



Universidad
Zaragoza

Trabajo Fin de Grado

“Seguimiento clínico de los pacientes
anticoagulados con ACODs en el sector III de
Zaragoza. Datos de vida real”

“Clinical follow-up of anticoagulated patients with
DOACs in sector III of Zaragoza. Real world data”

Autor

MARIO FORGA GRACIA

Directora

DRA. OLGA GAVÍN SEBASTIÁN

FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA
2016



ÍNDICE

RESUMEN / PALABRAS CLAVE	2
ABSTRACT / KEYWORDS	3
INTRODUCCIÓN/JUSTIFICACION.....	4
MATERIAL Y MÉTODOS	12
RESULTADOS.....	13
DISCUSIÓN.....	20
CONCLUSIONES	26
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	27

RESUMEN

Introducción: La aparición en los últimos años de los anticoagulantes orales de acción directa ha supuesto una revolución en el tratamiento de los pacientes con fibrilación auricular. Los estudios pivotaes han demostrado igualdad frente a warfarina en términos de eficacia y superioridad en términos de seguridad en la prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular (FANV). Desde la unidad de tratamiento anticoagulante del HCU Lozano Blesa de Zaragoza se lleva a cabo un registro con todos aquellos pacientes que están en tratamiento con los anticoagulantes de acción directa. El objetivo de este trabajo es describir los datos del registro recogidos hasta el momento y, asimismo, compararlos con los datos de los ensayos clínicos principales y datos de vida real publicados.

Material y métodos: Se trata de un estudio descriptivo, observacional, longitudinal y prospectivo desde abril de 2010 hasta mayo de 2016 llevado a cabo en la unidad de tratamiento anticoagulante del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa de Zaragoza, utilizando el sistema de gestión de tratamiento anticoagulante “Gota” (WERFEN).

Resultados: Se han analizado 583 pacientes en tratamiento con ACODs, 310 hombres y 273 mujeres. De ellos 524 diagnosticados de FANV y 59 de enfermedad tromboembólica venosa (ETEV). Un 5,14% (30/583) de los pacientes presentaron eventos hemorrágicos y un 2,23% (13/583) trombóticos.

Conclusiones: En nuestro trabajo los datos de vida real de los pacientes en tratamiento con anticoagulantes orales de acción directa reproducen los datos obtenidos de los ensayos clínicos en términos de seguridad y eficacia e incluso en algunos aspectos de seguridad son superiores.

PALABRAS CLAVE: anticoagulantes, dabigatrán, rivaroxabán, apixabán, ictus, hemorragia

ABSTRACT

Introduction: The emergence in recent years of direct action oral coagulants has brought a revolution in the treatment of patients with atrial fibrillation. Pivotal studies have demonstrated equality versus warfarin in terms of efficacy and superiority in terms of safety in the prevention of stroke and systemic embolism in patients with non-valvular atrial fibrillation (NVAF). The anticoagulant treatment unit of HCU Lozano Blesa in Zaragoza takes out a search with all those patients who are being treated with direct action oral anticoagulants. The aim of this paper is to describe the log data collected so far and also to compare them with data from major clinical trials and real world data published.

Material and methods: This is a descriptive, observational, longitudinal and prospective study from April 2010 to May 2016 held in the unit of anticoagulant therapy at the Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa of Zaragoza, using the management system for anticoagulant therapy "Gota" (WERFEN).

Results: We analyzed 583 patients treated with DOACs, 310 men and 273 women. Of those, 524 diagnosed with NVAF and 59 of venous thromboembolism (VTE). 5.14% (30/583) of patients had bleeding events and 2.23% (13/583) had thrombotic events.

Conclusions: In our work real world data of patients treated with direct action oral anticoagulants reproduce data from clinical trials in terms of safety and efficacy and in some safety aspects are superior.

KEYWORDS: anticoagulants, dabigatran, rivaroxaban, apixaban, stroke, bleeding

INTRODUCCIÓN/JUSTIFICACION

La fibrilación auricular (FA) es la arritmia 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 mayor de 60 años³.

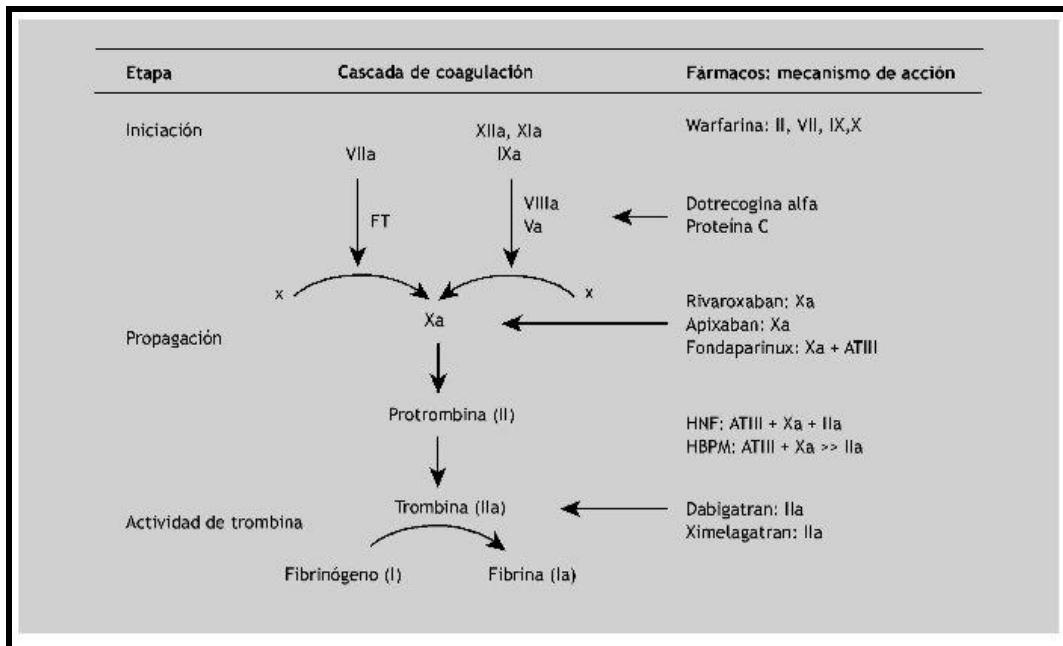
La FA confiere a los pacientes que la padecen un riesgo de ictus y embolia sistémica cinco veces superior al de la población general. Se estima que uno de cada cinco ictus isquémicos está asociado a la presencia de FA.

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 las estrategias de control del ritmo y de la frecuencia cardíaca.

