b>Objetivo:</b> comparar la eficacia y seguridad de RIV respecto a WA en pacientes con FA y riesgo aumentado de tetus. <b>Validez interna:</b> Estudio doble-ciego. Análisis de no-inferioridad en la población PP. Análisis de superioridad por ITT con disminución del efecto con respecto al análisis PP.	<b>Sujetos alcaortizados:</b> N = 14.264 pacientes Mediana de edad: 73 años. Varones: 60%. - RIV 20 mg (n=7.131) - WA dosis ajustada (INR: 2-3) (n=7.133) <b>Criterios de inclusión:</b> FA con riesgo moderado/alto de tetus (puntuación CHADS <sub>2</sub> ≥ 2); historia de ictus, AIT o ES previo, o al menos 2 de los siguientes factores de riesgo: ICC o FEVI ≤ 50%; HTA; edad ≥ 75 años; DM. <b>Criterios principales de exclusión (31 en total):</b> Ictus reciente (14 días) o ictus severo (6 meses antes); riesgo aumentado de hemorragia; ACr <30 ml/min; enfermedad hepática, enfermedad valvular significativa, embarazo; antecedentes de hemorragia intracranal.	<b>Tratamientos:</b> - RIV 20 mg OD. Reducción de dosis a 15 mg OD si ACr 15-49 ml/min (IR moderadamente grave). - WA (dosis ajustada; INR:2-3) <b>Duración:</b> 590 días (mediana de seguimiento PP)(707 días ITT).	<b>Eficacia:</b> Incidencia combinada de tetus y ES. Criterio de no inferioridad: límite superior del IC 95% bilateral (97,5% unilateral) del riesgo relativo de tetus o ES con RIV comparado con WA < 1,46. Análisis de no-inferioridad PP y superioridad ITT. Tiempo hasta el primer evento. Modelo de regresión de Cox. <b>Seguridad:</b> Hemorragia clínicamente relevante; incidencia combinada de hemorragia mayor (descenso Hb ≥ 20 g/L, transfusión 2 unidades sanguíneas, o hemorragia fatal o en órgano crítico o incapacidad permanente) y menor clínicamente relevante (no cumple criterios de hemorragia mayor pero requiere atención médica).	<b>Ictus/ES:</b> RIV 20 mg OD vs. WA (No-inferioridad PP) % anual: 1,71% vs. 2,16%; RAR = -0,45% anual HR: 0,79; IC95%: 0,66 a 0,96 P no-inferioridad < 0,001 RIV 20 mg OD vs. WA (Superioridad ITT) % anual: 2,12% vs. 2,42%; RAR = -0,30% anual (NS) HR: 0,88; IC95%: 0,74 a 1,03 P superioridad = 0,117 <b>Mortalidad por cualquier causa:</b> RIV 20 mg OD vs. WA: % anual: 4,52% vs. 4,91%; RAR = -0,39% anual (NS) HR: 0,92; IC95%: 0,82 a 1,03 P superioridad = 0,152 <b>Hemorragia clínicamente relevante:</b> RIV 20 mg OD vs. WA: % anual: 14,91% vs. 14,52%; RAR = +0,61% anual (NS) HR: 1,03; IC95%: 0,96 a 1,11 P superioridad = 0,442 <b>Hemorragia mayor:</b> RIV 20 mg OD vs. WA: % anual: 3,60% vs. 3,45%; RAR = +0,15% anual (NS) HR: 1,04; IC95%: 0,90 a 1,20 P superioridad = 0,576 <b>Otros:</b> reducción significativa de HIC (RAR ≈ -0,3% anual) y hemorragia fatal (RAR ≈ -0,2% anual) con RIV, pero aumento significativo de hemorragia GI (RAR ≈ +0,6% anual).



Estudio y Referencia	Diseño y objetivo, validez interna	Población estudiada	Pauta de tratamiento	Variables principales de eficacia y seguridad	Resultados
<p><b>ARISTOTLE</b> Elquis®/EPAR EMA/H/C/002148/X/0 004/G Grainger <i>et al.</i> NEJM 2011; 365: 981-92.</p>	<p><b>Diseño:</b> ECA, prospectivo, multicéntrico, de no-inferioridad, doble ciego. <b>Objetivo:</b> Comparar la eficacia y seguridad de API respecto a WA en pacientes con FA y riesgo aumentado de ictus. <b>Validez interna:</b> Estudio doble-ciego. Análisis de no-inferioridad y superioridad en la población ITT. Análisis secundario PP consistente con el análisis ITT.</p>	<p><b>Sujetos aleatorizados:</b> N = 18.201 pacientes Mediana de edad: 70 años. Varones: 65%. - API 5 mg BID (n=9.120) - WA dosis ajustada (INR: 2-3) (n=9.081) <b>Criterios de inclusión:</b> FA permanente o persistente con riesgo moderado/alto de ictus (puntuación CHADS<sub>2</sub> ≥ 1); edad ≥ 75 años; historia de ictus, AIT o ES previo; ICC sintomática en los últimos 3 meses o FEVI ≤40%; DM; HTA en to farmacológico. <b>Criterios principales de exclusión (19 en total):</b> AF debida a causas reversibles; estenosis mitral clínicamente significativa o prótesis mecánica; riesgo aumentado de hemorragia; hemorragia intracranial previa; ACr &lt;25 ml/min; ALT o AST &gt;2×LSN o bilirrubina total ≥1,5×LSN; antecedentes de hemorragia intracranial.</p>	<p><b>Tratamientos:</b> - 5 mg BID. Reducción de dosis a 2,5 mg BID en pacientes con al menos 2 de los 3 criterios siguientes: 1) Edad ≥ 80 años; 2) <i>Peso corporal</i> ≤ 60 kg; 3) <i>Creatinina sérica</i> ≥ 1,5 mg/dl (1,33 micromol/l). - WA (dosis ajustada; INR:2-3) <b>Duración:</b> 1,8 años (mediana de seguimiento ITT).</p>	<p><b>Eficacia:</b> Incidencia combinada de ictus y ES. Criterio de no inferioridad: límite superior del IC 95% bilateral (97,5% unilateral) del riesgo relativo de ictus o ES con RIV comparado con WA &lt; 1,38. Análisis de no-inferioridad y superioridad ITT. Tiempo hasta el primer evento. Modelo de regresión de Cox. <b>Seguridad:</b> - Hemorragia mayor (descenso Hb ≥ 20 g/L, transfusión 2 unidades sanguíneas, o hemorragia fatal) o en órgano crítico).</p>	<p><b>Ictus/ES:</b> API 5 mg BID vs. WA (No-inferioridad y superioridad ITT) % anual: 1,27% vs. 1,60%; RAR = -0,33% anual HR: 0,79; IC95%: 0,66 a 0,95 P no-inferioridad &lt; 0,001 P superioridad = 0,01 <b>Mortalidad por cualquier causa:</b> API 5 mg BID vs. WA: % anual: 3,52% vs. 3,94%; RAR = -0,42% anual HR: 0,89; IC95%: 0,80 a 0,99 P superioridad = 0,047 <b>Hemorragia mayor:</b> API 5 mg BID vs. WA: % anual: 2,13% vs. 3,09%; RAR = -0,96% anual HR: 0,69; IC95%: 0,60 a 0,80 P superioridad &lt; 0,001 <b>Otros:</b> reducción significativa de HIC (RAR = -0,5% anual) y hemorragia clínicamente relevante (RAR ≈ -1,94% anual) con API, sin diferencias significativas en hemorragia GI.</p>
<p><b>ENGAGE AF-TIMI 48</b> Lixiana®/EPAR EMA/H/C/002629/0000 Giugliano, <i>et al.</i> NEJM. 2013;369:2093-2104.</p>	<p><b>Diseño:</b> ECA, prospectivo, multicéntrico, de no inferioridad, doble ciego. <b>Objetivo:</b> Comparar la eficacia y seguridad de dos regímenes de dosis de EDO respecto a WA en pacientes con FA y riesgo aumentado de ictus. <b>Validez interna:</b> Estudio doble ciego. Análisis de no inferioridad en la población mITT. Análisis de superioridad en la población ITT. Análisis prespecificado PP consistente con el análisis mITT.</p>	<p><b>Sujetos aleatorizados:</b> N = 21.105 (Mediana de edad: 72 años Varones: 62%. - EDO 60mg (n=7035) - EDO 30mg (n=7034) - WA dosis ajustada (INR: 2-3) (n=7036) <b>Criterios de inclusión:</b> FA paroxística, permanente o persistente con riesgo moderado/alto de ictus (puntuación CHADS<sub>2</sub> ≥ 2); historia de ictus, AIT o ES previo; edad ≥ 75 años; ICC; HTA; DM. <b>Criterios principales de exclusión (25 en total):</b> AF debida a causas reversibles; ACr &lt;30ml/min; riesgo aumentado de hemorragia; terapia antiplaquetaria doble; estenosis mitral moderada a grave; otras indicaciones para terapia anticoagulante; síndrome coronario agudo, revascularización coronaria o ictus (30 días antes); antecedentes de hemorragia intracranial.</p>	<p><b>Tratamientos:</b> - EDO 60mg OD. Reducción de dosis a 30mg OD en pacientes con ACr 30-49 ml/min o peso corporal &lt;60kg o en tratamiento con inhibidores potentes de P-gp. - EDO 30mg OD. Reducción de dosis a 15mg OD en pacientes con ACr 30-49 ml/min o peso corporal &lt;60kg o en tratamiento con inhibidores potentes de P-gp. - WA (dosis ajustada, INR: 2-3) <b>Duración:</b> 2,8 años (mediana de seguimiento).</p>	<p><b>Eficacia:</b> Incidencia combinada de ictus y ES. Criterio de no inferioridad: límite superior del IC 97,5% unilateral del riesgo relativo de ictus o ES con EDO comparado con WA &lt; 1,38. Análisis de no-inferioridad mITT y superioridad ITT. Tiempo hasta el primer evento. Modelo de regresión de Cox. <b>Seguridad:</b> Hemorragia mayor (hemorragia mortal; hemorragia sintomática en área u órgano crítico; descenso de Hb ≥ 2,0 g/L o transfusión de 2 unidades sanguíneas).</p>	<p><b>Ictus/ES:</b> EDO 60 mg OD vs WA (No-inferioridad mITT) % anual: 1,18% vs. 1,50%; RAR = -0,32% anual HR: 0,79; IC97,5%: 0,63 a 0,99 P no-inferioridad &lt; 0,001. EDO 60 mg OD vs WA (Superioridad ITT) % anual: 1,57% vs 1,80%; RAR = -0,23% anual (NS) HR: 0,87; IC97,5%: 0,73 a 1,04 P superioridad = 0,08 <b>Mortalidad por cualquier causa:</b> EDO 60 mg OD vs WA % anual: 3,99% vs 4,35%; RAR = -0,36% anual (NS) HR: 0,92; IC95%: 0,83 a 1,01 P superioridad = 0,08 <b>Hemorragia mayor:</b> EDO 60 mg OD vs WA % anual: 2,75% vs 3,43%; RAR = -0,68% anual HR: 0,80; IC95%: 0,71 a 0,91 P superioridad &lt; 0,001 <b>Otros:</b> reducción significativa de HIC (RAR = -0,5% anual) y hemorragia fatal (RAR ≈ -1,2% anual) con EDO 60 mg, pero aumento significativo de hemorragia GI (RAR ≈ +0,3% anual).</p>