La prevención con anticoagulantes ha permitido disminuir la mortalidad y la incidencia de ictus. Aunque esto ocasiona un incremento de las complicaciones hemorrágicas y de la complejidad organizativa para atender a toda la población susceptible de recibir tratamiento, la anticoagulación es una de las intervenciones más rentables en salud.

Tradicionalmente los pacientes reciben antagonistas de la vitamina K (AVK), que precisan monitorización periódica por diversos motivos que incluyen una gran variabilidad interindividual, pero también individual, por comorbilidades, fármacos concomitantes, cambios en dieta, etc.

En los últimos años se han desarrollado nuevos fármacos anticoagulantes orales de acción directa (ACODs) que ejercen su efecto a través de diferentes mecanismos de acción: dabigatrán, con acción anti-IIa, y rivaroxabán y apixabán con acción anti-Xa. Existe un último fármaco con acción anti-Xa, edoxabán, pero en España aún está pendiente su aprobación.



Ordovás Baines JP et al. Farmacocinética y farmacodinamia de los nuevos anticoagulantes orales. Farm Hosp. 2009; 33(3): 125-33

Una de las ventajas de estos nuevos fármacos respecto a los clásicos antivitaminas K, como la warfarina y el acenocumarol (Sintrom®), es que no necesitan monitorización ni ajuste de dosis, a excepción de situaciones especiales (insuficiencia renal moderada-grave, edad avanzada o pesos extremos).

Aunque no es motivo de este trabajo describir en profundidad las características de estos fármacos, sí que vamos a describir sus principales cualidades:

- Inhibidor directo de la trombina:
 - **Dabigatrán** (Pradaxa®): profármaco que precisa de una activación por parte de las esterasas para convertirse en fármaco activo. Su biodisponibilidad vía oral es baja, únicamente del 6%. El pico plasmático se consigue a las 3 horas y la semivida es de 8 horas al administrarse una única dosis y de 12-17 horas tras múltiples dosis. Su excreción renal es del 80% sin metabolizar. Prolonga el tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPA) y su efecto es mínimo en el tiempo de protrombina. Asimismo, prolonga el tiempo de trombina de

forma proporcional a la dosis administrada⁴. El ensayo clínico RELY demostró su eficacia en profilaxis de eventos embólicos en pacientes con FA. En los ensayos RECOVER y RECOVER II frente a warfarina en el tratamiento de la trombosis venosa profunda y la embolia pulmonar se demostró que eran igual de efectivos

- Inhibidores del factor X activado:

- **Rivaroxabán** (Xarelto®): su biodisponibilidad es superior al 80 %, no interfiriendo los alimentos ingeridos en el proceso de absorción. El pico plasmático ocurre a las 3 horas y la semivida es de 5-9 horas en adultos jóvenes y de 11-13 horas en ancianos. Un tercio del fármaco se excreta por vía renal sin metabolizar y el resto de forma inactiva por la misma vía y por las heces a partes iguales. Como otros inhibidores del factor Xa, prolonga el tiempo de protrombina y reduce el TTPA⁴. El estudio ROCKET AF demostró su eficacia en la prevención del ictus y la embolia sistémica en FA no valvular y el estudio EINSTEIN en el tratamiento de la trombosis venosa, así como el EINSTEIN-Extension en su profilaxis.
- **Apixabán** (Eliquis®): presenta una biodisponibilidad superior al 50 %. El pico plasmático se produce a las 3 horas y su semivida oscila entre 8 y 15 horas. Sólo se excreta vía renal el 25%, mientras que el resto lo hace por las heces. La alteración de las pruebas de hemostasia es similar al rivaroxabán⁴. Ha demostrado su eficacia en el estudio ARISTOTLE (comparando con warfarina) y AVERROES (comparado con aspirina) en la prevención del ictus y embolia sistémica en FA no valvular. En el estudio AMPLIFY la demostró para el tratamiento de la trombosis venosa profunda y la embolia pulmonar, y en el AMPLIFY-EXT para su prevención.

Característica	Dabigatrán ¹⁵	Rivaroxabán ¹⁴	Apixabán ¹²	Edoxabán ¹¹
Diana	Trombina	Factor Xa	Factor Xa	Factor Xa
Peso molecular (Da)	628	436	460	548
Unión a proteínas (%)	3	> 90	87	54
Biodisponibilidad (%)	6	80	50	50
T _{max} (h)	2	3	3	1-2
Semivida (h)	12-17	9-12	8-15	9-11
Excreción renal	80	33% fármaco inactivo	25	35
Dializable	Si	No	No	No
Metabolismo CYP	No	30% CYP3A4, CYP2J2	15% CYP3A4	< 4% CYP3A4
Transporte de GP-P	Si	Si	Si	Si

CYP: citocromo P450; GP-P: glucoproteína P; T_{max}: tiempo hasta la concentración máxima.

Mateo J. Nuevos anticoagulantes orales y su papel en la práctica clínica Rev Esp Cardiol Supl. 2013;13(C):33-41

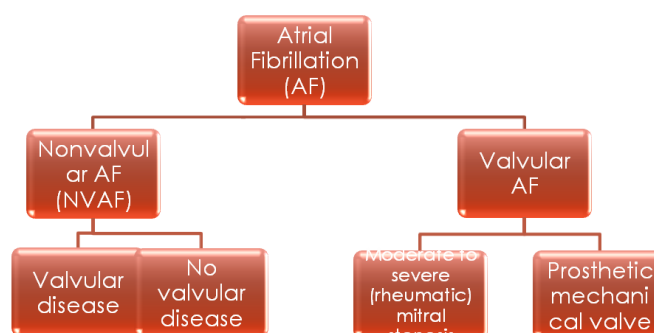
Es conocido que los fármacos AVK poseen un gran número de interacciones tanto farmacológicas como dietéticas, lo cual facilita un aumento del riesgo hemorrágico o, por el contrario, del riesgo tromboembólico. Para valorar el efecto de estas interacciones nos servimos del INR y ajustamos la dosis del AVK en función de su valor. Con los nuevos anticoagulantes la situación es diferente, ya que los parámetros de laboratorio actuales no pueden guiar la dosificación en caso de que se produzcan interacciones.

Estos tres anticoagulantes de acción directa son sustratos de la glucoproteína P (GP-P), que es un transportador que dificulta la absorción de determinadas sustancias. Los fármacos que inhiban la GP-P aumentarán su absorción y, por tanto, su concentración plasmática. Algunos ejemplos de estos fármacos son la amiodarona, el ketoconazol, la quinidina, el verapamilo, la ciclosporina, el itraconazol o el tracrolimus. Por el contrario, los inductores de la GP-P como la rifampicina disminuirán sus niveles sanguíneos.