ACr = aclaramiento de creatinina; AIT = ataque isquémico transitorio; ALT = alarmino-transferasa; API = apixabán; AST = aspartato-transferasa; BID = dos veces al día; DE = dabigatran etexilato; DM = diabetes mellitus; ECA = ensayo clínico aleatorizado; ES = embolismo sistémico; FA = fibrilación auricular; FEVI = fracción de eyección del ventrículo izquierdo; GI = gastrointestinal; HIC = hemorragia intracranial; HR = "hazard ratio"; HTA = hipertensión arterial; IC = intervalo de confianza; ICC = insuficiencia cardíaca congestiva; IM = infarto de miocardio; INR = cociente internacional normalizado; ITT = intención de tratar; LSN = límite superior de la normalidad; NYHA = "New York Heart Association"; OD = una vez al día; PP = por protocolo; RAR = reducción absoluta del riesgo; RIV = rivaroxabán; to = tratamiento; WA = warfarina.

## ANEXO II: Consideraciones prácticas sobre el manejo de las complicaciones hemorrágicas y actitud perioperatoria con los anticoagulantes orales directos (ACOD) [Basado en referencias 4, 6, 8, 10 y 29]

### MANEJO DE LAS COMPLICACIONES HEMORRÁGICAS DE LOS ACOD

La experiencia del manejo de las complicaciones hemorrágicas de los ACOD es escasa. Las recomendaciones generales no difieren de los protocolos de actuación ante una hemorragia secundaria a un fármaco antitrombótico, ya que no disponemos de ningún antídoto específico que neutralice la acción de los ACOD, salvo el idarucizumab (antídoto específico de dabigatrán).

Pradaxa (dabigatrán)	Xarelto (rivaroxabán)	Eliquis (apixabán)	Lixiana (edoxabán)
Antídoto específico disponible (idarucizumab)	No antídoto específico disponible	No antídoto específico disponible	No antídoto específico disponible
Discontinuación del tratamiento	Discontinuación del tratamiento	Discontinuación del tratamiento	Discontinuación del tratamiento
Investigación/tratamiento del origen del sangrado y medidas generales (e.j.: mediante hemostasia quirúrgica y reemplazo del volumen sanguíneo).	Investigación/tratamiento del origen del sangrado y medidas generales (e.j.: mediante compresión mecánica, intervenciones quirúrgicas, reemplazo hídrico y apoyo hemodinámico, y transfusión de hemoderivados o componentes hemáticos).	Investigación/tratamiento del origen del sangrado y medidas generales (e.j.: hemostasia quirúrgica y/o transfusión de plasma fresco).	Investigación/tratamiento del origen del sangrado y medidas generales (e.j.: compresión mecánica, hemostasia quirúrgica, reposición de líquidos, soporte hemodinámico, y transfusión de hemoderivados o plaquetas).
Dado que el dabigatrán se elimina principalmente por vía renal, debe mantenerse una diuresis adecuada.	Puede considerarse el uso de carbón activado para reducir la absorción en caso de sobredosis por rivaroxabán.	La administración de carbón activado tras la ingestión de apixabán entre 2 y 6 h redujo la exposición al fármaco entre un 50% y 27%, respectivamente, y la vida media disminuyó a 5,3 h y 4,9 h, respectivamente.	Se puede considerar la administración temprana de carbón activado en caso de sobredosis por edoxabán para reducir la absorción.
Si el sangrado amenaza la vida del paciente, no puede controlarse con las medidas anteriores e idarucizumab no está disponible, se puede considerar el uso de concentrados del complejo de protrombina activado (p. ej. FEIBA), Factor VIIa recombinante o concentrados de los factores de la coagulación II, IX y X. Hay cierta evidencia experimental que apoya el papel de estos agentes en revertir el efecto anticoagulante de dabigatrán, pero los datos sobre su utilidad en términos clínicos y también sobre el posible riesgo de un tromboembolismo de rebote son muy limitados.	Si el sangrado amenaza la vida del paciente y no puede controlarse con las medidas anteriores, se puede considerar la administración de factor VIIa recombinante. No obstante, no hay experiencia clínica con el uso de factor VIIa y rivaroxabán	Si el sangrado amenaza la vida del paciente y no puede controlarse con las medidas anteriores, se puede considerar la administración de factor VIIa recombinante. No obstante, no hay experiencia clínica con el uso de factor VIIa y apixabán.	Si el sangrado amenaza la vida del paciente y no puede controlarse con las medidas anteriores, la administración de un concentrado de complejo de protrombina (CCP) de 4 factores a 50 UI/kg ha demostrado revertir los efectos de Lixiana 30 minutos después de finalizar la perfusión. Se puede considerar la administración de factor VIIa recombinante (r-FVIIa). Sin embargo, hay una experiencia clínica limitada con el uso de este producto en pacientes que reciben edoxabán.

Pradaxa (dabigatrán)	Xarelto (rivaroxabán)	Eliquis (apixabán)	Lixiana (edoxabán)
Se debe considerar la administración de concentrados de plaquetas en caso de trombocitopenia o cuando se hayan utilizado medicamentos antiagregantes de acción prolongada.	No se espera que el sulfato de protamina y la vitamina K afecten a la actividad anticoagulante de rivaroxabán. No hay una justificación científica sobre la ventaja ni la experiencia con hemostáticos sistémicos (por ejemplo, desmopresina, aprotinina, ácido tranexámico, ácido aminocaproico) en las personas que reciben rivaroxabán.	-	No se espera que el sulfato de protamina y la vitamina K afecten a la actividad anticoagulante de edoxabán. No hay experiencia con antifibrinolíticos (ácido tranexámico, ácido aminocaproico) en pacientes tratados con edoxabán. No hay una justificación científica sobre la ventaja ni experiencia con hemostáticos sistémicos (desmopresina, aprotinina) en pacientes tratados con edoxabán.
Dado que la unión a proteínas es baja, el dabigatrán es dializable.	Debido a su elevada fijación a las proteínas plasmáticas, no se espera que el rivaroxabán sea dializable.	La hemodiálisis disminuyó el AUC de apixaban en un 14% en sujetos con enfermedad renal terminal (ERT), cuando se administró por vía oral una dosis única de 5 mg de apixaban. Por tanto, es poco probable que la hemodiálisis sea una medida efectiva para manejar la sobredosis de apixaban.	Debido a su elevada fijación a las proteínas plasmáticas, no se espera que edoxabán sea dializable.