Rivaroxabán y apixabán son metabolizados por el citocromo P450. Parece ser que el CYP3A4 actúa de forma simétrica con la GP-P aumentando la biodisponibilidad⁵. Es posible que los fármacos que tengan efecto en los dos sistemas modifiquen de manera más importante que los que sólo afecten a uno. Por ejemplo, el rivaroxabán ve incrementadas las concentraciones por ketoconazol y otros antifúngicos azólicos, ritonavir y otros inhibidores de proteasas, claritromicina y eritromicina, mientras que rifampicina, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital e hipérico (hierba de San Juan) las reducen.

El cambio de los tradicionales AVK a los anticoagulantes orales de acción directa no está siendo inmediato. Uno de los factores más determinantes ha sido el precio, dado que en nuestro medio es de 3-4 veces superior, según el modelo de gestión del tratamiento anticoagulante utilizado.

Los ACODs están indicados en España para la profilaxis del tromboembolismo venoso tras cirugía de reemplazo de cadera o rodilla, para la profilaxis del ictus en la fibrilación auricular no valvular (FANV), para el tratamiento de la trombosis venosa profunda/tromboembolismo pulmonar y para la prevención secundaria tras un tromboembolismo venoso (estas dos últimas no financiadas por el Sistema Nacional de Salud⁶). Entendemos por FANV aquellos pacientes con fibrilación auricular en ausencia de prótesis valvulares mecánicas y de estenosis mitral moderada o severa. Los pacientes con prótesis biológicas o sometidos a reparación de la válvula mitral constituyen un área gris y han sido incluidos en algunos ensayos como pacientes con FV no valvular⁷.



Actualmente están comercializados tres ACODs: dabigatrán etexilato (Pradaxa®), rivaroxabán (Xarelto®) y apixabán (Eliquis®) para la indicación de profilaxis del tromboembolismo venoso tras cirugía de reemplazo de cadera o rodilla, y para la prevención del ictus en FANV. Asimismo, los tres fármacos tienen la indicación de tratamiento del tromboembolismo venoso y prevención secundaria del mismo, sin embargo dicha indicación no está financiada por el Sistema Nacional de Salud⁶.

A pesar de las recomendaciones de las Guías Europeas 2012 del manejo de la Fibrilación Auricular, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios ha elaborado un Informe de Posicionamiento Terapéutico (UT/V4/23122013)⁸, que especifica los criterios y recomendaciones generales para el uso de los nuevos anticoagulantes orales (ACODs) en la prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular.

Estos criterios incluyen:

- Pacientes con hipersensibilidad conocida o contraindicación específica para el uso de acenocumarol o warfarina
- Pacientes con antecedentes de hemorragia intracraneal (HIC)
- Pacientes con ictus isquémico que presenten criterios de alto riesgo de HIC
- Pacientes en tratamiento con AVK que presentan episodios tromboembólicos arteriales graves a pesar de un buen control del INR
- Pacientes que han iniciado tratamiento con AVK y no se puede conseguir un control del INR dentro del rango 2-3 a pesar de un buen cumplimiento terapéutico. Se considerará que el control de INR es inadecuado cuando el porcentaje de tiempo en rango terapéutico (TRT) sea inferior al 65%⁹ calculado por el método Rosenda⁸. En los casos en los que este método no esté disponible, se considerará que el control de INR es inadecuado cuando el porcentaje de valores de INR dentro del rango terapéutico sea inferior al 60%⁸. 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 la dosis) o periodos

de cambio debidos a las intervenciones quirúrgicas o dentales u otros procedimientos invasivos, etc que conlleven la modificación de la pauta de AVK.

- Imposibilidad de acceso al control del INR convencional

No hay que olvidar, por supuesto, todas aquellas contraindicaciones de la terapia de anticoagulación oral, tanto para los AVK como para los nuevos fármacos.

El mantenimiento de un buen control de la anticoagulación es habitualmente complejo. De hecho, se ha estimado que el tiempo en rango terapéutico puede llegar a oscilar entre el 29% y el 75%^{10, 11, 12}, con un porcentaje de INRs en rango de entre el 34% y el 68%¹². En España, los datos disponibles de estudios observacionales han mostrado un tiempo en rango terapéutico de en torno al 64%⁹ y porcentajes de INRs en rango de entre el 44%¹² y el 59%¹³. El estudio PAULA, realizado en España el 2014, concluye que aproximadamente el 40% de los pacientes (el 43,1% por el método directo y el 39,4% por el método de Rosendal) con fibrilación auricular no valvular anticoagulados con antagonistas de la vitamina K en atención primaria presentan un control de la anticoagulación inadecuado durante los 12 meses previos¹⁴.

Teniendo en cuenta todo lo anteriormente descrito, desde Enero 2014 se ha elaborado en la Unidad de Tratamiento Anticoagulante (UTA) del Hospital Clínico de Zaragoza (HCU) un registro de pacientes anticoagulados con ACODs.

Como UTA y siguiendo las recomendaciones del IPT ha establecido una dinámica de trabajo en la que se detecta a los pacientes con TRT inferiores al 65%, los cuales son evaluados en la consulta de la UTA, atendiendo a una serie de premisas:

- Se revisa la indicación de anticoagulación
- Se reevalúa el CHAD y el CHAD-VASC
- Se evalúa el riesgo hemorrágico del paciente

- Se valoran los fármacos concomitantes
- Se solicita una analítica actualizada con hemograma, función renal y hepática

Una vez que se confirman y se evalúan todos los datos anteriormente citados se le plantea al paciente el cambio de AVK a ACODs. Tras acceder al cambio se le da información detallada tanto verbal como escrita sobre el nuevo fármaco anticoagulante, así como una propuesta de seguimiento detallado para su médico de atención primaria.