Tabla II.1. Fuente: Fichas técnicas autorizadas (sección 4.9) de Pradaxa, Xarelto, Eliquis y Lixiana.

En la tabla de la izquierda (tabla II.1) se detallan las recomendaciones establecidas en las fichas técnicas autorizadas de los ACOD en caso de sobredosis y/o sangrado.

### RECOMENDACIONES PARA EL MANEJO DE LAS COMPLICACIONES HEMORRÁGICAS DE LOS ACOD

- 1. Evaluación de la gravedad y localización de la hemorragia.**
- 2. Discontinuación del anticoagulante.**
- 3. Tratamiento de soporte:** carbón activado (disminución de la absorción del ACOD en las primeras 6 horas tras su administración oral); control hemodinámico (repleción de volumen, transfusión, ionotrópicos); localización de la hemorragia y corrección quirúrgica/ endoscópica si procede.
- 4. Administración de antídotos específicos:** solo disponible en la actualidad para dabigatrán (idarucizumab).
- 5. Hemodiálisis/ hemoperfusión:** sólo válida para dabigatrán, debido a su baja unión a proteínas plasmáticas.
- 6. Administración de procoagulantes:** sólo en casos de amenaza para la vida, ya que pueden asociarse a trombosis.

- Dabigatrán (en caso de no disponibilidad de idarucizumab): Concentrados del complejo de protrombina activado (p. ej. FEIBA), Factor VIIa recombinante o concentrados de los factores de la coagulación II, IX y X.
- Rivaroxabán y apixabán: Factor VIIa recombinante.
- Edoxabán: concentrado del complejo de protrombina de 4 factores, Factor VIIa recombinante.

## MANEJO PERIOPERATORIO DE LOS ACOD

### Reversión antes de la cirugía

El efecto de los ACOD es de más corta duración que el de los dicumarínicos y aparece a partir de las 2 horas de su administración oral, siempre que la absorción intestinal no esté alterada. Los datos disponibles señalan que se puede establecer un período de tiempo de seguridad previo a la intervención, sin necesidad de control biológico, teniendo en cuenta la función renal del paciente y el tipo de cirugía (Tabla II-2).

Solo en caso de hemorragia significativa con amenaza vital se considerará el complejo de protrombina activado o el factor VIIa, ya que su uso no está exento de riesgo trombótico.

CICr	Vida media (h.)	Tiempo dosis previa. Riesgo bajo/moderado de sangrado <sup>b</sup>	Tiempo dosis previa. Riesgo alto de sangrado
<b>Pradaxa (dabigatrán)<sup>a</sup></b>			
≥80 ml/min.	14	24 horas antes	48 horas antes
≥50- <80 ml/min.	14	36 horas antes	72 horas antes
≥30- <50 ml/min.	18	48 horas antes	96 horas antes
≥15- <30 ml/min. (contraindicado)	28		
<b>Xarelto (rivaroxabán)</b>			
≥80 ml/min.	5-9	24 horas antes	48 horas antes
≥50- <80 ml/min.	9	24 horas antes	48 horas antes
≥30- <50 ml/min.	9	24 horas antes	48 horas antes
≥15- <30 ml/min.	9,5	36 horas antes	48 horas antes
<b>Eliquis (apixabán)</b>			
≥80 ml/min.	5-9	24 horas antes	48 horas antes
≥50- <80 ml/min.	9	24 horas antes	48 horas antes
≥30- <50 ml/min.	9	24 horas antes	48 horas antes
≥15- <30 ml/min.	9,5	36 horas antes	48 horas antes
<b>Lixiana (edoxabán)</b>			
≥80 ml/min.	9-11	24 horas antes	48 horas antes
≥50- <80 ml/min.	9	24 horas antes	48 horas antes
≥30- <50 ml/min.	9	24 horas antes	48 horas antes
≥15- <30 ml/min.	17	36 horas antes	48 horas antes

Tabla II-2. Reversión en cirugía según función renal y riesgo hemorrágico quirúrgico. CICr = aclaramiento de creatinina. a. Para interrupciones del tratamiento inferiores a las 48 horas no es preciso instaurar terapia puente con heparina. b. En situaciones de muy bajo riesgo puede ser suficiente suspender la dosis de la noche anterior y reanudar el tratamiento inmediatamente después del procedimiento. Fuente: Guía práctica para el uso de los anticoagulantes antagonistas no-Vitamina K en pacientes con FANV de la EHRA de agosto de 2015 [29] y fichas técnicas autorizadas de Pradaxa, Xarelto, Eliquis y Lixiana.

### Elección del tipo de anestesia

En situaciones quirúrgicas de urgencia sólo podría contemplarse la opción de anestesia epidural o espinal cuando exista un alto grado de certeza de ausencia de actividad anticoagulante. En los casos de cirugía programada, para la práctica de anestesia locorregional se deberán respetar los siguientes intervalos de tiempo (Tabla II-3).

### Reintroducción de la anticoagulación a largo plazo tras cirugía

En un paciente en tratamiento a largo plazo con ACOD (por ejemplo: fibrilación auricular no valvular) que ha sido intervenido quirúrgicamente, la reanudación del tratamiento con el nuevo anticoagulante tras la cirugía deberá instaurarse tan pronto como sea posible, supuesto que se haya establecido una adecuada hemostasia. En procedimientos con buena hemostasia, se puede reanudar el tratamiento a las 4-6 horas de la cirugía. En el caso de cirugía abdominal mayor o urológica se debe esperar a que no haya hemorragia activa por los drenajes.

	Pradaxa (dabigatrán)	Xarelto (rivaroxabán)	Eliquis (apixabán)	Lixiana (edoxabán)
Tiempo entre inserción o retirada del catéter y (siguiente) dosis del anticoagulante <sup>a</sup>	≥ 2 horas	≥ 6 horas (24 horas en caso de punción traumática)	≥ 5 horas	≥ 2 horas <sup>†</sup>
Tiempo entre última dosis del anticoagulante e inserción o retirada del catéter	No especificado en la ficha técnica. Al menos 2 vidas medias* (≥ 26 horas)	≥ 18 horas	20-30 horas	≥ 12 horas <sup>†</sup>

Tabla II-3. Intervalos de tiempo a tener en cuenta cuando se utiliza la anestesia espinal con los anticoagulantes orales de acción directa. Fuentes: Fichas Técnicas autorizadas de Pradaxa, Xarelto y Eliquis; \*Rosencher *et al.* 2007. a. Si existe una punción traumática, la siguiente/ primera dosis del anticoagulante se debe retrasar 24 horas. <sup>†</sup>Savaysa® (edoxaban) product information (FDA).

## RECOMENDACIONES PARA EL MANEJO PERIOPERATORIO DE LOS ACOD

1. En todo paciente se debe evaluar el riesgo hemorrágico de la intervención, así como la función renal.
2. Es fundamental conocer cuándo se administró la última dosis.
3. En cirugía programada, se recomienda esperar al menos 24 h en caso de riesgo hemorrágico bajo y al menos 48 h en caso de riesgo hemorrágico moderado-alto.
4. En cirugía urgente, se recomienda esperar al menos 12 h tras la última dosis si es posible, y se deberá optar habitualmente por anestesia general.
5. Solo en caso de hemorragia significativa con amenaza vital se considerará la administración de un antídoto específico (idarucizumab en el caso de dabigatrán) o concentrado de complejo protrombínico o factor VIIa (cuando no haya antídoto específico; ej.: inhibidores del FXa), ya que su uso no está exento de riesgo trombótico.
6. En caso de anestesia espinal concomitante, se deberán respetar unos tiempos mínimos entre inserción/retirada del catéter y dosis del anticoagulante.
7. La reanudación del tratamiento con el nuevo anticoagulante tras la cirugía deberá instaurarse tan pronto como sea posible, siempre que se haya establecido una adecuada hemostasia.