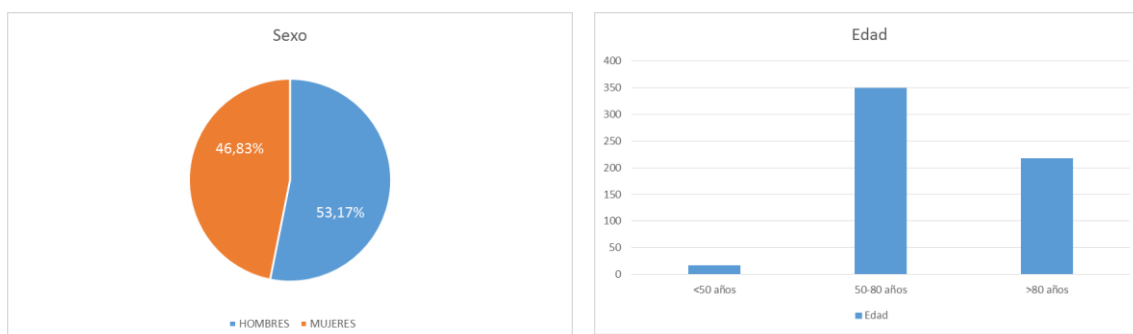
MATERIAL Y MÉTODOS

Se trata de un estudio descriptivo, observacional, longitudinal y prospectivo. El registro ha sido analizado desde abril de 2010 hasta mayo de 2016 y se ha llevado a cabo en la unidad de tratamiento anticoagulante del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa de Zaragoza, el cual acoge una población de unas 306.200 personas.

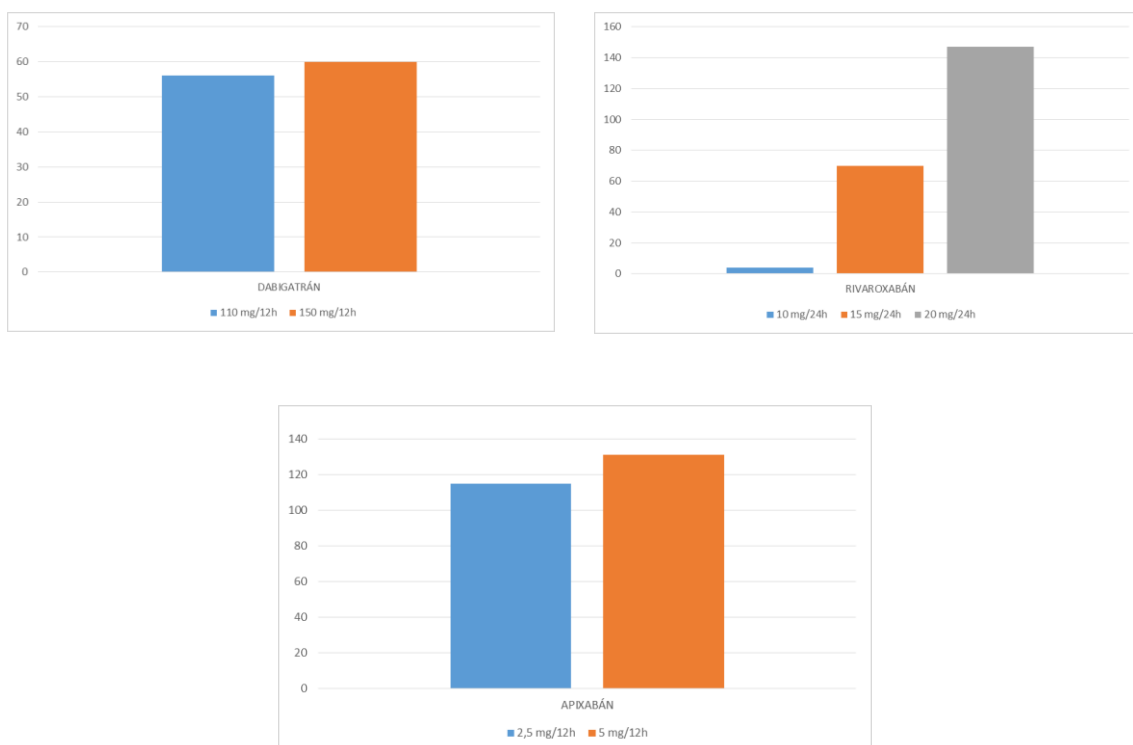
- Fuentes de información: revisión de Historia Clínica Electrónica.
- Población de estudio: pacientes mayores de 18 años en tratamiento con ACODs incluidos en el registro generado a través del programa de gestión integral de tratamiento anticoagulante “Gota” (WERFEN), que suman un total de 11.858.
- VARIABLES ANALIZADAS: variable seguridad (hemorragia), variable eficacia (trombosis) y otras variables asociadas al tratamiento anticoagulante como son la edad, el sexo, el tipo de ACOD utilizado, la dosis prescrita y el motivo de anticoagulación.

RESULTADOS

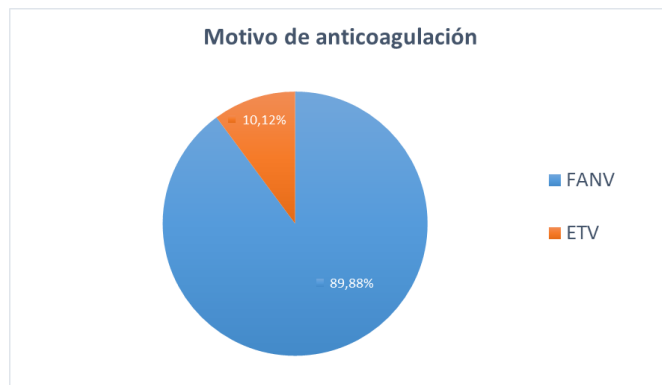
Se han reclutado 583 pacientes (n=583) en tratamiento anticoagulante. De ellos 310 son hombres y 273 mujeres, con una edad comprendida entre los 19 y los 99 años de edad.



En cuanto al fármaco en uso, 116 toman dabigatrán (Pradaxa®) (19,72%) (60 pacientes con una dosis de 150mg/12h y 56 con 110mg/12h); 221 rivaroxabán (Xarelto®) (37,90%) (147 pacientes con una dosis de 20mg/24h, 70 con 15mg/24h y 4 pacientes con 10mg/24h); y 246 apixabán (42,19%) (131 pacientes con una dosis de 5mg/12 h y 115 con una dosis de 2,5mg/12h).



Con respecto al motivo de anticoagulación, la mayoría (524/583) son pacientes con FANV (89,87%). El resto lo toma en relación a una enfermedad tromboembólica venosa (ETV) (10,12%, 59/583).



Un 5,14% (30 de 583) de los pacientes sufrió algún episodio hemorrágico: 10 pacientes por dabigatrán, 16 por rivaroxabán y sólo 4 por apixabán.

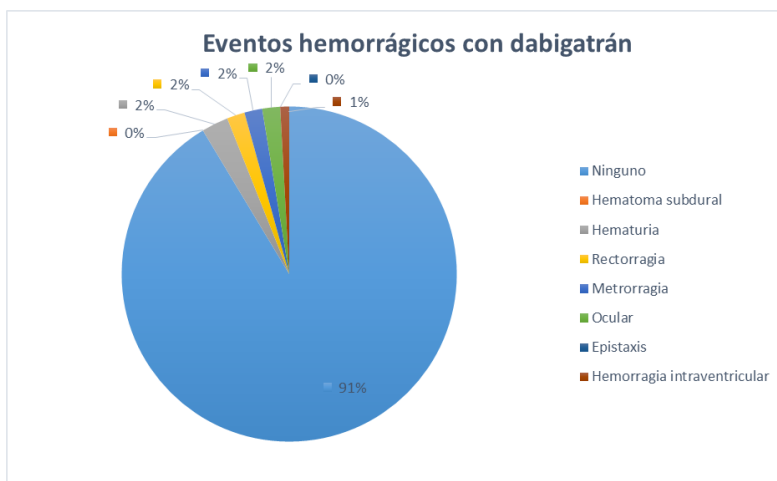
La clasificación que vamos a utilizar (ISTH) es la referida a la gravedad de la hemorragia: leve, moderada y severa (riesgo vital)¹³.

- Sangrado leve: Aquel que no cumple criterios de moderado o de grave.
- Sangrado moderado: Reducción de Hb > 20g/L. Transfusión de > 2u de CH. Hemorragia en área u órgano crítico.
- Sangrado grave: Hemorragia intracraneal. Reducción de Hb > 50g/L. Transfusión de > 4u. de CH. Hipotensión que requiere agentes inotrópicos. Hemorragia que requiere cirugía de urgencia.

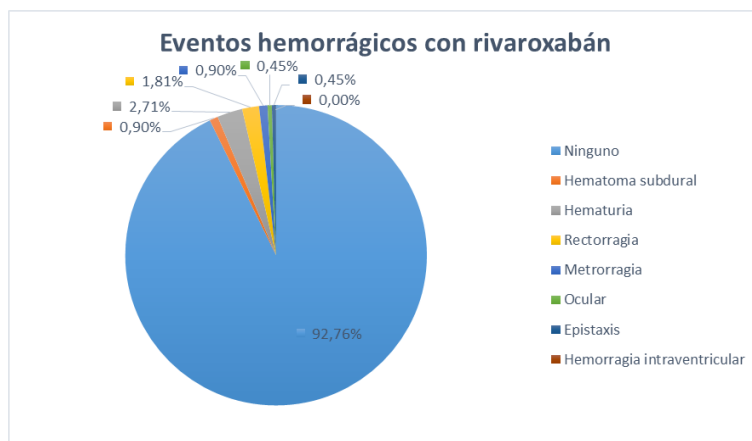
En esta tabla mostramos la relación de cada uno de los eventos hemorrágicos registrados con el fármaco al que se asocia:

EVENTO HEMORRÁGICO	DABIGATRÁN	RIVAROXABÁN	APIXABÁN
Hematoma subdural	0	2	0
Hematuria	3	6	3
Rectorragia	2	4	1
Metrorragia	2	2	0
Ocular	2	1	0
Epistaxis	0	1	0
Hemorragia intraventricular	1	0	0
TOTAL: 30	10	16	4

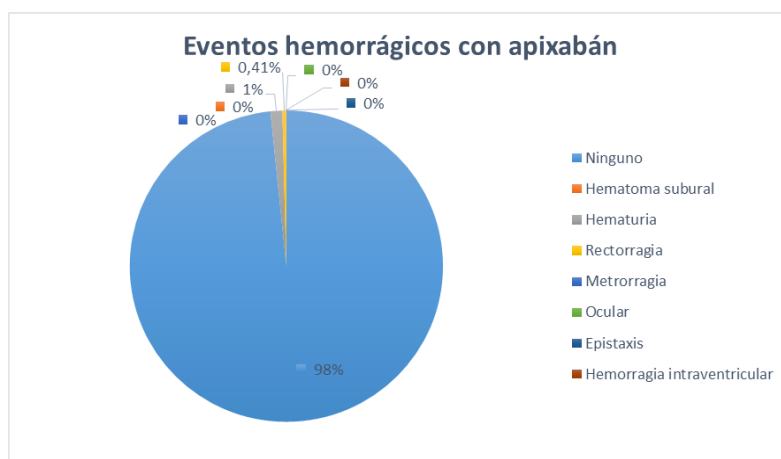
En nuestro caso podemos considerar como hemorragias graves las intracraneales (hematoma subdural y hemorragia intraventricular) y 5/7 rectorragias (1 con dabigatrán y 4 con rivaroxabán). Asimismo, se han registrado 13 casos de hemorragia moderada (12 hematurias y una metrorragia con rivaroxabán).



Como puede apreciarse el evento hemorrágico más frecuente producido por dabigatrán es la hematuria, que ha supuesto un 30% de todos los descritos con este fármaco.

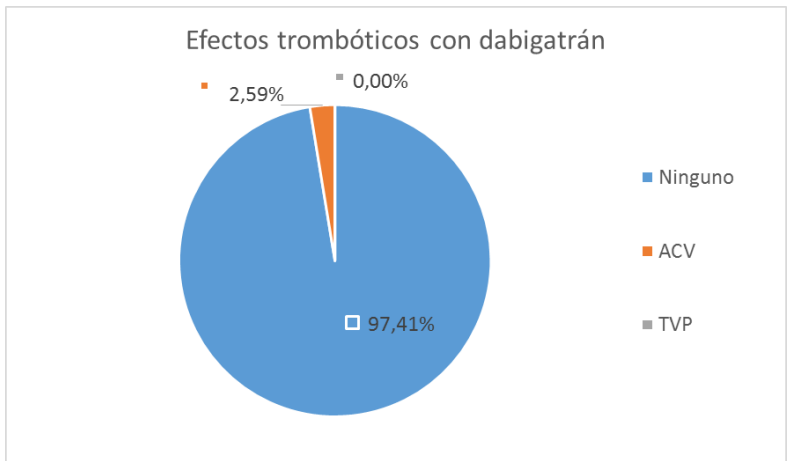


Asimismo, con rivaroxabán y apixabán la hematuria también ha supuesto el origen de hemorragia más frecuente de todos.

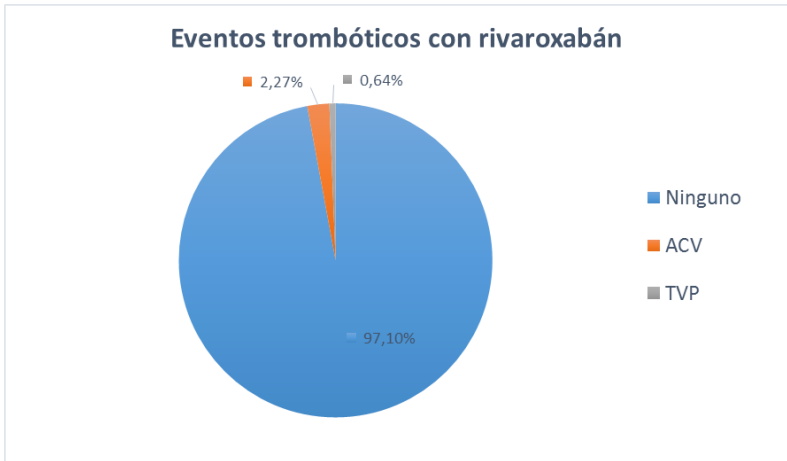


Un 2,23% (13 de 583) de los pacientes presentaron un evento trombótico: 2 con dabigatrán, 7 con rivaroxabán y 4 con apixabán.

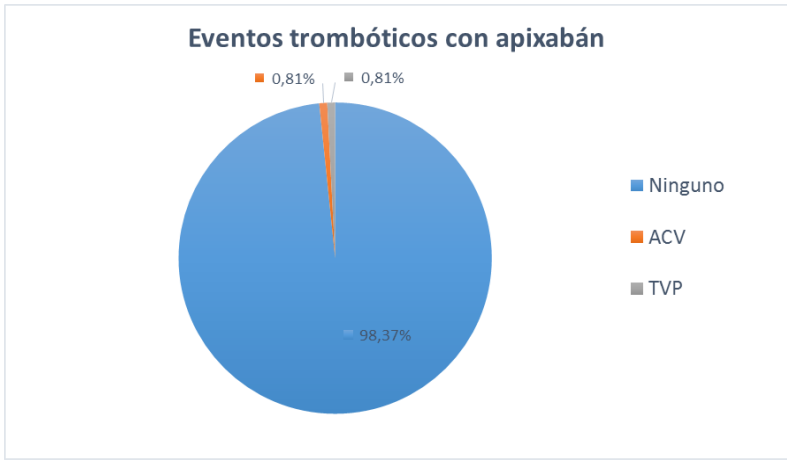
EVENTO TROMBÓTICO	DABIGATRÁN	RIVAROXABÁN	APIXABÁN
ACV	3	5	2
TVP	0	2	2
TOTAL: 13	3	7	4



Como se aprecia en los gráficos tanto con dabigatrán como con rivaroxabán los eventos trombóticos más frecuentes han sido los ACV.



Sin embargo, con apixabán ha habido tantos casos de ACV como de Trombosis Venosa Profunda (TVP).



OTROS DATOS	DABIGATRÁN	RIVAROXABÁN	APIXABÁN
Dosificación inapropiada	5	5	7
Efectos adversos	3	2	0
TOTAL: 22	8	7	7

El total de pacientes detectados hasta la fecha con una dosificación inadecuada es de 17, todos ellos por un problema de infradosificación, que tuvo que modificarse, una vez valorados datos clínicos y analíticos del paciente.

En el caso de dabigatrán se indica reducir la dosis a 110 mg/12 horas en caso de⁶:

- Edad superior a 80 años
- Aclaramiento de creatinina entre 30 y 50 ml/min (reducirla o no en función del riesgo hemorrágico del paciente)
- Tratamiento con verapamilo
- Pacientes con alto riesgo de sangrado gastrointestinal.

En el caso de rivaroxabán la dosis recomendada es de 20 mg por vía oral una vez al día. Se debe reducir la dosis a 15 mg diarios cuando el aclaramiento de creatinina sea entre 30 y 50 ml/min (insuficiencia renal moderada).

Con respecto a apixabán la dosis recomendada es de 5 mg por vía oral cada 12 horas y se recomienda reducir la dosis a 2,5 mg cada 12 horas en pacientes con al menos dos de las siguientes características:

- Edad \geq 80 años
- Peso corporal \leq 60 kg
- Creatinina sérica \geq 1,5 mg/dl.

Asimismo, el número de efectos adversos ha sido de cinco (tres con dabigatrán y 2 con rivaroxabán); a pesar de la alta frecuencia de dispepsia descrita en pacientes con dabigatrán (30%), en nuestra muestra este efecto adverso está únicamente presente en 3 casos (2,58%), lo que motivó el cambio de fármaco a un nuevo ACOD. Con respecto a rivaroxabán, los dos casos de efectos

adversos fueron gingivorragias no manifiestas (se notaban sabor a sangre en las encías pero sin un sangrado evidente) en pacientes que tomaban el fármaco antes de acostarse. En ambos pacientes el problema cedió haciendo un cambio de toma por la mañana.

Hubo tres fallecimientos a lo largo del estudio. Un paciente tratado con dabigatrán murió a causa de una peritonitis no relacionada con la toma del fármaco. Dos pacientes en tratamiento con rivaroxabán fallecieron a causa de un hematoma subdural que se consideró relacionado con el tratamiento anticoagulante.

DISCUSIÓN

Los ensayos clínicos aleatorizados son la forma más rigurosa de evaluar un fármaco y se diseñan para generar una hipótesis de trabajo. Estos datos de ensayos clínicos deben corroborarse o no con la práctica clínica asistencial. Los registros y los estudios prospectivos observacionales tienen como objetivo producir una imagen de la asistencia clínica habitual, los contextos clínicos y las características de los pacientes en un determinado lugar.

Los registros y los estudios observacionales nos proporcionan un gran número de datos clínicos y de las características basales de los pacientes y son esenciales para complementar los resultados de los ensayos clínicos aleatorizados. Sin embargo, existen limitaciones de los datos observacionales obtenidos de forma prospectiva ya que se pueden generar datos falsos o infranotificados. Además, la comparación de datos de distintos centros puede ser en ocasiones difícil debido a las diferencias de las características basales y los factores socioeconómicos en diferentes regiones.

No obstante estos estudios nos pueden ser útiles para perfeccionar las guías de práctica clínica, la justificación de la estratificación de los pacientes (escalas de riesgo trombótico CHAD-VASc) y los protocolos de tratamiento estandarizados.

Los anticoagulantes orales de acción directa, que se están desarrollando en los últimos años, han demostrado ser más seguros (menor riesgo de complicaciones hemorrágicas y menos interacciones con fármacos) y al menos tan eficaces como los fármacos AVK, en base a los resultados de los estudios pivotaes (RELY, ROCKET-AF, ARISTOTLE) que los han comparado con warfarina.

El estudio RELY que incluyó a 18.113 pacientes con FA que fueron distribuidos aleatoriamente en tres ramas de tratamiento (warfarina en régimen abierto con INR objetivo: 2.0-3.0 y etexilato de dabigatrán en dosis de 110 mg/12h o 150 mg/12h) demostró que, en relación a la variable eficacia ambas dosis de dabigatrán cumplían los criterios de no inferioridad respecto a la warfarina. Los porcentajes anuales de pacientes que sufrieron ictus/embolia fueron el 1,69%

con warfarina, el 1,53% con dabigatrán 110 mg/12 h y el 1,11% con dabigatrán 150 mg/12 h (reducción del riesgo relativo del 34% respecto a la warfarina). Comparado con warfarina (3,36%/año), los sangrados mayores disminuyeron con dabigatrán 110 mg/12 h (2,71%/año; $p = 0,003$), pero fueron similares con dabigatrán 150 mg/12 h (3,11%/año; $p = 0,31$). Debe destacarse que ambas dosis de dabigatrán redujeron significativamente ($p < 0,001$) el ictus hemorrágico.

Los datos obtenidos del estudio ROCKET-AF, que incluyó a 14.265 pacientes con FANV a los que se administró de forma aleatorizada tratamiento con rivaroxabán (20 mg al día) o anticoagulación oral convencional con warfarina. Los pacientes fueron seguidos durante un promedio de 20 meses durante los que hubo 188 eventos trombóticos en el grupo de pacientes tratados con rivaroxabán (1,7% por año) y 241 eventos en el grupo de pacientes tratados con warfarina (2,2% por año, RR de 0,79 para el grupo de rivaroxabán, IC 95% 0,66 a 0,96, $p > 0,001$ para no inferioridad). En cuanto a la variable seguridad, hubo una tasa similar del número de episodios de sangrado clínicamente relevantes (1.475 casos -14,9% por año- en el grupo de rivaroxabán y 1.449 -14,5% por año- en el grupo de warfarina, con una diferencia no significativa), sin embargo hubo una reducción significativa del riesgo de hemorragia intracraneal (0,5% frente a 0,7%, $p = 0,02$) o de muerte debida a sangrado (0,2% frente a 0,5%, $p = 0,003$) en el grupo de pacientes tratados con rivaroxabán.

Por último, el estudio ARISTOTLE comparó apixabán (5 mg/12h o 2,5 mg/12h en pacientes mayores de 80 años, con peso inferior a 60 kg o niveles de creatinina superiores a 1,5 mg/dL) con warfarina (INR objetivo: 2.0-3.0) en 18.201 pacientes con FA. Tras un seguimiento promedio de 1,8 años, la tasa de ictus o embolismo periférico fue de 1,27% por año en el grupo de apixabán frente a 1,60% por año en el grupo de warfarina. Con respecto a la seguridad del tratamiento, apixabán se asoció a una reducción significativa tanto de la tasa de episodios de hemorragia grave (2,13% por año en el grupo de apixabán frente a 3,09% por año en el grupo de warfarina) como el de ictus hemorrágico (0,24% por año versus 0,47% por año en el grupo de warfarina). El resultado más llamativo fue comprobar que el grupo de pacientes tratados con apixabán tuvo una tasa significativamente inferior de mortalidad por cualquier causa

(3,52% por año en el grupo de apixabán frente a 3,94% por año en el grupo de warfarina; RR 0,89, p=0,047).

A pesar de esto, existe la necesidad de confirmar estos resultados en la práctica clínica habitual, revisando eventos tromboticos y hemorrágicos. De ese modo, es posible reducir el sesgo de selección y realizar un seguimiento de cada paciente tal y como se lleva a cabo en la práctica clínica diaria.

Con el fin de realizar un registro y seguimiento adecuado de los pacientes en tratamiento anticoagulante, racionalizando el control biológico en los casos en los que esté indicado, se han desarrollado Unidades de Tratamiento Antitrombótico (UTA), presentes en mayor o menor medida desde la aparición de los AVK. Necesarias también como unidad de referencia, ya que la anticoagulación tiene un abordaje multidisciplinar tanto por parte de Atención Primaria como de Especializada.

Gracias a la creación de estas Unidades y grupos de trabajo ya disponemos de amplios registros y algunos datos de vida real de anticoagulantes orales de acción directa, como los obtenidos del estudio FANTASIA elaborado por la Sociedad Española de Cardiología (SEC), que analiza durante tres años a 1.290 pacientes con fibrilación auricular en tratamiento anticoagulante (AVK y ACODs), incluyendo una encuesta de satisfacción en la que los ACODs han obtenido una puntuación más elevada, gracias a su mayor comodidad y menos efectos secundarios. En los resultados preliminares del estudio también se ha visto que hasta el 54% de los pacientes en tratamiento con AVK no está bien controlado.

Por otro lado, el estudio XANTUS que incluyó a pacientes en tratamiento con rivaroxabán demuestra mejores resultados en cuanto a eficacia y seguridad en comparación con el ensayo pivotal ROCKET-AF. Se registraron hemorragias mayores emergentes al tratamiento en 128 pacientes (2,1 eventos por 100 pacientes/año), 118 (1,9 eventos por 100 pacientes/año) fallecieron, y 43 (0,7 eventos por 100 pacientes/año) sufrieron un ictus.

Tras los datos revisados de los ensayos clínicos principales consideramos revisar nuestros datos en relación a los anteriores.

Con respecto a dabigatrán nuestros resultados muestran una tasa de ACV del 1,72% (sin tener en cuenta la dosis administrada del fármaco), frente al 1,11%/año a una dosis de 150mg/12h y 1,53%/año con 110mg/12h obtenidos en el estudio RELY. En cuanto a los eventos hemorrágicos graves (hemorragia intracraneal y rectorragias) obtenemos unos resultados de 2,58%, mientras que el estudio pivotal obtuvo 3,11%/año con la dosis de 150mg/12h y del 2,71%/año con la de 110mg/12h.

Nuestras tasas de eventos trombóticos con rivaroxabán han sido del 3,16% a lo largo de todo el estudio, hasta mayo de 2016, mientras que los del estudio ROCKET fueron del 1,7%/año. Asimismo, el 13,79% de todos los pacientes en tratamiento con rivaroxabán han sufrido algún episodio de hemorragia clínicamente relevante (leve, moderada o grave), dato muy similar al del estudio pivotal (14,9%). La tasa de hemorragia intracraneal ha sido del 0,9%, frente al 0,5% del ROCKET. Se trata de dos casos de hematoma subdural, que derivaron en la muerte de ambos pacientes, las únicas asociadas directamente al consumo de este fármaco en nuestro registro. Por tanto, la mortalidad en relación directa con la toma de rivaroxabán en nuestro registro ha sido del 0,9%, algo superior a la del estudio pivotal (0,2%).

En nuestros pacientes en tratamiento con apixabán las tasas de ACV han sido de 0,81% a lo largo de los años que lleva activo el registro, mientras que en el estudio ARISTOTLE fue de 1,27%/año. Del mismo modo, la tasa de hemorragia grave anotada ha sido del 0,41%, llamativamente inferior a la del estudio pivotal, que fue del 2,13% anual.

Hemos revisado los datos de vida real (DVR) publicados en la actualidad, comparándolo con los datos de nuestro registro, evaluando las variables de seguridad y de eficacia.

En relación a rivaroxabán los datos de hemorragia grave son similares a los de la serie de Tamayo (2015), la tasa de hemorragia intracraneal es ligeramente superior al del resto de estudios, incluido el pivotal y la de hemorragia gastrointestinal es similar a la del estudio pivotal ROCKET. En cuanto a la variable eficacia (ictus/ES) los datos son ligeramente superiores al resto de series.

	ROCKET	Dresden (2014)	Tamayo (2015)	XANTUS (2015)	"Gota" HCU Lozano Blesa
Diseño	EECC fase III	Registro prospectivo	De revisión retrospectivo	Registro prospectivo	Registro prospectivo
Tasa de hemorragia grave (%/año)	3,6	3,1	2,86	2,1	2,71
Tasa de HIC (%/año)	0,5	NC	NC	0,4	0,9
Tasa de hemorragia GI (%/año)	2,0	NC	NC	0,9	1,81
Tasa ictus/ES	1,7	1,7	NC	0,8	2,26

Asimismo, podemos encontrar resultados de DVR acerca de dabigatrán, como los obtenidos por MEDICARE (aseguradoras USA), que muestran una mejora global de la tasa de hemorragias, a excepción de la intracraneal, y una peor tasa de ACV.

	ACV	Hemorragia grave	Hemorragia intracraneal	Hemorragia gastrointestinal grave
MEDICARE (%/año)	1,13	4,27	0,33	3,42
"Gota" HCU Lozano Blesa	2,59	1,72	0,86	0,86

Con respecto a apixabán tenemos también los resultados de la tasa de hemorragia mayor en DVR obtenidos por MEDICARE (2.402 pacientes con apixabán), los cuales muestran un 2,35% de eventos anuales frente al 1,72% de nuestro estudio. La tasa de eventos isquémicos es similar en nuestros pacientes a los datos publicados en práctica clínica.

Los resultados descritos reproducen en líneas generales los datos publicados en los ensayos clínicos principales, así como en los datos revisados de vida real, e incluso mejoran en algunos aspectos como la tasa de hemorragia mayor, obteniendo resultados algo peores en relación a la tasa de eventos trombóticos. No obstante, debemos de seguir trabajando en esta línea para obtener datos a medio y largo plazo ampliando los datos revisados en cuanto a características basales, CHADs-VASc y HASBLED para intentar homogeneizar las características del registro a los datos publicados y así poder realizar comparaciones lo más ajustadas posibles.

CONCLUSIONES

1. Los datos de vida real reproducen los de los ensayos clínicos e incluso en alguno se obtienen mejores resultados.
2. Los registros son muy importantes para conocer las características basales y clínicas de nuestros pacientes.
3. El paciente anticoagulado con ACODs precisa un seguimiento y no una monitorización.
4. Destacar la relevancia de las UTA como unidades coordinadores del Tratamiento Anticoagulante.
5. El paciente con tratamiento anticoagulante requiere un manejo multidisciplinar.
6. Debemos ajustar el uso de los ACODs a la ficha técnica, a las guías de práctica clínica y al informe de posicionamiento.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2010; 31: 2369-429.
2. Furie KL, Kasner SE, Adams RJ, et al. Guidelines for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke or Transient Ischemic Attack: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2011; 42: 227-76.
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. Mateo J. Nuevos anticoagulantes orales y su papel en la práctica clínica *Rev Esp Cardiol Supl.* 2013; 13: 33-41.
5. Kivisto KT, Niemi M, Fromm MF. Functional interaction of intestinal CYP3A4 and P-glycoprotein. *Fundam Clin Pharmacol.* 2004; 18: 621-6.
6. Escolar G et al. Guía sobre los anticoagulantes orales de acción directa (Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia/Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia). 2015
7. H. Heidbuchel et al. Updated EHRA practical guide for use of the non-VKA oral anticoagulants. 2015; 17: 10
8. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. 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. 23 de diciembre,

2013.tp://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/criterios-anticoagulantes-oraless.pdf)

9. Connolly SJ, Pogue J, Eikelboom J, et al. Benefit of oral anticoagulant over antiplatelet therapy in atrial fibrillation depends on the quality of international normalized ratio control achieved by centers and countries as measured by time in therapeutic range. *Circulation*. 2008; 118: 2029-37.
10. Gallagher AM, Setakis E, Plumb JM, Clemens A, van Staa TP. Risks of stroke and mortality associated with suboptimal anticoagulation in atrial fibrillation patients. *Thromb Haemost*. 2011; 106(5): 968-77.
11. Han SY, Palmeri ST, Broderick SH, Hasselblad V, Rendall D, Stevens S, et al. Quality of anticoagulation with warfarin in patients with nonvalvular atrial fibrillation in the community setting. *J Electrocardiol*. 2013; 46(1): 45-50.
12. Wan Y, Heneghan C, Perera R, Roberts N, Hollowell J, Glasziou P, et al. Anticoagulation control and prediction of adverse events in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2008; 1(2): 84-91.
13. Ansell J, Hollowell J, Pengo V, Martinez-Brotons F, Caro J, Drouet L. Descriptive analysis of the process and quality of oral anticoagulation management in real-life practice in patients with chronic non-valvular atrial fibrillation: the international study of anticoagulation management (ISAM). *J Thromb Thrombolysis*. 2007; 23(2): 83-91.
14. Vivencio Barrios, Carlos Escobarb, Luis Prieto, Genoveva Osorio, José Polo, José María Lobos, Diego Vargas, Nicolás García. *Rev Esp Cardiol*. 2015; 68(9): 769-76.