# **ANEXO II**

Informe para el visado de inicio de  
tratamiento con los nuevos anticoagulantes  
orales

## INFORME PARA EL VISADO DE INICIO DE TRATAMIENTO CON LOS NUEVOS ANTICOAGULANTES ORALES <sup>1</sup>

Paciente

**Nombre y apellidos**

**CIA, edad**

**Tratamiento indicado (principio activo / dosis/ frecuencia )**.....

Tratamiento previo con antagonistas vitamina K (AVK)

- SI. (indicar principio activo / dosis/ frecuencia y duración del tratamiento)
- NO

Aclaramiento de creatinina..... ml/min. Fecha de la determinación..... (ver nota 1 al dorso)

**Señale una de las indicaciones y situaciones:**

**1.- PREVENCIÓN DEL TROMBOEMBOLISMO VENOSO (TEV) EN PACIENTES SOMETIDOS A CIRUGÍA ELECTIVA DE REEMPLAZO DE CADERA O RODILLA.** Fecha de la intervención.....

**2.- PREVENCIÓN DEL ICTUS Y DE LA EMBOLIA SISTÉMICA EN PACIENTES ADULTOS CON FIBRILACIÓN AURICULAR NO VALVULAR: Deben cumplirse todos los criterios del grupo A y al menos 1 del grupo B.**

### A.- REQUISITOS GENERALES PARA TRATAMIENTO CON NACO (DEBEN CUMPLIRSE TODOS LOS CRITERIOS)

- Presencia de fibrilación auricular NO valvular con indicación de tratamiento anticoagulante. Puntuación en la escala CHADS<sub>2</sub> de evaluación del riesgo tromboembólico (ver nota 2 al dorso): .....
- Ausencia de contraindicaciones generales para cualquier tipo de anticoagulación
- Ausencia de contraindicaciones específicas (ver Ficha Técnica respectiva)
- Capacidad de entender el riesgo beneficio de la anticoagulación y/o con atención familiar/social que lo entienda
- Historia de buen cumplimiento terapéutico previo que permita intuir de forma razonable la buena adaptación a las instrucciones del nuevo tratamiento
- Función renal adecuada al tratamiento
- Posibilidad fiable de seguimiento periódico de los controles que sean necesarios (clínicos, seguimiento de la función renal...)

### B.- REQUISITOS ESPECIFICOS (DEBE DE CUMPLIRSE AL MENOS UN REQUISITO DE B1 O B2)

#### B.1 paciente QUE INICIA TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE (NO LLEVA TRATAMIENTO PREVIO CON AVK )

- Hipersensibilidad conocida o con contraindicación específica al uso acenocumarol o warfarina
- Antecedentes de hemorragia intracraneal (HIC, excepto en la fase aguda), en los que los beneficios de la anticoagulación superen al riesgo hemorrágico .
- Ictus isquémico con criterios clínicos y de neuroimagen de alto riesgo de HIC (combinación de HAS-BLED mayor o igual 3 y al menos uno de los siguientes: leucoaraiosis grado III-IV y/o microsangrados corticales múltiples)
- Dificultad importante de acceso al control de INR convencional  
Justificar.....

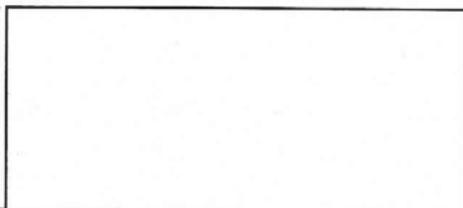
#### B.2 paciente que YA ESTÁ EN TRATAMIENTO CON AVK:

- Tratamiento con AVK y episodios tromboembólicos arteriales graves a pesar de un buen control de INR
- Tratamiento con AVK e imposibilidad de control de INR dentro de rango (2-3) a pesar de un buen cumplimiento terapéutico. Aportar rangos terapéuticos en los últimos seis meses y en caso de disponer de otra documentación, adjuntar. Se considerará que el control es inadecuado cuando el porcentaje de valores del INR dentro de rango terapéutico sea inferior al 60%. (Ver nota 3 al dorso).

INR	fecha	INR	fecha	INR	fecha	INR	fecha

- Dificultad importante de acceso al control de INR convencional  
Justificar.....

**SELLO CON CIAS**



..... de ..... de 201.....  
Firma del facultativo.

<sup>1</sup> Informe elaborado para la indicaciones de ficha técnica y recomendaciones del Informe de Posicionamiento Terapéutico UT/V4/23122013 del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad