

Gradu Amaierako Lana / Trabajo Fin de Grado
Medikuntza Gradua / Grado en Medicina

**Estado del arte sobre anticoagulación oral en
fibrilación auricular. Análisis comparativo de los
anticoagulantes orales directos (ACOD) en pacientes
con fibrilación auricular no valvular.**

Egilea /Autor:

Ainhoa Echeveste Varela

Zuzendaria / Director/a:

José María Aguirre Salcedo

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN.....	1
1.1. FISIOPATOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD.....	1
1.2. EPIDEMIOLOGÍA.....	2
1.3. TIPOS DE FA.....	3
1.4. TRATAMIENTO DE LA FA.....	4
1.4.1. Control de la respuesta ventricular.....	4
1.4.2. Tratamiento de la arritmia.....	5
1.4.3. Prevención del riesgo tromboembólico.....	6
2. MATERIAL Y MÉTODOS.....	7
3. ANTICOAGULACIÓN Y FA.....	8
3.1. INDICACIONES DE ANTICOAGULACIÓN.....	9
3.1.1. Riesgo tromboembólico (CHA ₂ DS ₂ VASc).....	9
3.1.2. Riesgo hemorrágico (HASBLED)	12
3.2. TIPOS DE ACO Y MECANISMOS DE ACCIÓN.....	13
3.2.1. Anticoagulación clásica – antagonistas de la vitamina K...13	
3.2.2. Nuevos anticoagulantes orales (NACOs).....	15
4. INDICACIONES DE NACO vs AVK.....	17
4.1. EFECTIVIDAD Y RIESGO HEMORRÁGICO.....	17
4.1.1. Comparativa en prevención de ictus.....	17
4.1.2. Comparativa en sangrados mayores o cerebrales.....	21
4.2. ¿SON TODOS LOS ACOD IGUALES? COMPARACIÓN.....	23
4.3. ANÁLISIS ECONÓMICO.....	26
4.4. RECOMENDACIONES DEL SNS (OSAKIDETZA).....	27
4.5. RECOMENDACIONES DE LA SEC.....	30
5. UTILIZACIÓN DE LOS NACO.....	31
5.1. A NIVEL EUROPEO.....	31
5.2. A NIVEL NACIONAL.....	32
5.3. A NIVEL DE LA CAV.....	33
6. CONCLUSIONES.....	35
7. BIBLIOGRAFÍA.....	37
8. ANEXOS I y II.....	IV

1. INTRODUCCIÓN

1.1 FISIOPATOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD

La fibrilación auricular (FA) se caracteriza por ser una taquiarritmia supraventricular en la que la descoordinación entre aurícula y ventrículo se traduce en un deterioro de la función mecánica cardíaca¹. Esto sucede por medio de dos mecanismos.

El primero sería la generación de múltiples focos de reentrada en la aurícula debido a un remodelado eléctrico que altera las propiedades electrofisiológicas, acorta y desorganiza los periodos refractarios auriculares, lo que favorece el mantenimiento de dicha FA. Este remodelado eléctrico es rápido pero reversible si se retorna al ritmo sinusal. A consecuencia de esto, la aurícula deteriora su contracción y con el tiempo acaba dilatándose, lo que contribuye a modificar aún más las propiedades eléctricas, y mantiene la FA. En este punto los cambios electrofisiológicos son ya irreversibles².

Por otro lado, en los pacientes con cardiopatía anterior la aurícula izquierda está previamente dilatada y fibrosada, lo que favorece y mantiene la FA. En estos casos es más complicado tratar de mantener el ritmo sinusal².

Las alteraciones fisiopatológicas que producen la FA están asociadas a entidades clínicas como las valvulopatías, hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca (IC), obesidad, coronariopatías, envejecimiento, aterosclerosis, cirugía cardíaca previa y predisposición genética³. Aunque es cierto que en la mayoría de casos existe una enfermedad subyacente, en muchos pacientes no es posible demostrar su presencia y son clasificados como “FA aislada”¹.

Entre los síntomas principales de la FA se encuentran palpitaciones, latido irregular, disnea, fatiga, dolor torácico, síncope o astenia. Dichos síntomas son producidos por el aumento de la frecuencia cardíaca, por la alteración del ritmo sinusal y por la pérdida de contracción auricular. A pesar de esto, muchos pacientes permanecen asintomáticos, lo que conlleva un alto riesgo de sufrir complicaciones^{1,2}.

En relación al mecanismo fisiopatológico se puede explicar el origen de la principal complicación derivada de la FA, el tromboembolismo cerebral. La dilatación de la aurícula izquierda y el deterioro en su contracción producen un éstasis sanguíneo en

esta cavidad, con la consecuente formación de trombos, que embolizan al ser liberados a la circulación general.

1.2. EPIDEMIOLOGÍA

Es la arritmia cardiaca más frecuente en la práctica clínica: 1 de cada 4 adultos de mediana edad en Europa y Estados Unidos sufrirá FA a lo largo de su vida⁴. Los resultados del estudio español OFRECE, afirman que la prevalencia ronda el 4,4% en población mayor de 40 años, incrementándose escalonadamente a partir de los 60, y llegando al 18% en mayores de 80 años. Existen alrededor de 1 millón de pacientes con FA entre la población española, de los cuales, más de 90.000 están sin diagnosticar, lo que implica una ausencia de tratamiento que ocasiona una mayor incidencia de las complicaciones derivadas de la enfermedad^{3,5}.

Según las guías de la Sociedad Europea de Cardiología está previsto que en 2030 la población de pacientes con FA en la Unión Europea sea de 14-17 millones, con una incidencia anual de 120000-215000 nuevos diagnósticos. Estos estudios estiman la prevalencia de la FA en un 3% de los adultos mayores de 20 años, con mayor prevalencia en personas mayores o que presenten alguno de los factores de riesgo mencionados. Este aumento de prevalencia se puede atribuir a una mejora en los medios de detección de la FA, junto con el envejecimiento de la población, y el aumento de algunos factores de riesgo como la hipertensión o la obesidad.

Se asocia con una alta tasa de morbilidad y mortalidad. La FA causa aproximadamente un tercio de las hospitalizaciones debidas a alteraciones del ritmo cardiaco. De la propia fisiopatología de la enfermedad se deducen las complicaciones recogidas en la **Tabla 1**, entre las que encontramos: aumento de la IC por disfunción ventricular, aumento de ACV (causa el 20% de eventos embólicos sistémicos), deterioro cognitivo y presencia de lesiones estructurales de sustancia blanca, estados depresivos, reducción en la calidad de vida^{1,3,5}. La FA también se asocia con un aumento del riesgo de mortalidad de 2 veces en mujeres y de 1,5 veces en varones. La muerte por accidente cerebrovascular (ACV) se reduce en gran parte gracias a la anticoagulación, mientras que las derivadas de la IC o la muerte súbita son frecuentes a pesar de recibir tratamiento³.

Tabla 1. Morbimortalidad cardiovascular asociada a fibrilación auricular. Reproducido de la guía de la ESC³.

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% de todos los ACV se deben a FA. Se diagnostica 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	Está disminuida en los pacientes con FA independientemente de otras entidades cardiovasculares
Disfunción del VI e IC	Se halla disfunción del VI en un 20-30% de los pacientes con FA (la FA la causa, la empeora o no produce cambios)
Deterioro cognitivo y vascular	El deterioro cognitivo y la demencia vascular pueden aparecer incluso en pacientes con FA anticoagulados (lesiones en sustancia blanca son frecuentes)

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

1.3. TIPOS DE FA

La FA se clasifica principalmente según su duración en: paroxística, persistente, persistente de larga evolución y permanente. La FA paroxística es aquella que dura menos de 7 días, finalice espontáneamente o con intervención. La FA persistente tiene una duración mayor de 7 días (FA persistente de larga evolución si >1 año) y no revierte de forma espontánea, por lo que requerirá de una cardioversión eléctrica o con fármacos antiarrítmicos (FAA). Por último, está la FA permanente, en la cual la cardioversión ha sido fallida o no está indicada, por lo que el control del ritmo no es un objetivo terapéutico, pero sí se debe tener un control para detectar variaciones o complicaciones^{1,3}.

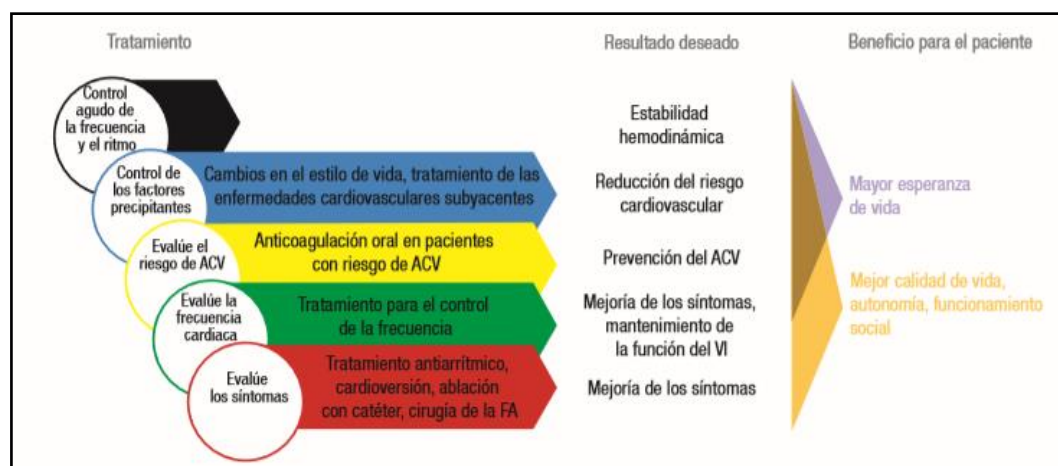
Además de esta clasificación existen otros términos ampliamente utilizados: FA recurrente cuando aparecen dos o más episodios de FA paroxística o persistente intercalados con periodos de ritmo sinusal; FA aislada si el paciente es menor de 60 años y no presenta evidencia de patología cardiopulmonar (clínica o estructural); FA vagal o adrenérgica según el estímulo desencadenante; y FA no valvular (FANV) que se define como aquellos casos de FA en los que no hay enfermedad reumática de la válvula mitral, prótesis valvular cardiaca o reparación valvular¹.

1.4. TRATAMIENTO DE LA FA

El objetivo final del tratamiento es el mantenimiento del ritmo sinusal con una frecuencia cardiaca dentro de los valores normales y con el menor riesgo de complicaciones posible, esto se aborda desde cinco puntos (**Figura 1**):

- Estabilidad hemodinámica
- Control de los factores de riesgo
- Control de la respuesta ventricular
- Tratamiento de la arritmia
- Prevención del riesgo tromboembólico

Figura 1. Pilares del manejo de la FA. Reproducido de la guía de la ESC³.



1.4.1. Control de la respuesta ventricular

Controlando la respuesta ventricular se controla la frecuencia cardiaca (FC) que es una parte integral del tratamiento de la FA para evitar el deterioro de la función ventricular. No se conoce con exactitud las cifras óptimas de FC necesarias en cuanto a mejoría de morbilidad, mortalidad, calidad de vida y síntomas. Existe poca evidencia sobre este asunto, pero estudios recientes consideran razonable el objetivo de alcanzar un FC media menor de 110 latidos por minuto en reposo, siendo este criterio bastante laxo comparado con las guías previas⁶.

Este control de la FC ya sea en una situación aguda o a largo plazo se consigue aumentando el bloqueo del nodo auriculoventricular (NAV) con tratamiento farmacológico, que incluye principalmente bloqueadores beta cardioselectivos (Bisoprolol, Atenolol, Carvedilol, Nebivolol), digoxina y calcioantagonistas no dihidropiridínicos (Diltiazem, Verapamilo), amiodarona o tratamiento combinado^{1,6}.

Es importante, en un primer lugar, descartar un aumento de la frecuencia cardiaca por causas ajenas a la FA como infección, fiebre, anemia, hipoxia o embolia pulmonar porque el tratamiento debería ir dirigido a estos desencadenantes y no a sus consecuencias.

Tanto para el control agudo como a largo plazo de la FC los fármacos de primera elección serían los bloqueadores beta por su eficacia, la ausencia de efectos nocivos y el buen perfil de tolerancia en pacientes de todas las edades. A este grupo le siguen el verapamilo y el diltiazem, los cuales tienen una eficacia similar, pero están contraindicados en pacientes con IC. La digoxina es un digitálico que se ha utilizado por más de 200 años, pero ahora se utiliza como fármaco de segunda línea ya que asocia mayor morbimortalidad. La amiodarona se presenta como último recurso cuando no es posible controlar la FC con ninguno de los fármacos anteriores ni con sus combinaciones, ya que tiene amplios efectos extracardiacos³.

Los pacientes cuyos síntomas no consiguen controlarse con tratamiento farmacológico de la frecuencia cardiaca o del ritmo son candidatos para realizar una ablación del nódulo auriculoventricular y posterior implantación de marcapasos³.

1.4.2. Tratamiento de la arritmia

Uno de los aspectos más discutidos en el manejo de la FA es si optar por el intento de mantener el ritmo sinusal o únicamente controlar la frecuencia cardiaca, ya que diversos estudios no han encontrado diferencias significativas entre ambas estrategias, aunque sí cierta tendencia favorable al control de frecuencia⁷. La decisión del control del ritmo o de la frecuencia debe ser individualizada, pero normalmente, para pacientes mayores de 65 años con buena tolerancia a la arritmia, la estrategia de control de la frecuencia sería la recomendada, mientras que para los menores de 65 sí que puede haber un beneficio con la estrategia de control del ritmo⁸.

Para el mantenimiento del ritmo sinusal se utilizan una serie de fármacos. La amiodarona es la más eficaz en la reducción de recidivas de la FA, pero presenta muchos efectos adversos sistémicos por su toxicidad acumulativa, por lo que se evita en pacientes jóvenes, pero es la única opción para pacientes con IC. Otros fármacos incluyen la disopiramida, dronedarona, flecainida, propafenona y sotalol y se debe estimar el riesgo-beneficio de cada uno de ellos antes de ser pautados⁷.

Para los pacientes con FA paroxística sintomática se ha demostrado que la ablación es superior a la amiodarona en la reducción de recidivas en la FA, de hospitalización e incluso de mortalidad, lo cual convierte a esta técnica en la primera línea del tratamiento para el mantenimiento del ritmo sinusal⁷.

1.4.3. Prevención del riesgo tromboembólico

Independientemente de si se decide aplicar la estrategia de control de la frecuencia cardíaca o la de control del ritmo, se debe poner especial atención en la prevención del riesgo tromboembólico.

En relación con este pilar terapéutico los estudios afirman que la FA es responsable de una quinta parte (20%) del total de los ictus, además de aumentar en cinco veces la probabilidad de sufrir uno¹. El tipo de ictus que aparece es de etiología cardioembólica, que en general, son más graves, con mayor mortalidad y mayor discapacidad residual – el 80% de infartos isquémicos producidos resultan en muerte o incapacidad y la mortalidad al año del evento es del 50%. Es aquí donde toma gran relevancia la anticoagulación, la cual, es uno de los pilares fundamentales en el tratamiento de la FA, concretamente en la prevención del ACV^{9,10}.

El objetivo de este trabajo se centra en realizar una puesta al día de las principales opciones terapéuticas en el campo de la anticoagulación en pacientes con fibrilación auricular y llevar a cabo un análisis y comparación de estas en general y de los nuevos anticoagulantes orales en particular.

2. MATERIAL Y MÉTODOS

Este análisis y puesta al día sobre la utilización de los anticoagulantes orales de acción directa en el tratamiento de la fibrilación auricular no valvular se ha realizado reuniendo información de varias fuentes.

En primer lugar, mi tutor el Doctor Aguirre, Jefe de Cardiología en el Hospital Universitario de Basurto, me proporcionó los protocolos y guías actualizados sobre FA y anticoagulación del propio hospital, del Sistema Nacional de Salud, de la Sociedad Española de Cardiología y de la European Heart Rhythm Association, que sirvieron para formarme una idea global sobre la patología y las novedades en su tratamiento. Partiendo de aquí he revisado otra bibliografía para completar mi investigación.

El proceso de búsqueda se ha llevado a cabo durante el período comprendido entre septiembre de 2017 y enero de 2018. Debido a que se han abordado aspectos diversos sobre anticoagulación en FA, ha habido varias estrategias de búsqueda.

Una de las principales fuentes de búsqueda ha sido PubMed donde introduciendo dos términos por separado: “new oral anticoagulants and atrial fibrillation” y “comparison between new oral anticoagulants” aparecían miles de artículos a los que se aplicó los siguientes filtros: “review”, “clinical trial”, “meta-analysis”, “humans”, “5 years”, “English” y “Spanish”, acotando las diversas búsquedas a 422 y 60 artículos respectivamente. Posteriormente, fui revisando y seleccionando los artículos mediante unos criterios de inclusión que fueron: estudios en fase III o IV, pacientes con fibrilación auricular no valvular y abordaje desde una perspectiva de prevención del ACV en relación con los nuevos anticoagulantes orales.

Para revisar el aspecto socioeconómico del trabajo también utilicé PubMed, en este caso la búsqueda fue mucho más acotada, ya que no había demasiada información al respecto. Introduje en el buscador “cost effectiveness of new oral anticoagulants and atrial fibrillation” y apliqué el filtro temporal desde el 1 de enero de 2016 hasta 1 de enero de 2018; aparecían 10 artículos, de los cuáles solamente elegí dos: uno porque era el único que incluía edoxabán, y otro porque era un estudio español que me servía para analizar la situación a nivel nacional.

Además, los propios artículos que analicé en un principio me derivaron a otros muy interesantes gracias a sus referencias bibliográficas.

Un aspecto tenido en consideración ha sido el factor de impacto de las revistas en las que aparecían los artículos que más información proporcionaban al trabajo, para así, obtener unos resultados significativos a gran escala. Para esto se ha utilizado la herramienta Journal Citation Reports (JCR) que es el indicador de calidad más conocido y valorado por los organismos de evaluación de la actividad investigadora.

Otra fuente importante de información han sido las diversas páginas web de Asociaciones de Cardiología, Hemostasia y Arritmia tanto españolas como internacionales, donde se encontraban protocolos y comentarios en referencia a artículos novedosos.

Por último, una vez estructurado el trabajo utilicé la herramienta Uptodate donde encontré dos revisiones actualizadas sobre anticoagulación en FA y otra sobre los nuevos anticoagulantes orales con las que pude realizar algunas modificaciones y cerciorarme de que los resultados obtenidos eran consistentes con las últimas publicaciones.

3. ANTICOAGULACIÓN Y FA

Los anticoagulantes son un grupo de fármacos ampliamente extendidos entre la población, y su uso se está incrementando, acorde al aumento en la esperanza de vida y enfermedades asociadas, tales como trombosis venosas profundas, fibrilación auricular (FA), cardiopatías isquémicas, miocardiopatías dilatadas, etc. De entre todas, la FA es la indicación más frecuente de anticoagulación oral crónica^{9,11}.

Durante años se sospechó la asociación entre FA y embolias hasta que finalmente en el año 1991 Wolff et al¹², dentro del estudio de Framingham, demostraron de forma inequívoca el poderoso efecto predictor independiente de la FA sobre las embolias sistémicas. A partir de esta fecha se valoraron los antiagregantes y los anticoagulantes antagonistas de la vitamina K (AVK) como tratamiento de la FA. Un estudio reciente ha confirmado la falta de beneficio del ácido acetil salicílico (AAS)

en la prevención de eventos tromboembólicos, mientras que, numerosos estudios avalan el uso de AVK debido a la marcada reducción del riesgo embólico (65%)⁷.

3.1. INDICACIONES DE ANTICOAGULACIÓN

A partir del diagnóstico inicial de FA e independientemente del modo de presentación o de los síntomas del paciente, se debe evaluar la necesidad de iniciar un tratamiento anticoagulante. Esta evaluación se realiza en base a una serie de factores que han demostrado determinar el riesgo de padecer un evento tromboembólico^{1,13,14}.

Absolutamente todas las guías de práctica clínica^{3,13,14} aconsejan de forma unánime la anticoagulación oral (ACO) en pacientes con alto riesgo de embolia de origen cardíaco, en ausencia de contraindicaciones. Por este motivo, se han venido desarrollando criterios para clasificar a los pacientes en grupos de riesgo^{1,3}.

La indicación de ACO es obligada en pacientes cardiopatas con riesgo elevado como la estenosis mitral reumática o los portadores de prótesis valvulares. En pacientes con FANV se recomienda la utilización del índice CHA₂DS₂-VASc para la estratificación del riesgo tromboembólico^{1,3}.

3.1.1. Riesgo tromboembólico (CHA₂DS₂-VASc)

En la FANV el sistema de evaluación del riesgo tromboembólico de mayor experiencia de uso y avalado por la literatura científica era el CHADS₂^{15,16}, pero muchos pacientes clasificados de “bajo riesgo o intermedio” (puntuación 0 o 1) tenían tasas de ictus superiores al 1,5% por año¹.

Las nuevas guías sobre FA de la Sociedades Europea y Americana de Cardiología recomiendan la valoración del riesgo tromboembólico con la escala CHA₂DS₂-VASc (**Tabla 2**), que contempla criterios adicionales para discriminar mejor el riesgo embólico de los pacientes con CHADS₂ < 2^{3,15}.

La clasificación se basa en factores de riesgo mayores (insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión, edad ≥ 75, diabetes mellitus, ictus/accidente isquémico transitorio/tromboembolia previos) y la novedad, factores de riesgo no mayores, pero

clínicamente relevantes (infarto previo/enfermedad arterial periférica/placa aórtica, edad 65-70, sexo femenino). 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 con edad ≥ 75 años. 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^{15,16}. Comparado con el sistema CHADS₂ mejora la discriminación del riesgo en los casos de puntuación baja o intermedia, la capacidad predictiva de ictus y afina las indicaciones de anticoagulación^{17,18,19,20}.

Tabla 2. CHA₂DS₂-VASc. Riesgo: bajo = 0, intermedio = 1-2, alto ≥ 3 .

FA no valvular	Puntos
C insuficiencia cardiaca congestiva	1
H hipertensión	1
A edad ≥ 75 años*	2
D diabetes	1
S ictus/AIT/TE	2
V enfermedad vascular**	1
A edad 65-70*	1
Sc sexo femenino	1
Valor máximo	9

* Las variables A de edad son mutuamente excluyentes. ** Infarto previo, enfermedad arterial periférica o placa aórtica.

Existe unanimidad en las guías internacionales en anticoagular a todos los pacientes con puntuación CHA₂DS₂-VASc ≥ 2 . Se considera una situación especial si un paciente suma un CHA₂DS₂-VASc de 2 cuando los únicos factores de riesgo presentes son la combinación de sexo femenino y enfermedad vascular^{13,15}, porque la evidencia no es tan consistente con estos dos factores como con el resto, así que en estos casos se deberá valorar cuidadosamente el beneficio-riesgo de la anticoagulación. La recomendación se extiende a los pacientes con CHA₂DS₂-VASc 1 en la mayoría de las guías, pero hay discrepancias ya que el nivel de riesgo de embolias es relativamente bajo y con un riesgo de hemorragias ligeramente superior con cualquier anticoagulante escogido⁷. Es importante resaltar que la puntuación CHA₂DS₂-VASc 1 no es equipotencial en el riesgo embólico; es mayor si se consigue por ser mayor de 65 años que si se consigue por diabetes o hipertensión.

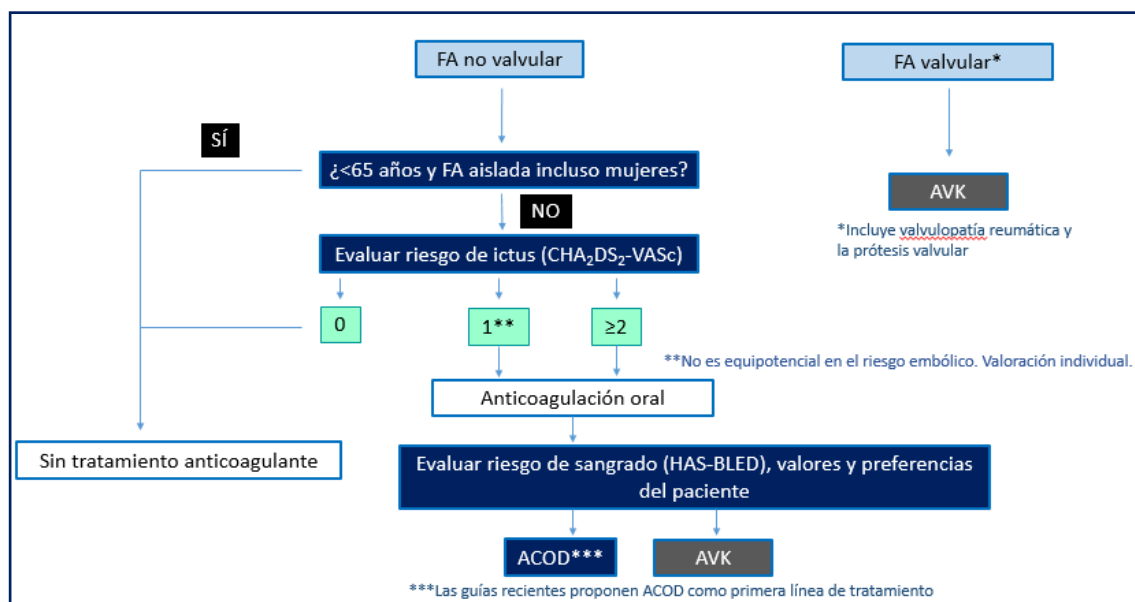
Debe puntualizarse que el sexo femenino no sería por sí solo indicación de tratamiento. En el CHA₂DS₂-VASc 0, las evidencias recientes recomiendan no tratar^{1,3,13}.

Un estudio recientemente publicado por el Colegio Americano de Cardiología²¹ ha demostrado que la puntuación del score CHA₂DS₂-VASc no es estable, y que la mayoría de pacientes con FA desarrollaron ≥ 1 factores de riesgo de ictus antes de la ocurrencia del evento. Además, propone el “Delta CHA₂DS₂-VASc score” que refleja la diferencia entre la puntuación basal y durante el seguimiento y que se demostró como un potente predictor de ictus isquémico, lo que refleja cómo el riesgo isquémico en FA es un proceso dinámico debido al envejecimiento y las comorbilidades incidentes. Los principales hallazgos del estudio fueron:

- Aproximadamente la mitad de los pacientes con FA durante el seguimiento presentan comorbilidades incidentes.
- En torno al 90% de pacientes con FA que presentan un ictus tienen un cambio en el score CHA₂DS₂-VASc ≥ 1 .
- El riesgo de ictus es más elevado en aquellos con cambios más rápidos en la puntuación CHA₂DS₂-VASc.

En base a los resultados de este estudio, el mensaje a recordar sería que la puntuación basal de CHA₂DS₂-VASc no es buen predictor del riesgo de ictus a largo plazo ya que es un proceso dinámico. Por esto, es preciso hacer una reevaluación periódica de la puntuación de CHA₂DS₂-VASc en los pacientes a los que no se prescribe tratamiento anticoagulante por un riesgo basal estimado como bajo.

Figura 2. Recomendaciones para la elección de anticoagulante oral en pacientes con fibrilación auricular según las escalas de riesgo.



3.1.2. Riesgo hemorrágico (HASBLED)

Así mismo, se debe valorar el riesgo de hemorragia en todos los pacientes candidatos a la anticoagulación oral. Las guías de práctica clínica de la Sociedad Europea de Cardiología proponen la utilización de la escala HAS-BLED (Tabla 3)¹⁸. Esta escala identifica condiciones que facilitan el sangrado como la hipertensión, alteración renal/hepática, ACV, historia o predisposición de sangrado, INR lábil, edad > 65, fármacos/alcohol simultáneamente¹⁵.

Tabla 3. HAS-BLED. Riesgo: bajo = 0, intermedio = 1-2, alto ≥ 3.

Riesgo de sangrado. Variable clínica	Puntos
H hipertensión TAS > 160	1
A análisis alterados*	2
S ictus previo	1
B antecedentes de sangrado	1
L INR lábil	1
E edad > 65	1
D fármacos antiplaquetarios, AINE, alcohol	2
Valor máximo	9

* Función renal o hepática alterada (creatinina ≥ 200 μmol/l, colemia 2 veces su valor normal, GOT, GPT o fosfatasa alcalina el triple de su valor).

El uso de esta escala es meramente orientativo, ya que tiene varias limitaciones. Por un lado, es difícil diferenciar el riesgo embólico del hemorrágico ya que comparten factores de riesgo. Además, de la evaluación del riesgo hemorrágico con esta escala no se derivan recomendaciones terapéuticas más allá de realizar un seguimiento estrecho en pacientes con alto riesgo hemorrágico (HAS-BLED ≥ 3) tratando de corregir dentro de lo posible los factores¹⁵.

En todos los casos en los que se considere ACO, es necesario evaluar las ventajas e inconvenientes del tratamiento, estimar el riesgo de complicaciones hemorrágicas, ser capaces de mantener una anticoagulación crónica segura y tener en cuenta las preferencias del paciente.

3.2. TIPOS DE ACO Y MECANISMOS DE ACCIÓN

3.2.1. Anticoagulación clásica – antagonistas de la vitamina K (AVK)

La anticoagulación con fármacos antagonistas de la vitamina K ha sido, desde su introducción en la década de 1950 hasta el año 2009, el gold standard para la prevención de eventos tromboembólicos asociados a la FA. La warfarina y el acenocumarol eran el único tipo de anticoagulantes orales disponibles¹⁷.

Tanto la warfarina (Aldocumar®) como el acenocumarol (Sintrom®) impiden la formación hepática de factores activos para la coagulación II, VII, IX y X y las proteínas C y S, por inhibición de la gamma-carboxilación de las proteínas precursoras mediada por vitamina K^{22,23}. El efecto anticoagulante comienza a los 3-5 días desde su administración.

La actividad anticoagulante de ambos se mide habitualmente utilizando el Tiempo de Protrombina (TP) y su cociente estandarizado conocido como Cociente Normalizado Internacional (INR) cuyo valor deseable se encuentra entre 2 y 3. El INR refleja el número de veces que el TP está elevado con respecto al valor normal. Un aumento del TP y del INR refleja la reducción de los factores de coagulación dependientes de la vitamina K²². Es esencial la determinación periódica del INR para controlar que el paciente esté correctamente anticoagulado, ya que un porcentaje bajo de tiempo en rango terapéutico (TTR < 70% para un INR 2-3) se asocia con mayor morbimortalidad^{24,25,26,27}.

Warfarina

La warfarina administrada por vía oral se absorbe rápida y completamente y se alcanzan las concentraciones plasmáticas máximas en 1-9 horas. El 97% del fármaco circula unido a albúmina y sólo es activa la fracción libre. Los distintos isómeros de warfarina se metabolizan de manera diferente, isómeros R (ceto-reducción a alcoholes) y S (hidroxilación), siendo sus semividas de aproximadamente 48 y 31 horas respectivamente. La eliminación es casi exclusivamente por metabolismo hepático a través del sistema citocromo P450, y los metabolitos tienen una débil actividad anticoagulante^{22,23}.

Está contraindicada en el embarazo, hipertensión grave, patologías con alto riesgo hemorrágico, intervenciones quirúrgicas recientes o previstas, hemorragias activas, o hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Uno de los problemas principales que presenta es el gran número de interacciones farmacológicas y nutricionales (**Anexo I**). En estos casos se debe ajustar la dosis de warfarina, pero es difícil controlar todas las sustancias que interaccionan con ella y por este motivo el propio paciente debe ser consciente de su tratamiento y avisar a su médico cada vez que se le vaya a pautar un nuevo fármaco, así como controlar su alimentación evitando los alimentos ricos en vitamina K.

Acenocumarol

El acenocumarol se absorbe rápidamente por vía oral con una biodisponibilidad sistémica del 60%. La concentración plasmática máxima se alcanza al cabo de 1-3 horas después de una dosis única de 10 mg, aunque debido a las 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 en plasma es de 8-11 horas²².

Este fármaco se metaboliza intensivamente mediante el citocromo CYP2C9, la variabilidad genética de CYP2C9 justifica el 14% de la variabilidad interindividual observada en la respuesta farmacodinámica de acenocumarol. La eliminación se realiza en un 60% de forma renal y un 30% a través de las heces^{22,23}.

Está totalmente contraindicado en embarazo, hipersensibilidad al fármaco o a alguno

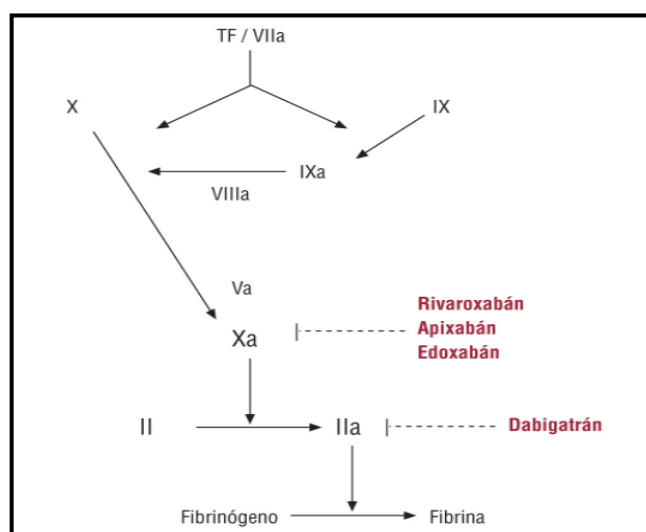
de sus excipientes, intervenciones quirúrgicas recientes o previstas, sangrado activo, insuficiencia hepática o renal grave, hipertensión grave, coagulopatías o aumento de la actividad fibrinolítica. Posee interacciones similares a las de la warfarina (**Anexo I**)²³.

Debido a los problemas y desventajas de este grupo de fármacos en cuanto a eficacia, seguridad y calidad de vida, se ha trabajado mucho para desarrollar nuevos anticoagulantes orales cuya diana terapéutica fuera un único factor de la coagulación.

3.2.2. Nuevos anticoagulantes orales (NACOs)

Varios nuevos anticoagulantes orales, también llamados anticoagulantes orales directos (ACOD) se han desarrollado e introducido como alternativa, y ofrecen unas mejoras potenciales sobre los AVK, tales como, rápido inicio y cese de acción, ausencia de interacciones con la ingesta de vitamina K, disminución de las interacciones con otros fármacos. Su principal valor terapéutico se centra en un margen terapéutico amplio que permite una anticoagulación uniforme, predecible y fiable desde la primera dosis y hace innecesarios los controles sistemáticos que requieren los AVK. Además, los efectos predecibles permiten administrar unas dosis fijas sin la necesidad de monitorización rutinaria del INR, por tanto, simplificando el tratamiento^{9,28}.

Figura 3. Dianas terapéuticas de los nuevos anticoagulantes orales. Reproducción de Mateo J²⁹.



El primer NACO en aparecer en octubre de 2010 fue Dabigatrán (Pradaxa®), un potente inhibidor competitivo de la trombina, de acción rápida³⁰. Se administra de forma oral como un profármaco, dabigatrán etexilato, que unas esterasas transforman en la molécula activa. Fue aprobado por la FDA (Food and Drug Administration) y la Agencia Europea del Medicamento como tratamiento para la FA en un régimen diario de dos dosis de 150 mg. La biodisponibilidad es del 6-7%, la concentración máxima en plasma se alcanza a las 2-3 horas desde su administración y la vida media es de 14-17 horas. Su metabolismo es vía P-glicoproteína y su eliminación se realiza fundamentalmente mediante excreción renal (80%). Tiene interacciones con los fármacos inductores o inhibidores de la P-glicoproteína^{17,22,23}.

El siguiente fue Rivaroxabán (Xarelto®) en noviembre de 2011, un inhibidor del factor de la coagulación Xa prácticamente insoluble en agua por lo que se transporta unido a proteínas, albúmina en su mayoría. La biodisponibilidad es alta (80-100%) y no se ve afectada por interacciones alimentarias. La dosis recibida es de 20 mg una vez al día, que alcanza su pico máximo a las 2.5-4 horas, con una vida media de 9-13 horas^{17,22,23}.

Apixaban (Eliquis®) surge en diciembre de 2012 como el segundo inhibidor del factor Xa de la coagulación, con buena biodisponibilidad oral (50%), una concentración máxima a las 3-4 horas y una vida media de aproximadamente 12 horas. Se administra en dos dosis de 5 mg al día^{17,22,23}.

El fármaco más reciente de este grupo se presentó en enero de 2015 como Edoxabán (Lixiana®), es otro inhibidor reversible del factor Xa de la coagulación con un 62% de biodisponibilidad oral^{31,32}. Con una dosis diaria de 60 mg logra concentraciones máximas tras 1-2 horas, y la vida media en plasma es de 9-10 horas^{17,22,23}.

Los tres inhibidores del factor Xa de la coagulación tienen vías metabólicas similares, en las que participan el citocromo P450 y la P-glicoproteína. La eliminación entre uno y otro varía, pero se estima que el porcentaje de excreción renal es del 33%, 27% y 50% para rivaroxabán, apixabán y edoxabán respectivamente^{17,31}.

Tabla 4. Comparativa entre características farmacocinéticas, farmacodinámicas y clínica de los ACOD.

	DABIGATRÁN	RIVAROXABÁN	APIXABÁN	EDOXABÁN
Nombre comercial	Pradaxa	Xarelto	Eliquis	Lixiana
Mecanismo de acción	Inhibidor oral directo de la trombina	Inhibidor oral directo del factor Xa	Inhibidor oral directo del factor Xa	Inhibidor oral directo del factor Xa
Biodisponibilidad (%)	6	66 en ayunas, 80-100 con comida	50	62
Tiempo hasta nivel pico (h)	3	2-4	3	1-2
Vida media (h)	12-17	5-13	9-14	10-14
Excreción	80% renal	66% hepática, 33% renal	27% renal	50% renal
Dosis	150mg/12h, 110mg/12h	20mg/24h	5mg/12 h	60mg/24h, 30mg/24h
Reducción de la dosis para pacientes seleccionados	Verapamilo, amiodarona, quinidina; edad>80; 75-79 si HASBLED >0= 3; AclCr 30-50 ml/min; peso<60 kg	Quinidina; 15 mg/24 h si el AclCr es 30-49 ml/min	Diltiazem; 2,5 mg/12h si 2 de los siguientes: edad ≥ 80; peso <60 kg; creatinina sérica ≥1,5 mg/dl	Verapamilo, quinidina, dronedarona, 60 mg →30 mg/24h y 30 mg → 15 mg/24h en caso de: AclCr30-50 ml/min o peso <60 kg
No administrar si	Dronedarona, ciclosporina, tacrolimus, inhibidores de la proteasa HIV, azoles, AclCr<30 ml/min, rifampicina, carbamazepina, DFH, fenobarbital	Dronedarona, azoles, inhibidores de la proteasa HIV, AclCr<30 ml/min	Azoles, inhibidores de la proteasa HIV, AclCr<30 ml/min, rifampicina, carbamazepina, DFH, fenobarbital	Azoles, inhibidores de la proteasa HIV, AclCr<30 ml/min, rifampicina, carbamazepina, DFH, fenobarbital

AclCr: aclaramiento de creatinina; DFH: difenilhidantoína; HIV: hipertrofia ventricular izquierda. En general no se recomienda utilizar los NACOs con aclaramientos de creatinina <30 ml/min y se debe reducir su dosis a la mitad si el aclaramiento está entre 30-50 ml/min.

4. INDICACIONES DE NACO vs AVK:

4.1. EFECTIVIDAD Y RIESGO HEMORRÁGICO (ENSAYOS CLÍNICOS)

4.1.1. Comparativa en prevención de ictus

Varios trabajos aleatorizados y controlados, SPAF-I, SPAF-II, SPINA y AFASAK, mostraron que para la prevención del ACV en los pacientes con FA la warfarina fue significativamente mejor que el placebo y los agentes antiplaquetarios (aspirina).

Metaanálisis posteriores confirmaron que la warfarina redujo el ACV en los pacientes sin tratamiento previo con riesgo intermedio, de 4,3% al 1,1%, y del 12% al 4% en los pacientes de alto riesgo, siendo el tratamiento estándar para la prevención de ictus en pacientes con FA^{33,35}.

Sin embargo, el tratamiento con un AVK tiene una serie de limitaciones inherentes que se traducen en una escasa adherencia al tratamiento²⁸. En el **Anexo 1** están descritas las numerosas interacciones farmacológicas y alimentarias, además de características clínicas e incluso genéticas que condicionan un estrecho rango terapéutico que requiere de constante monitorización y reajustes de la dosis^{15,34}. Se ha observado que los pacientes con mal control de la anticoagulación, TRT <70% tienen mayor probabilidad de complicaciones, tanto embólicas como hemorrágicas, y se estima que el 40% de los pacientes en tratamiento con AVK tienen un inadecuado control de la anticoagulación^{24,25,26,27,36,37}.

La evidencia clínica de la seguridad y eficacia de los ACOD deriva de los estudios en fase III RE-LY³⁸, ROCKET AF³⁹, ARISTOTLE⁴⁰ y ENGAGE AF-TIMI48⁴¹ (**Tabla 5**) que corresponden al dabigatrán etexilato, rivaroxabán, apixabán y edoxabán respectivamente. El objetivo principal de estos estudios fue determinar si los ACOD eran no inferiores a la warfarina en la reducción de ictus y embolia sistémica. Todos ellos son estudios multicéntricos, multinacionales, aleatorios, con doble enmascaramiento (excepto RE-LY, sin enmascaramiento) y de grandes dimensiones.

Tabla 5. Comparativa entre los diseños de los ensayos clínicos de los ACOD^{38,39,40,41}.

	DABIGATRÁN (RE-LY)	RIVAROXABÁN (ROCKET-AF)	APIXABÁN (ARISTOTLE)	EDOxabÁN (ENGAGE AF- TIMI48)
Nombre comercial	Pradaxa	Xarelto	Eliquis	Lixiana
Mecanismo de acción	Inhibidor oral directo de la trombina	Inhibidor oral directo del factor Xa	Inhibidor oral directo del factor Xa	Inhibidor oral directo del factor Xa
Dosis	150mg/12h, 110mg/12h	20mg/24h	5mg/12 h	60mg/24h, 30mg/24h
Diseño del estudio	Distribución aleatoria, sin enmascaramiento	Distribución aleatoria, enmascaramiento doble	Distribución aleatoria, enmascaramiento doble	Distribución aleatoria, enmascaramiento doble
Número de pacientes	18113	14264	18201	21105

Seguimiento (años)	2	1,9	1,8	2,8
Grupos aleatorizados	Warfarina con ajuste de dosis frente a dosis de dabigatrán enmascaradas (150mg/12h, 110mg/12h)	Warfarina con ajuste de dosis frente a rivaroxabán 20mg/24h	Warfarina con ajuste de dosis frente a apixabán 5mg/12h	Warfarina con ajuste de dosis frente a edoxabán (60mg/24h, 30mg/24h)
Edad (años)	71,5± 8,7	73 (65-78)	70 (63-76)	72 (64-78)
Sexo masculino, %	63,3	60,3	64,5	61,9
Escala CHADS ₂ , media	2,1	3,5	2,1	2,8

En el **Anexo II** se presentan las tablas con los resultados clave de eficacia y seguridad de cada estudio.

El estudio RE-LY demostró que el dabigatrán etexilato, a una dosis de 110 mg/12h, presenta un riesgo relativo (RR) de 0,89 frente a warfarina, por lo que no es inferior a esta en la prevención del ictus y de la ES en sujetos con FANV. La dosis de 150 mg/12h, con un RR de 0,65 reduce significativamente el riesgo de ictus isquémico y hemorrágico frente a warfarina. Este beneficio clínico de dabigatrán se preserva a lo largo de todos los subgrupos individuales (insuficiencia renal, edad y fármacos concomitantes)^{42,43}.

En el análisis por intención de tratar del ensayo ROCKET-AF, el porcentaje de ictus o ES por año fue de 2,1% en el grupo de rivaroxabán y de 2,4% en el grupo de warfarina con un RR del 0,88 (IC 95%), por lo que se concluye que rivaroxabán no fue inferior a la warfarina para la prevención de ACV o ES. Posteriormente se realizó un estudio prospectivo de cohortes (XANTUS) en el que los índices de ictus y sangrado mayor fueron menores de lo previsto en la práctica clínica⁴⁴.

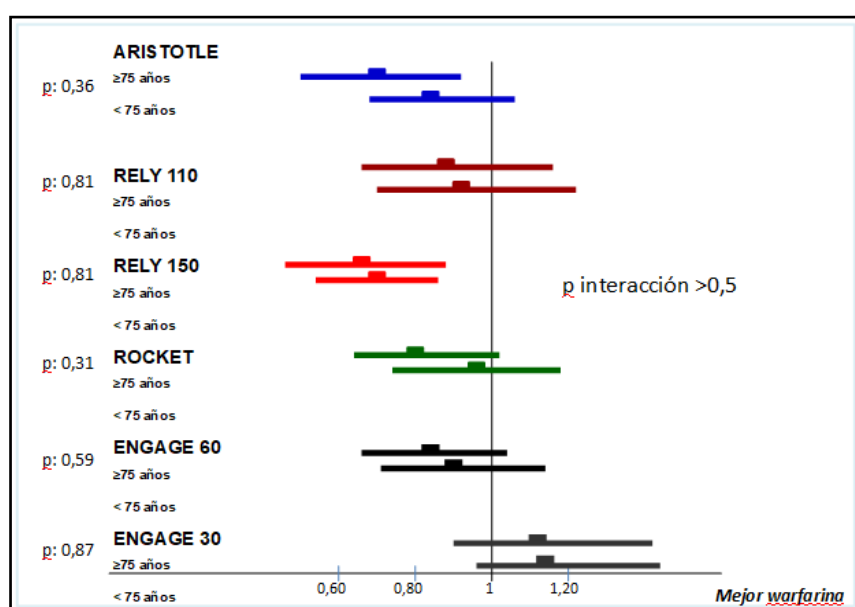
En ARISTOTLE, el 1,3% de los pacientes que tomaron apixabán sufrieron un ACV o ES por año de seguimiento, en comparación con el 1,6% de los que tomaron warfarina, esto hace un RR de 0,79 (IC 95%), consiguiendo apixabán una superioridad estadísticamente significativa en prevención de ictus hemorrágicos o isquémicos o de ES respecto a warfarina. El resultado más llamativo fue comprobar que el grupo de apixabán tuvo una tasa significativamente inferior de mortalidad de

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, $p=0,047$).

Por último, el estudio ENGAGE AF-TIMI48 analiza dos grupos de dosis de edoxabán (60 mg/24 h o 30 mg/24 h) en comparación con warfarina en la prevención del ictus y de la ES. En este estudio se redujo la dosis a la mitad a los sujetos de los dos grupos de tratamiento con edoxabán si presentaban alguno de los factores especificados en la **Tabla 4**⁴⁵. En el análisis por intención de tratar modificado (mITT) el porcentaje anual de ACV fue de 1,18% para edoxabán 60 mg, de 1,50% para warfarina y de 1,61%/año para edoxabán 30 mg; por tanto, la dosis de 60 mg de edoxabán no fue inferior a la warfarina en la prevención de la variable principal, mientras que edoxabán 30 mg sí demostró inferioridad. Además, en el análisis por subgrupos a los que se redujo la dosis a 30 mg/24 h los resultados fueron coherentes con los resultados de eficacia principales en la población global. En el análisis según la categoría de aclaramiento de creatinina se observa una disminución de la tasa de acontecimientos con el aumento del aclaramiento de creatinina tanto en el grupo de edoxabán como en el de warfarina.

Para pacientes aleatorizados con warfarina, el porcentaje medio del TTR (INR 2-3) fue $\geq 65\%$ en todos los estudios, lo que indica que los pacientes del grupo de warfarina recibieron un tratamiento óptimo que se comportó como un comparador activo eficaz para los ACOD. Se comprueba que mejorando la monitorización del INR, los beneficios observados con cada uno de los ACOD en comparación con warfarina disminuyeron.

Figura 4. Ictus o embolias sistémicas de los ACOD vs warfarina según edad y dosis.



4.1.2. Comparativa en sangrados mayores o cerebrales

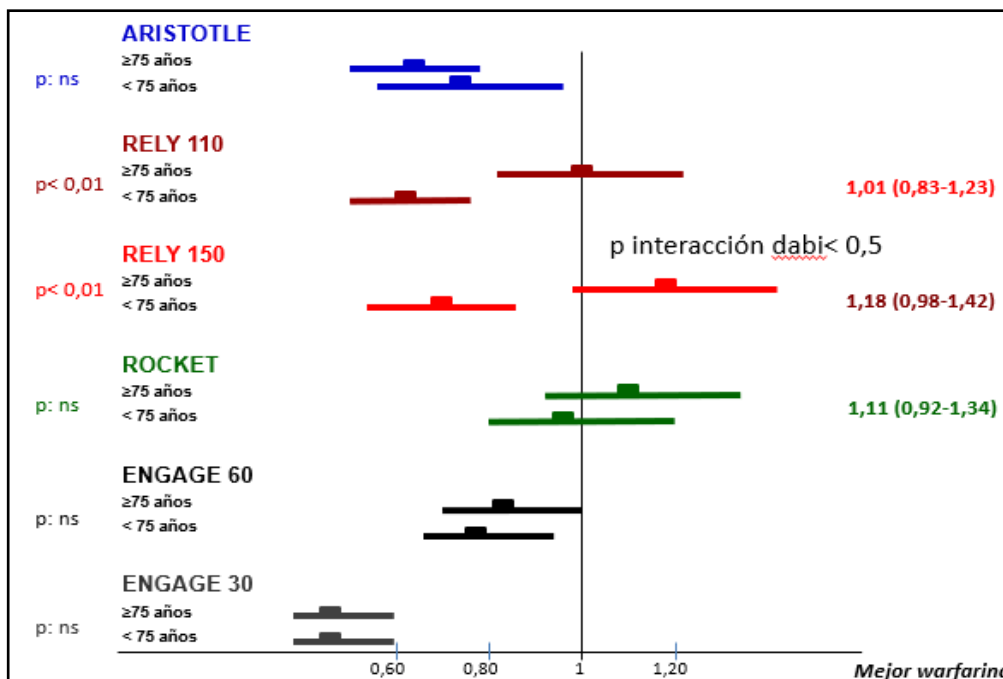
Dabigatrán etexilato 110 mg/12 h presentó un riesgo reducido de HIC, sangrado total y sangrado mayor respecto a la warfarina. Por otro lado, los índices de sangrados mayores con dosis de 150 mg/12 h fueron comparables a los de warfarina, pero el riesgo de sangrado GI fue significativamente más alto que con warfarina (RR 1,48 con $p = 0,0005$), sobre todo en ≥ 75 años. Para el sangrado mayor hubo una interacción del efecto del tratamiento y la edad, el RR con dabigatrán en comparación con warfarina fue superior en pacientes ≥ 75 años. Además, el uso concomitante de AAS o clopidogrel dobla aproximadamente los índices de episodios de sangrado mayor con ambos, dabigatrán etexilato y warfarina. No hubo ninguna interacción significativa de los efectos del tratamiento con los subgrupos de función renal e índice CHADS₂. Estos datos se confirmaron con el estudio de extensión RELY-ABLE⁴⁶, donde las tasas de hemorragia mayor y otros episodios hemorrágicos en ambas dosis fueron consistentes con los observados previamente.

En ROCKET-AF la hemorragia importante y no importante clínicamente relevante ocurrió en un 14,9%/año de los pacientes en el grupo de rivaroxabán y en un 14,5%/año en el grupo de warfarina, con RR 1,03 (IC 95%) con reducciones significativas en la hemorragia intracraneal (0,5% vs 0,7%, $p=0,02$) y hemorragia fatal (0,2% vs 0,5%, $p=0,003$) en el grupo de rivaroxabán. No hubo diferencias significativas entre los grupos en el riesgo de hemorragia mayor, aunque la HIC y la hemorragia fatal ocurrieron con menor frecuencia en el grupo de rivaroxabán.

En el estudio ARISTOTLE la incidencia de sangrado gastrointestinal mayor (incluyendo sangrado gastrointestinal superior, inferior y rectal) fue 0,76%/año con apixabán y 0,86%/año con warfarina. Los resultados de sangrado mayor para los grupos preespecificados (CHADS₂, edad, peso corporal, sexo, estado de la función renal, ictus o AIT previos, y diabetes) fueron consistentes con los resultados para la población global estudiada en el ensayo. También se consiguió una superioridad estadísticamente significativa en las variables secundarias principales (sangrado mayor y muerte por cualquier causa), tanto de sangrado mayor como de muerte por cualquier causa.

En ENGAGE AF-TIMI 48 la variable principal de seguridad también fue el sangrado mayor. Hubo una reducción significativa del riesgo de sangrado mayor a favor de los grupos de tratamiento con 60 mg de edoxabán y con 30 mg de edoxabán en comparación con el grupo de warfarina (2,75%/año, 1,61%/año y 3,43%/año respectivamente; HR 0,80 para edoxabán 60 mg), de hemorragia intracraneal (0,39%/año, 0,26% y 0,85%/año; HR 0,47 para edoxabán 60 mg) y de otros tipos de sangrado. La reducción de los sangrados mortales fue también significativa en ambos grupos de edoxabán, a expensas de la disminución de las HIC (HR 0,58 para edoxabán 60 mg; $p = 0,0312$). El análisis por subgrupos a quienes se redujo la dosis a 30 mg frente a warfarina obtuvo una HR de 0,63 (IC 95%) en sangrado mayor. En comparación con warfarina (0,82%), el grupo de dosis baja de edoxabán tuvo una tasa significativamente menor de hemorragia digestiva (1,23%; $p < 0,001$), mientras que se observó una tasa significativamente más alta en el grupo de dosis alta de edoxabán (1,51%; $p = 0,03$) Por último, los resultados de mortalidad por todas las causas fueron de 3,99%/año para el grupo de 60 mg de edoxabán en comparación con 4,35%/año con warfarina (HR 0,91)⁴⁵.

Figura 5. Hemorragias mayores con NACO vs warfarina, según edad y dosis.



De este análisis de los ensayos clínicos de fase III con una mediana de seguimiento de dos años (**Tabla 6**), se concluye que dabigatrán 150 mg y apixabán redujeron significativamente los ACV/ES en comparación con dosis ajustadas de warfarina, y que dabigatrán 110 mg, rivaroxabán y edoxabán 60 mg no fueron inferiores a warfarina en prevención de ictus/ES. En lo que a seguridad se refiere, encontramos que todos ellos disminuyen la hemorragia intracraneal respecto a warfarina, con una reducción máxima del 70% en el grupo de dabigatrán 110 mg. Por otro lado, el porcentaje de sangrado mayor se vio reducido con la administración de dabigatrán 110 mg, apixabán y edoxabán 60 mg, siendo dabigatrán 150 mg y rivaroxabán no inferiores a la warfarina en la disminución de sangrado mayor. Por el contrario, la warfarina produjo menos sangrados gastrointestinales que los ACOD, a excepción de dabigatrán 110 mg y apixabán donde no hubo diferencias significativas respecto a warfarina. Para finalizar, la mortalidad por cualquier causa fue similar entre la warfarina y todos los ACOD, excepto apixabán que sí consigue reducir en un 11% la mortalidad respecto a warfarina^{38,39,40,41,43,44,45,46,47}.

Tabla 6. Comparación de los ACOD frente a warfarina en las variables de eficacia y seguridad. Las flechas hacia abajo indican reducción del evento frente a warfarina. Las flechas hacia arriba indican aumento del evento frente a warfarina. Las flechas horizontales indican que no hay diferencias significativas frente a warfarina.

	Dabigatrán 150 mg	Dabigatrán 110 mg	Rivaroxabán 20/15 mg	Apixabán 5/2.5 mg	Edoxabán 60/30 mg
HIC	↓ 59%	↓ 70%	↓ 33%	↓ 58%	↓ 53%
Sangrado mayor	↔	↓ 20%	↔	↓ 31%	↓ 20%
Sangrado GI*	↑ 48%	↔	↑ 66%	↔	↑ 23%
Ictus/ES	↓ 35%	↔	↔	↓ 21%	↔
Mortalidad	↔	↔	↔	↓ 11%	↔

*Los criterios utilizados para clasificar sangrado mayor GI difieren entre los ensayos. HIC: hemorragia intracraneal; GI: gastrointestinal; ES: embolia sistémica.

4.2. ¿SON TODOS LOS ACOD IGUALES? COMPARACIÓN.

Los aspectos más relevantes a la hora de 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.

En primer lugar, en lo que al número de tomas diarias necesarias se refiere, puede establecerse una diferencia entre el dabigatrán etexilato y apixabán, que requieren de dos dosis diarias, frente al caso de rivaroxabán y edoxabán, que se administran una vez al día. Esto hace que el rivaroxabán y el edoxabán sean fármacos con una posología más cómoda, lo cual es particularmente interesante en el caso de aquellos pacientes con una situación funcional basal más limitada al facilitar el cumplimiento terapéutico^{38,39,40,41}.

Por otra parte, la vía de eliminación puede condicionar la administración del fármaco en determinadas situaciones de disfunción orgánica como en 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. Este es el caso del dabigatrán, cuya eliminación depende en un 80% de la función renal, mientras que en los inhibidores del factor Xa la vía renal supone una fracción minoritaria del aclaramiento (en torno a un 30% en los casos de rivaroxabán y apixabán y hasta un 50% en el caso del edoxabán) en favor de la vía hepática. Las diferencias existentes en la fracción de eliminación 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 avanzados (AclCr 15-30 ml/min) siempre y cuando se reduzca la dosis^{48,49}.

La edad y el peso del paciente suponen también factores que pueden hacer necesaria una reducción de dosis del anticoagulante en el caso de dabigatrán, apixabán y edoxabán para los pacientes mayores de 80 años y/o con un peso inferior a 60 kg^{47,48,49}.

A pesar de todo esto, se debe tener en cuenta que dabigatrán es el único ACOD para el que se dispone de un antídoto específico comercializado actualmente, mientras que en el caso de los otros tres el antídoto específico está aún en fase de desarrollo⁴⁷.

Por otro lado, si bien es cierto que todos ellos interaccionan en mayor o menor medida con otros fármacos (**Anexo I**), lo que hace interesante el uso de ACOD frente a AVK es la ausencia de interacciones alimentarias que estos últimos presentan y que

pueden ser mucho más difíciles de controlar que las que puedan llegar a existir con otros fármacos^{47,48,49,50}.

La máxima eficacia en la prevención de ACV se consigue con dabigatrán 150 mg a costa de un ligero exceso de sangrado, seguida por apixabán. En cambio, la máxima seguridad en cuanto a hemorragia mayor la tenemos con apixabán, edoxabán 60, y dabigatrán 110 mg. Así, 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 hecho de que la eliminación del apixabán sea fundamentalmente hepática (menos prevalente la insuficiencia hepática que la renal en la población de FA) y la del dabigatrán, renal (los pacientes son más susceptible a un deterioro brusco intercurrente de la función renal) hace que en general, sea más recomendable el uso del apixabán frente al de dabigatrán, especialmente si hay algún dato de disfunción renal o riesgo aumentado de sangrado gastrointestinal.

El rivaroxabán, por su parte, además de no presentar superioridad frente a warfarina en la disminución de ACV/ES tiene un exceso de sangrado digestivo frente a los demás en los estudios fundamentales. La compañía sostiene que ese exceso se debe a un mayor CHADS₂ y, por tanto, a un mayor HAS-BLED que el grupo del resto de los NACO³⁹. De hecho, en recientes análisis en la vida real de los diferentes NACO, se confirma que rivaroxabán tiene unas cifras de sangrado ligeramente inferiores que los AVK, pero en cualquier caso superiores a dabigatrán y apixabán, por lo que no sería ni el más eficaz ni el más seguro, y su única ventaja sería la toma única diaria.

Por último, el edoxabán 60 mg, de eficacia similar a la warfarina respecto al objetivo primario de reducción de ACV/ES, goza de la seguridad del dabigatrán 110mg y del apixabán en cuanto a sangrado mayor, con la ventaja añadida de ser dosis única diaria y de contar con un riguroso ensayo clínico farmacológico frente a dosis doble que lo sustenta⁴¹.

A la pregunta de si merece la pena que haya varios NACO en el mercado, la respuesta parece ser afirmativa debido a las diferencias previamente comentadas.

A la hora de realizar la comparación entre la eficacia y seguridad de los nuevos anticoagulantes es necesario tener presente que los ACOD no han sido evaluados

entre ellos en un mismo ensayo clínico, sino que el análisis se ha realizado a partir de una comparación indirecta formal de los tratamientos según los datos de los ensayos pivotaes de cada ACOD^{48,49,50}. Los sujetos incluidos en estos estudios tenían perfiles de riesgo de embolia diferente (mayor en el caso del ROCKET), además de existir múltiples pequeñas diferencias en cuanto al diseño y manejo estadístico de los datos, por lo que las comparaciones realizadas deben ser interpretadas con cautela dentro del contexto actual. A este respecto sería interesante llevar a cabo un estudio que tuviera como objetivo comparar de manera directa la eficacia y seguridad de los nuevos anticoagulantes orales.

4.3. ANÁLISIS ECONÓMICO

La FA es la primera causa de eventos embólicos siendo el ictus el más frecuente, el cual, se asocia con un alto grado de discapacidad y dependencia, lo que significa un aumento de los costes del sistema sanitario^{1,5}.

En comparación con países occidentales, la incidencia del ictus en España está dentro de los márgenes intermedios. Esta representa el consumo directo del 4% del gasto de salud. Un ictus supone, de media, una inversión de 13.138,97€ por paciente⁵¹. Un 9% de los ictus se producen en personas por debajo de los 55 años, lo que supone un condicional del gasto laboral directo⁹.

Uno de los principales problemas que se plantean a la hora de elegir el anticoagulante que mejor se ajuste al paciente es la diferencia de precio entre ellos. Los ACOD tienen un precio superior a los tratamientos tradicionales, y por este motivo, se han realizado estudios que comparan el coste-efectividad de cada fármaco.

Un estudio español reciente⁵² evalúa el coste-utilidad del dabigatrán, rivaroxabán y apixabán frente al acenocumarol utilizando como medida la razón coste-utilidad incremental por cada año de vida ajustado por calidad (AVAC). En general, este análisis reveló que, desde la perspectiva del sistema sanitario español, todos los ACOD son coste-efectivos en comparación con el acenocumarol. El análisis del presente estudio muestra que el dabigatrán parece ser el fármaco más costo-efectivo de los cuatro, con una razón coste-utilidad incremental (RCUI) de 6.397€/AVAC y con un aumento incremental de AVAC por paciente de 0,36 años a lo largo de la

vida. En segundo lugar, se posiciona el apixabán con una RCUI de 8.039€/AVAC y un aumento incremental de AVAC por paciente de 0,30 años. Por último, el rivaroxabán sale menos favorecido con una RCUI de 29.957€/AVAC asociada a un aumento de 0,12 en los AVAC. Estos resultados se reafirman en otros estudios internacionales¹⁰. Es importante mencionar que sólo se han tenido en cuenta los costes directos y que los resultados son fruto de comparaciones indirectas de la eficacia y seguridad de cada fármaco, ya que no existen ensayos clínicos que comparen directamente los tratamientos.

El único estudio⁵³ encontrado que incluye, además de los tres ACOD anteriores, al edoxabán se realizó en Estados Unidos. Los resultados muestran que los AVAC de todos los ACOD eran bastante similares. Se determina que apixabán es el más rentable, con los AVAC más altos en una población de fibrilación auricular general, pero para los pacientes con CHADS₂ ≥3, dabigatrán resultó tener el mayor AVAC. Dadas las diferencias relativamente modestas de AVAC entre ACODs y, en particular, entre dabigatrán, apixabán, y edoxabán, el ACOD preferido puede cambiar a medida que se disponga de más datos clínicos.

En conclusión, los ACOD suponen un incremento importante del coste de tratamiento por paciente respecto a los AVK, no obstante, teniendo en cuenta otros costes directos vinculados a los AVK y realizando un análisis de coste-utilidad entre los fármacos, todos los estudios concluyen que los ACOD son más rentables que los AVK, que los AVAC y RCUI de los ACOD son similares entre ellos, y que dabigatrán parece ser algo superior al resto^{47,51,52,53,54,55,56}.

4.4. RECOMENDACIONES DEL SNS (OSAKIDETZA)

El informe de posicionamiento terapéutico de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) mantiene a los AVK (principalmente Sintrom®) como tratamiento de primera elección ante la decisión de anticoagular a pacientes con FA (según el riesgo estimado con la escala CHA₂DS₂-VASc) y coloca a los ACOD como una alternativa en situaciones específicas^{1,15,28,57}.

Las situaciones en las que los AVK continúan siendo la opción terapéutica recomendada en el marco del SNS son:

- Pacientes ya en tratamiento con AVK y buen control de INR. En ellos no se recomienda cambiar a los ACOD, salvo que exista alguna razón adicional que lo justifique.
- Paciente recién diagnosticado con FANV en los que esté indicado la anticoagulación. En estos pacientes se recomienda iniciar tratamiento con AVK, salvo que exista algún criterio que justifique iniciar el tratamiento con nuevos anticoagulantes.
- FA 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 requieren tratamiento anticoagulante, mientras que no existen datos con los demás ACOD en esta población.

Así mismo, la AEMPS ha establecido unos “Criterios y recomendaciones generales para el uso de nuevos anticoagulantes orales en la prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular”. Así el Sistema Nacional de Salud pauta una serie de situaciones en las que los ACOD serían el fármaco de primera elección frente a los antagonistas de la vitamina K. Las situaciones son las siguientes:

- Pacientes con antecedentes personales 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. Los ACOD podrían representar un beneficio en comparación con AVK en estos pacientes debido a su menor potencial para inducir HIC.
- Imposibilidad de acceso al control de INR convencional.

Además, estos criterios y recomendaciones también especifican las situaciones en las que es recomendable sustituir un tratamiento con AVK por uno con ACOD:

- Pacientes con hipersensibilidad conocida o con contraindicación específica al uso de acenocumarol o warfarina.
- Pacientes en tratamiento con AVK que sufren episodios tromboembólicos arteriales graves a pesar de un buen control de INR.
- Pacientes que han iniciado tratamiento con AVK en los que no es posible mantener un control del INR (international normalized ratio) dentro de rango (2-3) a pesar de un buen cumplimiento terapéutico. Se considera que el control de INR es subóptimo cuando el porcentaje de tiempo en rango terapéutico (TRT) sea inferior a 65% calculado por el método de Rosendaal. En los casos en 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 o periodos de cambio debidos a procedimientos invasivos que conllevan la modificación de la pauta de AVK.
- Autorización especial.

Por último, se tienen en cuenta una serie de situaciones generales en las que la TAO (ya sea con AVK o ACOD) está contraindicada o esta significa un inconveniente. Algunas de las circunstancias no corresponden a contraindicaciones absolutas debiéndose individualizar el riesgo-beneficio de iniciar o suspender la terapia antitrombótica, y las posibles alternativas terapéuticas para anticoagulación:

- Paciente no colaborador y no supervisado. Algunos ejemplos serían pacientes con deterioro cognitivo significativo, alcohólicos o con trastornos psiquiátricos, no supervisados.
- Embarazo, al menos durante el primer trimestre, ya que los AVK están contraindicados y todavía no existe evidencia científica sobre los ACOD en gestación.

- Hemorragia aguda y dos semanas posteriores al episodio de sangrado, esto incluye hemorragia gastrointestinal, intracraneal, urogenital o respiratoria, pericarditis aguda, derrames pericárdicos y endocarditis infecciosa.
- Intervenciones quirúrgicas recientes o previstas en el sistema nervioso central.
- Hipertensión grave y/o no controlada.
- Enfermedad hepática o renal grave, 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/ mm³; aumento de la actividad fibrinolítica (ej.: tras operaciones de pulmón, próstata, útero, etc.); tratamiento concomitante con fibrinolíticos.

4.5. RECOMENDACIONES DE LA SEC

La Sociedad Española de Cardiología (SEC) sigue las recomendaciones publicadas en la última guía de la European Society of Cardiology (ESC). Consolida la ya comentada escala CHA₂DS₂-VASc como la más adecuada para valorar el riesgo tromboembólico. En cambio, a pesar de que en las guías de 2013 se consideraba la escala HAS-BLED como la más adecuada para estimar el riesgo hemorrágico, en la guía de 2016 se considera sustituida por nuevas escalas de riesgo hemorrágico como ATRIA, ORBIT o ABC, que constituyen una tabla de factores de riesgo hemorrágico agrupados en modificables, potencialmente modificables y no modificables.

Se mantienen los AVK como la única opción terapéutica para los pacientes con valvulopatía mitral reumática o prótesis valvular mecánica. Los AVK son recomendación IA siempre que el TRT sea adecuado ($\geq 70\%$) y se solicita que este cálculo se realice en 3 meses. Se establece la clara preferencia de los ACOD sobre los AVK en la FANV (recomendación IA) y se incluye por primera vez el edoxabán.

La nueva guía reafirma el uso de la escala SAME-TT₂R₂, basada en variables clínicas (sexo femenino, edad < 60 años, al menos dos comorbilidades, estrategia de control del ritmo, tabaquismo y raza) que valora el inadecuado control de la anticoagulación oral. Se asocia con la aparición de eventos en el seguimiento de pacientes tratados con AVK. Así, los pacientes con SAME-TT₂R₂ > 2 se consideran de alta probabilidad de anticoagulación no óptima, y por tanto, candidatos a un NACO.

Se establece una contundente recomendación de evitar el uso de ácido acetilsalicílico para la prevención del ictus, con independencia del riesgo embólico del paciente (III A). También se recomienda evitar la asociación de antitrombóticos.

Dos novedades interesantes respecto a guías anteriores son la clara especificación de la seguridad de la anticoagulación con ACOD en caso de insuficiencia renal leve-moderada y la recomendación de monitorizar la función renal para adaptar la dosis del anticoagulante y redefinir el riesgo.

En lo que a prevención secundaria de ictus o accidente isquémico transitorio se refiere, se recomienda no indicar heparinas (III A) dado que no reducen el riesgo de ictus e incrementan el de hemorragia intracraneal (HIC). Una novedad relevante es la introducción de los ACOD por encima de los AVK y del AAS como indicación preferente (IB) y la contraindicación de combinar antiagregantes y anticoagulantes (III B).

Tras una HIC si se reinicia anticoagulación debe utilizarse un fármaco con un perfil hemorrágico más bajo, pero no se especifica cuál. Además, se recomienda evitar la interrupción del tratamiento anticoagulante en cirugías y procedimientos menores y el uso de terapia puente, ya que incrementa el riesgo hemorrágico.

5. UTILIZACIÓN DE LOS NACO:

5.1 A NIVEL EUROPEO

A pesar de que 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 la warfarina o el

acenocumarol, es necesaria la implicación de los Sistemas de Salud de cada país para que se pongan en marcha estas recomendaciones^{10,13}.

Revisando las estadísticas del Instituto Nacional de Salud⁵⁸ se evidencia que existen grandes diferencias en la prescripción de ACOD entre los distintos países europeos, Bélgica se sitúa a la cabeza con un 69,3% frente a Holanda con un 17,4% de utilización de ACOD. La media europea es de 43,2%, y España se sitúa por debajo de ella con un 23,9%.

5.2. A NIVEL NACIONAL

Tres estudios observacionales con más de 3.500 pacientes con FANV tratados con AVK identificaron que más del 40% de ellos están en rangos de control inadecuado, a pesar de esto, el uso de los ACOD en España no alcanza al 25% de los pacientes potenciales. Esta cifra es inferior a lo observado en otros países europeos, lo esperable según las recomendaciones oficiales vigentes y la situación observada de pacientes fuera de rango terapéutico con antagonistas de la vitamina K²⁸.

Se han identificado varios elementos que actualmente pueden explicar la infrautilización de ACOD, y son fundamentalmente, la potencial resistencia al cambio de algunos pacientes y profesionales, la restricción de su prescripción a determinados especialistas y la modulación de las decisiones de acceso en las diferentes comunidades autónomas (CCAA)^{9,14,27,28}.

El elemento causal que podría ser más determinante para explicar la situación de acceso diferencial a estos fármacos en nuestro SNS y la tendencia claramente marcada a su restricción por las CCAA es su impacto presupuestario a corto plazo. En el Estado español, la administración central tiene la competencia para decidir la inclusión de un medicamento en la Cartera de Servicios del SNS y fijar su precio y sus condiciones de acceso. No obstante, una vez tomadas estas decisiones, son las CCAA las que deben gestionar efectivamente ese acceso y, sobre todo, financiarlo^{9,10,13,28}.

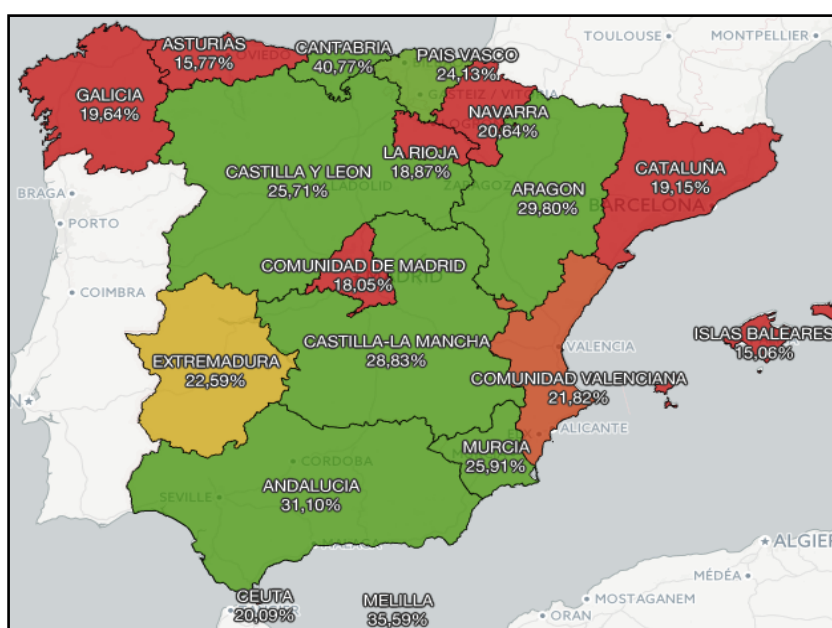
La eficacia y la eficiencia de determinada alternativa terapéutica no implican que su financiación sea posible en determinado momento, y acotar su uso a esas

posibilidades es lícito siempre que sea una decisión transparente, homogénea y basada en criterios claros de priorización^{9,14,27,38}.

Otro hecho importante es la heterogeneidad entre las diferentes CCAA en el visado, que lleva a una diferencia en el grado de prescripción de este grupo farmacéutico en el territorio nacional. La necesidad de visado redunda en la falta de prescripción de ACOD en pacientes que podrían beneficiarse de su uso porque constituye una traba burocrática³⁶. Además, el proceso de visado puede tardar varios días, lo que conlleva un retraso en el inicio del tratamiento, con el consiguiente riesgo tromboembólico para los pacientes.

En la **Figura 6** se observan las diferencias de prescripción de ACOD entre CCAA. La variación es grande entre Cantabria 40,77% donde la aplicación se acerca a la media europea, e Islas Baleares 15,0% donde menos cambio de AVK a ACOD se está practicando.

Figura 6. Utilización de ACOD por Comunidades Autónomas (%). Reproducido del SNS⁵⁸.



5.3. A NIVEL DE LA CAV

Las estadísticas por CCAA ponen de manifiesto la situación actual respecto a este tema en la Comunidad Autónoma Vasca (CAV). El porcentaje de utilización de ACOD es del 17,7% en Álava, 20,11% en Guipúzcoa y 23,54% en Vizcaya. De estos

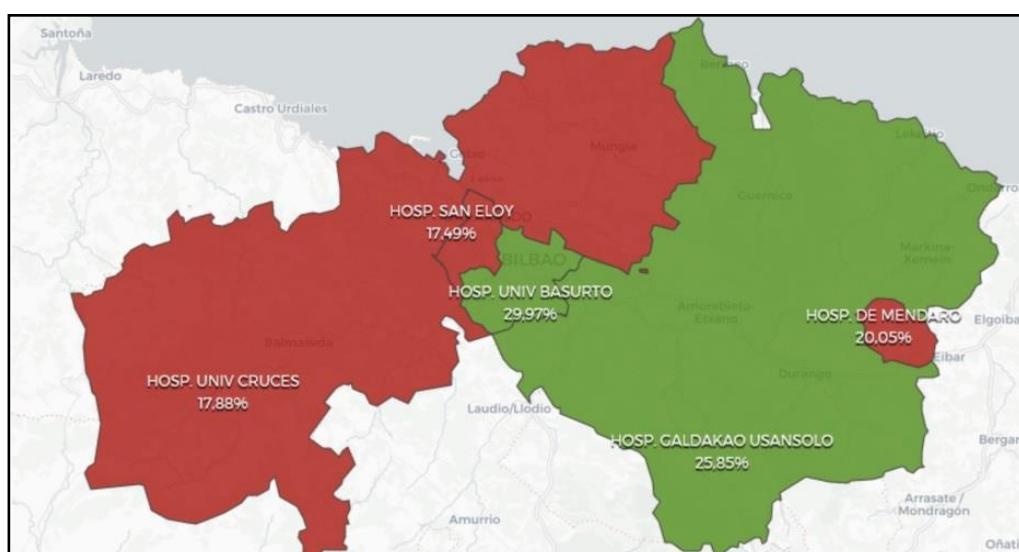
datos se extrae que el porcentaje de utilización de ACOD está en torno al de la media española, pero es inferior al porcentaje de la media europea y, por tanto, inferior al porcentaje recomendado por la Sociedad Europea de Cardiología.

Un dato interesante es que los cuatro ACOD, Pradaxa, Xarelto, Lixiana y Eliquis necesitan de un visado en la CAV, es decir, son medicamentos restringidos a condiciones de prescripción y/o dispensación, por lo que se dificulta su extensión a la población que los necesita⁵⁹.

La **Figura 7** muestra la diferencia de prescripción de ACOD entre los distintos hospitales de Vizcaya con unos resultados favorecedores para el Hospital Universitario de Basurto, el cual presenta el porcentaje más alto de prescripción de este grupo de fármacos con un 29,97% superando a la media española y acercándose bastante a las recomendaciones internacionales. Le sigue el Hospital de Galdakao con un 25,85%, el Hospital de Mendaró con un 20,05%, el Hospital Universitario de Cruces con un 17,88% y finalmente el Hospital San Eloy con un 17,49%.

Estos datos reflejan la reticencia de los pacientes a cambiar de fármaco o bien la disparidad de criterio médico entre los diferentes profesionales de la salud a la hora de pautar un tratamiento anticoagulante en pacientes con FANV, ya que todos están sujetos a las mismas normas y recomendaciones.

Figura 7. Utilización de ACOD en los distintos hospitales de Vizcaya (%). Reproducido del SNS⁵⁸.



6. CONCLUSIONES

La incidencia de fibrilación auricular de origen no valvular (FANV) aumenta con la edad, así como su prevalencia en la población en general, debido principalmente al aumento de la esperanza de vida. Se trata de la principal causa de accidente cerebrovascular, siendo los anticoagulantes orales (ACO) la medida terapéutica que más ha influido en su historia natural.

Mientras que todos los pacientes con fibrilación auricular valvular son candidatos a ACO, en el caso de los pacientes con FANV sólo debe anticoagularse a aquellos que presenten un riesgo tromboembólico moderado o alto de acuerdo a los parámetros descritos en la escala CHA₂DS₂-VASc, aunque, debido a la variabilidad de estos predictores con el paso del tiempo, sería recomendable llevar a cabo una reevaluación periódica de este riesgo en los pacientes de riesgo bajo. Además, en estos pacientes se recomienda realizar una estimación del riesgo hemorrágico para así procurar un seguimiento estrecho a aquellos que lo necesiten.

En los últimos años, la aparición de cuatro anticoagulantes de acción directa (ACOD) ha revolucionado el tratamiento de la FANV, que hasta ahora consistía en antagonistas de la vitamina K (AVK). Frente a estos últimos, los ACOD han demostrado ser netamente más eficaces y seguros en sus respectivos ensayos clínicos, además de aportar una serie de ventajas como el rápido inicio y cese de acción, la ausencia de interacciones alimentarias y la disminución de las interacciones con otros fármacos que se traduce en un tratamiento con un margen terapéutico amplio que permite una anticoagulación uniforme, predecible y fiable desde la primera dosis y hace innecesarios los controles sistemáticos que requieren los AVK.

Sin embargo, dentro de los propios ACOD existen diferencias en cuanto a su capacidad de prevención de eventos embólicos y su incidencia de complicaciones hemorrágicas.

A este respecto, a pesar de que la indicación de uno u otro pueda variar según la situación clínica del paciente, es cierto que, en base a los estudios analizados, el apixabán parece ser el que mejor relación riesgo-eficacia presenta, seguido por dabigatrán 150 mg y edoxabán 60 mg, mientras que rivaroxabán se encuentra en el

extremo opuesto de la comparativa debido a su menor eficacia a costa de un riesgo hemorrágico mayor.

Con todo, es importante resaltar el hecho de que el análisis comparativo de eficacia, seguridad y coste-utilidad ha sido realizado de manera indirecta y, por lo tanto, estos resultados deben ser interpretados de manera cuidadosa. Por este motivo sería interesante la realización de futuros estudios que comparasen su eficacia de manera directa.

Para concluir, es importante comentar que, a pesar de que las últimas guías de práctica clínica posicionan a los ACOD como fármacos de primera línea en FANV frente a los AVK, nuestro Sistema Nacional de Salud sigue recomendando la prescripción de AVK, reservando el uso de ACOD para pacientes seleccionados que cumplen una serie de estrictos criterios. Parece ser que esto se debe a razones económicas, ya que los nuevos anticoagulantes tienen un coste más alto que los clásicos. Aun así, se ha visto en varios estudios que los ACOD y, concretamente, dabigatrán 150 mg y apixabán tienen un coste-utilidad mayor que la warfarina o el sintrom.

Esto, sumado a otras causas como la reticencia tanto de los profesionales como de los pacientes a variar de tratamiento, o la independencia de cada Comunidad Autónoma a la hora de establecer qué medicamentos precisan visado, tiene como consecuencia que exista una infrautilización de ACOD respecto al porcentaje medio de prescripción recomendado por todas las guías internacionales.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Atención de Pacientes con Fibrilación Auricular. Protocolo para la coordinación asistencial entre Atención Primaria y Hospitalaria. Bilbao: Organización Sanitaria Integrada BILBAO-BASURTO.
2. Fisiopatología de la fibrilación auricular [Internet]. cardiofamilia, 2014 [cited 5 Feb 2018]. Available from: <https://www.cardiofamilia.org/arritmias-supraventriculares/fisiopatologia-de-la-fibrilacion-auricular.html>.
3. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. Guía ESC 2016 sobre el diagnóstico y tratamiento de la fibrilación auricular, desarrollada en colaboración con la EACTS. Rev Esp Cardiol. 2017;70(1):50.e1-e84.
4. Comentarios a la guía ESC 2016 sobre el diagnóstico y tratamiento de la fibrilación auricular. Rev Esp Cardiol. 2017;70(1):2-8.
5. 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.
6. Van Gelder IC, Groenveld HF, Crijns HJGM, Tuininga YS, Tijssen JGP, Alings AM, Hillege HL, Bergsma-Kadijk JA, Cornel JH, Kamp O, Tukkie R, Bosker HA, Van Veldhuisen DJ, Van den Berg MP, for the RACE II Investigators. Lenient versus strict rate control in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2010;362:1363-73.
7. Cosin-Sales J, Olalla JJ. Tratamiento farmacológico de la fibrilación auricular. Antiarrítmicos y anticoagulantes orales. Rev Esp Cardiol Supl. 2016;16(A):33-39.
8. Prystosky E, Padanilam B, Fogel R. Treatment of atrial fibrillation. JAMA. 2015;14:278-88.
9. 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:

[https://secardiologia.es/images/publicaciones/documentos-consenso/proyecto-
agora.pdf](https://secardiologia.es/images/publicaciones/documentos-consenso/proyecto-
agora.pdf).

10. 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.

11. Hernández I, Zhang Y, Saba S. Comparison of the effectiveness and safety of Apixaban, Dabigatran, Rivaroxaban, and Warfarin in Newly diagnosed Atrial Fibrillation. *Am J Cardiol*. 2017;120:1813-1819.

12. Wolff PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: The Framingham study. *Stroke*. 1991;22:983-8.

13. 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.

14. 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.

15. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. 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 [Internet]. 2016 Nov [cited 2018 Jan 18]. Available from:

<https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/criterios-anticoagulantes-orales.pdf>.

16. Pérez-Copete J, Esteve-Pastor MA, Roldán V, Valdés M, Marín F. Escalas de evaluación del riesgo tromboembólico y hemorrágico en la fibrilación auricular. *Rev Esp Cardiol Supl.* 2016;16(A):25-32.
17. Mani H, Lindhoff-Last E. New oral anticoagulants in patients with nonvalvular atrial fibrillation: a review of pharmacokinetics, safety, efficacy, quality of life, and cost effectiveness. *Drug Design, Development and Therapy.* 2014;8:789-98.
18. Viana Zulaica C. Fibrilación auricular. Fistera [Internet]. 2014 Nov [cited 2018 Jan 20]; Available from: <https://www.fistera.com/guias-clinicas/fibrilacion-auricular/>.
19. Naccarelli GV, Panaccio MP, Cummins G, Tu N. CHADS2 and CHA2DS-VASc risk factors to predict first cardiovascular hospitalization among atrial fibrillation/atrial flutter patients. *Am J Cardiol.* 2012;109(10):1526-1533.
20. European Heart Rhythm Association; European Association for Cardio-Thoracic Surgery, Camm AJ, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2010;31:2369-2429.
21. Chao TF, Lip GYH, Liu CJ, Lin YJ, Chang SL, Lo LW. Relationship of Aging and Incident Comorbidities to Stroke Risk in Patients With Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* Jan 2018;71(2):122-32.
22. cima.aemps.es [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>.
23. vademecum.es [Internet]. Madrid: Vademecum; c2010 [cited 2018 Feb 15] Available from: <https://www.vademecum.es/>.
24. Cinza-Sanjurjo S, Rey-Aldana D, Gestal-Pereira E, Calvo-Gómez C; investigadores del estudio ANFAGAL. Evaluación del grado de anticoagulación de

pacientes con fibrilación auricular en el ámbito de atención primaria de Galicia: Estudio ANFAGAL. *Rev Esp Cardiol*. 2015;68:753-60.

25. Anguita Sánchez M, Bertomeu Martínez V, Cequier Fillat A; Investigadores del estudio CALIFA. Calidad de la anticoagulación con antagonistas de la vitamina K en España: prevalencia de mal control y factores asociados. *Rev Esp Cardiol*. 2015;68:761-8.

26. Barrios V, Escobar C, Prieto L, Osorio G, Polo J, Lobos JM, et al. Control de la anticoagulación en pacientes con fibrilación auricular no valvular asistidos en atención primaria en España. Estudio PAULA. *Rev Esp Cardiol*. 2015;68:769-76.

27. López-Sendón J, Merino JL. Mal control de la anticoagulación en la fibrilación auricular. ¿Hasta cuándo? *Rev Esp Cardiol*. 2015;68:740-2.

28. Segú JL. Acceso a los anticoagulantes de acción directa en España. *Rev Esp Cardiol Supl*. 2016;16(A):55-59.

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

30. Pottegard A, Grove EL, Hellfritsch M. Use of direct oral anticoagulants in the first year after market entry of edoxaban: A Danish nationwide drug utilization study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2018;27:174-181.

31. Tamargo J. Edoxabán. Propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas. *Rev Esp Cardiol Supl*. 2016;16(A):60-66.

32. Almendro-Delia M, Hidalgo-Urbano R. Desarrollo clínico del edoxabán. Estudios en fase II. *Rev Esp Cardiol Supl*. 2016;16(A):67-69.

33. Steinberg BA, Piccini JP. Anticoagulation in atrial fibrillation. *BMJ* [Internet]. 2014 Apr [cited 2018 Mar 15];348:2116. Available from: <https://doi.org/10.1136/bmj.g2116>.

34. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral

anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2014;383:955-62.

35. Esteve-Pastor MA, Rivera-Caravaca JM, Roldán V, Vicente V, Romiti GF, Romanazzi I, et al. Estimated absolute effects on efficacy and safety outcomes of using non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in 'real-world' atrial fibrillation patients: A comparison with optimally acenocoumarol anticoagulated patients. *Int J Cardiol* [Internet]. 2018 Mar 1 [cited 2018 Mar 25];254:125-131. doi: 10.1016/j.ijcard.2017.11.087. Epub 2017 Dec 14.

36. Roldán I, Marín F, Tello-Montoliu A, Roldán V, Anguita M, Ruiz Nodar JM, et al. Propuesta de la modificación de Posicionamiento Terapéutico para uso de NACO. Madrid: Sociedad Española de Cardiología; 2016.

37. Morgan CLI, McEwan P, Tukiendorf A, Robinson PA, Clemens A, Plumb JM. Warfarin treatment in patients with atrial fibrillation: Observing outcomes associated with varying levels of INR. *Thrombosis Research*. 2009;124(1):37-41.

38. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Phil D, Eikelboom J, Oldgren J, et al; RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009; 361: 1139-51.

39. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al; ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011; 365: 883-91.

40. Granger CB, Alexander JH, McMurray JV, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al; ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011; 365: 981-92.

41. Giuliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, et al; ENGAGE AF-TIMI 48 Investigators. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2013;369(22):2093-104.

42. European Medicines Agency [Internet]. Europe: The Agency; c1995-2018 [cited 2018 Feb 27]. Human medicines section. Available from:

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/epar_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d124.

43. Martínez-Rubio A, Guillaumet Gasa E, Casanovas Marbà N, Orús F, Guillamón Torán L. Evidencias clínicas del estudio RE-LY en la prevención de ictus y tromboembolia por fibrilación auricular. *Rev Esp Cardiol Supl.* 2012;12(B):25-30.
44. López-Sendón J, Merino JL. Resultados e implicaciones del estudio ROCKET. *Rev Esp Cardiol Supl.* 2013;13(C):42-46.
45. Lekuona I. Estudios en fase III del edoxabán. *Rev Esp Cardiol Supl.* 2016;16(A):70-77.
46. Connolly SJ, Wallentin L, Ezekowitz MD, Eikelboom J, Oldgren J, Reilly PA, et al. The Long-Term Multicenter Observational Study of Dabigatran Treatment in Patients With Atrial Fibrillation (RELY-ABLE). *Circulation* 2013; 128: 237-243.
47. Wells G, Coyle D, Cameron C, Steiner S, Coyle K, Kelly S, et al. Safety and effectiveness and cost-effectiveness of new oral anti-coagulants compared to warfarin in preventing stroke and other cardiovascular events in patients with atrial fibrillation. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) [Internet]. 2012 Apr [cited 2018 Jan 25]. Available from: <https://www.cadth.ca/safety-effectiveness-and-cost-effectiveness-new-oral-anticoagulants-compared-warfarin-preventing-0>
48. Franco Moreno AI, Martín Díaz RM, García Navarro MJ. Anticoagulantes orales directos: puesta al día. *Med Clin* [Internet]. 2017 Dec [cited 2018 Feb 13]. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2017.11.042>.
49. Llisterri Caro JL, Pallarés Carratalá V, Polo García J, Prieto Díaz MA. Posicionamiento de SEMERGEN sobre la utilización de anticoagulantes orales de acción directa. *SEMERGEN.* 2017 Oct.
50. Burn J, Pirmohamed M. Direct oral anticoagulants versus warfarin: is new always better than the old? *Open Heart.* 2018 Mar 1;5(1):e000712.

doi: 10.1136/openhrt-2017-000712corr1. Available from: <http://openheart.bmj.com/content/5/1/e000712>.

51. De Andrés-Nogales F, Vivancos J, Barriga FJ, Díaz F, Izquierdo L, Ortega-Casarrubios MA. Utilización de recursos sanitarios y costes asociados al manejo de los pacientes con infarto cerebral cardioembólico agudo en la Comunidad de Madrid: Estudio CODICE. *Neurología*. 2015;30(9):536-44.
52. Monreal-Bosch M, Soulard 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.
53. 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.
54. Kansal AP, Zheng Y, Pokora T, Sorensen SV. Cost-effectiveness of new oral anticoagulants in the prevention of stroke in patients with atrial fibrillation. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2013;26:225-37.
55. 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.
56. Hernández I, Smith KJ, Zhang Y. Cost-effectiveness of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants for stroke prevention in patients with atrial fibrillation at high risk of bleeding and normal kidney function. *Thromb Res*. 2017;150:123-30.
57. 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>

58. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad [Internet]. Madrid: Instituto Nacional de Salud; [cited 2018 Mar 5]. Portal Estadístico del SNS. Available from: <https://www.msssi.gob.es/estadEstudios/portada/home.htm>.

59. Gobierno Vasco Departamento de Salud. Medicamentos sujetos a condiciones restringidas de prescripción y/o dispensación [Internet]. 2018 Mar [cited 2018 Mar 24]. Available from: http://www.euskadi.eus/contenidos/informacion/prest_farma_medicam_visado/es_de_f/adjuntos/medicamentos_visado_201803.pdf

ANEXO I

Tabla 7. Especificaciones sobre el uso de la warfarina sódica

Warfarina sódica	
Contraindicaciones	Embarazo, falta de cooperación del enfermo, estados patológicos en los que el riesgo de una hemorragia sea mayor que el beneficio clínico posible, por ejemplo: diátesis hemorrágicas y/o discrasia hemática, lesiones orgánicas susceptibles de sangrar, intervenciones quirúrgicas recientes o previstas en el sistema nervioso central, operaciones oftalmológicas e intervenciones traumatizantes que pongan al descubierto grandes superficies de tejidos, úlcera gastroduodenal o hemorragias manifiestas en los tractos gastrointestinal, urogenital o respiratorio, hemorragias cerebrovasculares, pericarditis y derrames pericárdicos, endocarditis lenta, hipertensión grave; lesiones graves de los parénquimas hepático y renal, actividad fibrinolítica aumentada (por ejemplo, después de operaciones de pulmón, próstata, etc.), dosis elevadas de AINEs, miconazol (vía general y gel bucal), fenilbutazona (vía general), dosis elevada de ácido acetilsalicílico y por extrapolación otros salicilatos a dosis elevadas, hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
Interacciones	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Inductores enzimáticos:</u> aminoglutetimida, carbamazepina, fenazona, griseofulvina, barbitúricos (fenobarbital, secobarbital), rifampicina, hypericum perforatum (hierba de San Juan). • <u>Inhibidores enzimáticos:</u> alopurinol, analgésicos (dextropropoxifeno, tramadol), antiarrítmicos (amiodarona), antibacterianos (ciprofloxacina, claritromicina, eritromicina, norfloxacino, ofloxacino, perfloxacina, cloranfenicol), antiulcerosos (cimetidina, omeprazol, ranitidina), cisaprida, disulfiram, estatinas (fluvastatina, lovastatina, simvastatina), fluconazol, fluorouracilo, fluoxetina, fluvoxamina, interferon alfa y beta, isoniazida, itraconazol, lornoxicam, metronidazol, saquinavir, tamoxifeno, viloxazina, virus gripales inactivos. • <u>Fármacos que desplazan a los anticoagulantes de su unión a proteínas plasmáticas, con potenciación de la actividad anticoagulante:</u> ácido etacrínico, ácido nalidixico, antiinflamatorios no esteroídicos (diclofenac, fenilbutazona, feprazona, ibuprofeno, ketoprofeno, mefenámico, sulindac), benziodarona, bicalutamida, carnitina, gemfibrozilo, hidrato cloral, miconazol, valproico. • <u>Disminución de la disponibilidad de vitamina K, con la consiguiente potenciación de la actividad anticoagulante:</u> hormonas tiroideas (levotiroxina), neomicina. • <u>Fármacos que disminuyen la síntesis de factores de coagulación, con la consiguiente potenciación del efecto anticoagulante:</u> danazol, paracetamol, quinidina, quinina, vitamina E (tocoferol). • <u>Otros mecanismos:</u> alcohol etílico, anticonceptivos orales, ácido ascórbico, benzbromarona, cefalosporinas, clindamicina, clofibrato, disopiramida, clortalidona, espironolactona, estanozolol, fenitoína, flutamida, ginseng, piracetam, propranolol, colestiramina, ácido acetilsalicílico, sucralfato, sulfametoxazol, doxiciclina, vitamina K. • <u>Interacciones nutricionales:</u> alimentos ricos en vitamina K (cereales, brécol, col, zanahorias, menudillos de ave, etc.)
Consideraciones especiales	Insuficiencia renal o hepática moderada a grave, enfermedades infecciosas o alteraciones de la flora intestinal, trauma que puede resultar en hemorragia interna, cirugía o trauma de grandes superficies expuestas, catéteres,

	hipertensión grave a moderada, deficiencia conocida o sospechada en la respuesta anticoagulante mediada por proteína C: las deficiencias hereditarias o adquiridas de la proteína C o su cofactor, proteína S, se han asociado con necrosis tisulares después de la administración de warfarina.
Embarazo y lactancia	No se recomienda su uso durante el embarazo porque atraviesa la placenta. Sustituirlo por heparina. Sí que se puede administrar durante la lactancia.
Antídoto	En caso de sobredosis administrar Vitamina K

Tabla 8. Especificaciones sobre el uso de acenocumarol.

Acenocumarol	
Contraindicaciones	Hipersensibilidad al principio activo y derivados cumarínicos. Embarazo, falta de cooperación del enfermo, diátesis hemorrágica o discrasia sanguínea hemorrágica, intervenciones quirúrgicas recientes o previstas en el SNC, operaciones oftalmológicas e intervenciones traumatizantes que pongan al descubierto grandes superficies de tejidos, úlcera péptica o hemorragias en tracto gastrointestinal, urogenital o respiratorio, hemorragias cerebrovasculares, pericarditis aguda, derrames pericárdicos, HTA grave, insuficiencia hepática o insuficiencia renal graves, coagulopatías hereditarias, adquiridas y trombocitopenias con recuentos plaquetarios $< 50 \times 10^9 /L$, aumento de la actividad fibrinolítica (p.ej. tras operaciones de pulmón, próstata, útero, etc).
Interacciones	<ul style="list-style-type: none"> ● <u>Efecto potenciado por</u>: alopurinol, esteroides anabolizantes, andrógenos, amiodarona, quinidina, eritromicina, tetraciclinas, clindamicina, neomicina, cloranfenicol, amoxicilina, cefalosporinas (2ª y 3ª generación), fluoroquinolonas, ác. clofíbrico y análogos, disulfiram, ác. etacrínico, cimetidina, glucagón, paracetamol, citalopram, fluoxetina, sertralina, fluvastatina, atorvastatina, simvastatina, metronidazol, miconazol (incluso aplicado localmente), sulfonamidas (inclusive cotrimoxazol), tolbutamida, clorpropamida, hormonas tiroideas, tamoxifeno, tramadol, noscapina, agentes procinéticos, inhibidores de la bomba de protones, antiácidos, viloxacina, corticosteroides (metilprednisolona, prednisona). ● <u>No usar con</u>: sustancias que modifiquen la hemostasis (peligro de hemorragias gastrointestinales): heparina (excepto aquellas situaciones donde se requiera una rápida anticoagulación), inhibidores de la agregación plaquetaria (clopidogrel, ticlopidina, AAS y derivados), fenilbutazona o derivados pirazolónicos, otros AINE incluidos los inhibidores de la ciclo-oxigenasa 2, dosis elevadas de metilprednisolona IV, uroquinasa, estreptoquinasa, alteplasa, inhibidores de la trombina, vit E. ● <u>Efecto disminuido por</u>: aminoglutetimida, barbitúricos, carbamazepina,

	<p>colestiramina, griseofulvina, anticonceptivos orales, rifampicina, diuréticos tiazídicos, azatioprina, 6-mercaptopurina, ritonavir, nelfinavir, H. perforatum.</p> <ul style="list-style-type: none"> ● <u>Eleva concentración sérica de:</u> hidantoína. ● <u>Aumenta efecto hipoglucemiante de:</u> derivados de sulfonilurea. <p><u>Evitar tomar alcohol, zumo de grosella, alimentos con alto contenido en vit. K (espinaca, coliflor, col).</u></p>
Consideraciones especiales	Pacientes de edad avanzada, insuficiencia renal leve o moderada, insuficiencia hepática leve o moderada, factores genéticos (variante 2 y 3 del gen CYP2C9).
Embarazo y lactancia	<p>No se recomienda su uso durante el embarazo ya que atraviesa la placenta. Sustituir por heparina.</p> <p>Se puede utilizar durante la lactancia pero se debe administrar profilaxis de vitamina K una vez por semana, y realizar un control previo al neonato.</p>
Antídoto	En caso de sobredosis administrar vitamina K

Tabla 9. Especificaciones sobre el uso de dabigatrán.

Dabigatrán	
Contraindicaciones	<p>Insuficiencia renal grave, hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes, hemorragia activa clínicamente significativa, lesiones o enfermedades, si se consideran un factor de riesgo significativo de sangrado mayor. Esto puede incluir úlcera gastrointestinal activa o reciente, presencia de neoplasias malignas con alto riesgo de sangrado, traumatismo cerebral o espinal reciente, cirugía cerebral, espinal u oftálmica reciente, hemorragia intracranial reciente, conocimiento o sospecha de varices esofágicas, malformaciones arteriovenosas, aneurismas vasculares o anomalías vasculares intraespinales o intracerebrales mayores. Tratamiento concomitante con cualquier otro anticoagulante, p. ej. heparina no fraccionada (HNF), heparinas de bajo peso molecular (enoxaparina, dalteparina, etc.), derivados de la heparina (fondaparinux, etc.), anticoagulantes orales (warfarina, rivaroxabán, apixabán, etc.) excepto bajo circunstancias específicas de cambio de tratamiento anticoagulante o cuando se administre HNF a las dosis necesarias para mantener un catéter venoso o arterial central abierto. Insuficiencia o enfermedad hepática que pueda afectar a la supervivencia. FA valvular.</p>
Interacciones	<ul style="list-style-type: none"> ● <u>Contraindicado con:</u> Ketoconazol, dronedarona, itraconazol, ciclosporina, tacrolimus. ● <u>Precauciones en caso de uso concomitante:</u> amiodarona, verapamilo, quinidina, claritromicina, tricagrelor, posaconazol, AINE, AAS, clopidogrel, rifampicina, hierba de San Juan, carbamazepina, fenitoína, ritonavir, digoxina, ISRS, pantoprazol, ranitidina,
Consideraciones especiales	<ul style="list-style-type: none"> ● <u>Reducción de la dosis en:</u> pacientes >75 años, tratamiento con verapamilo, insuficiencia renal moderada (ACr 30-50 ml/min), gastritis, esofagitis, RGE, pacientes con riesgo mayor de hemorragia. ● <u>Interrumpir</u> al menos 24 horas antes de los procedimientos invasivos o quirúrgicos.
Embarazo y lactancia	No debe administrarse durante el embarazo ni la lactancia

Antídoto	Idarucizuma, factor VIIa recombinante.
-----------------	--

Tabla 10. Especificaciones sobre el uso de los inhibidores del factor Xa de la coagulación.

Rivaroxabán, Apixabán, Edoxabán	
Contraindicaciones	<ul style="list-style-type: none"> ● FA valvular ● Insuficiencia renal grave (ACr<15 ml/min) ● Hepatopatía asociada a coagulopatía con riesgo clínicamente relevante de hemorragia, incluidos los pacientes cirróticos con Child Pugh B y C. ● Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. ● Hemorragia activa clínicamente significativa (úlceras gastrointestinales activas o recientes, neoplasias malignas con alto riesgo de sangrado, traumatismo cerebral o espinal reciente, cirugía cerebral, espinal u oftálmica reciente, hemorragia intracraneal reciente, varices esofágicas, malformaciones arteriovenosas, aneurismas mayores). ● Tratamiento concomitante con otros anticoagulantes como heparinas no fraccionadas, heparinas de bajo peso molecular (enoxaparina, dalteparina, etc.), derivados de heparinas (fondaparinux, etc.), anticoagulantes orales (warfarina, rivaroxaban, dabigatran, etc.), excepto en circunstancias específicas de cambio de tratamiento anticoagulante o cuando las heparinas no fraccionadas se administren a las dosis necesarias para mantener abierto un catéter central venoso o arterial. ● Tratamiento concomitante del SCA con tratamiento antiagregante
Interacciones	<ul style="list-style-type: none"> ● <u>Contraindicado con inhibidores del citocromo P450 3A4 (CYP3A4) y de la P-glicoproteína (P-gp):</u> ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol, ritonavir, clopidogrel, dipiridamol, dextrano, y sulfpirazona. ● <u>Precaución si toma:</u> AINE, AAS, ISRS, IRSN, rifampicina, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital o la hierba de San Juan, diltiazem, naproxeno, claritromicina, amiodarona, verapamilo, quinidina
Consideraciones especiales	<p>Rivaroxabán:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Reducir dosis: Insuficiencia renal grave (ACr 15-30 ml/min). ● Interrumpir administración mínimo 24 horas previas a intervención quirúrgica o procedimiento con riesgo de sangrado. <p>Apixabán:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Discontinuar: 48 horas antes de una cirugía electiva o procedimientos invasivos con riesgo moderado o elevado de sangrado, 24 horas antes de una cirugía electiva o procedimientos invasivos con riesgo bajo de sangrado. ● Reducción de dosis a 2,5 mg/12 h para pacientes con FANV o ACr 15-30 ml/min y al menos dos de las siguientes características: edad ≥ 80 años, peso corporal ≤ 60 kg, o creatinina sérica ≥ 1,5 mg/dl. <p>Edoxabán:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Reducción de dosis a 30 mg/24 h: Insuficiencia renal moderada o grave (ACr 15-50 ml/min), peso corporal bajo ≤ 60 kg, uso concomitante de los siguientes inhibidores de la glucoproteína P (P-gp): ciclosporina, dronedarona, eritromicina o ketoconazol. ● Interrumpir mínimo 24 horas antes de intervención quirúrgica o procedimiento con riesgo de sangrado.

Embarazo y lactancia	No existen datos sobre utilización durante el embarazo. En estudios con animales se vio que se excretan en la leche. En los estudios con animales no se observaron efectos sobre la fertilidad. <u>Están contraindicados en el embarazo y la lactancia.</u>
Antídoto	Andexanet alfa es un fármaco bajo investigación que funciona como antídoto para los inhibidores del factor Xa. Aripazine también bajo investigación, es un antídoto inespecífico. Reducir la exposición: carbón activado Control de la hemorragia: todavía no existe experiencia, pero se está trabajando con concentrados de complejo protrombínico, y factor VIIa recombinante.

ANEXO II

Tabla 11. Análisis del primer episodio de ictus isquémicos o hemorrágicos durante el periodo de estudio en RE-LY. Tabla reproducida del ensayo RE-LY³⁸.

	Dabigatrán etexilato 110 mg dos veces al día	Dabigatrán etexilato 150 mg dos veces al día	Warfarina
Sujetos aleatorizados	6.015	6.076	6.022
Ictus			
Incidencias (%)	171 (1,44)	123 (1,02)	187 (1,59)
Cociente de riesgos vs. warfarina (IC 95 %)	0,91 (0,74, 1,12)	0,64 (0,51, 0,81)	
valor de probabilidad	0,3553	0,0001	
ES			
Incidencias (%)	15 (0,13)	13 (0,11)	21 (0,18)
Cociente de riesgos vs. warfarina (IC 95 %)	0,71 (0,37, 1,38)	0,61 (0,30, 1,21)	
valor de probabilidad	0,3099	0,1582	
Ictus isquémico			
Incidencias (%)	152 (1,28)	104 (0,86)	134 (1,14)
Cociente de riesgos vs. warfarina (IC 95 %)	1,13 (0,89, 1,42)	0,76 (0,59, 0,98)	
valor de probabilidad	0,3138	0,0351	
Ictus hemorrágico			
Incidencias (%)	14 (0,12)	12 (0,10)	45 (0,38)
Cociente de riesgos vs. warfarina (IC 95 %)	0,31 (0,17, 0,56)	0,26 (0,14, 0,49)	
valor de probabilidad	0,0001	<0,0001	

% se refiere al índice de episodios anuales

Tabla 12. Episodios de sangrado en un estudio para evaluar la prevención del ictus tromboembólico y de la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular. Tabla reproducida del ensayo RE-LY³⁸.

	Dabigatrán etexilato 110 mg dos veces al día	Dabigatrán etexilato 150 mg dos veces al día	Warfarina
Sujetos aleatorizados	6.015	6.076	6.022
Sangrado mayor	347 (2,92 %)	409 (3,40 %)	426 (3,61 %)
Sangrado intracraneal	27 (0,23 %)	39 (0,32 %)	91 (0,77 %)
Sangrado GI	134 (1,13 %)	192 (1,60 %)	128 (1,09 %)
Sangrado mortal	26 (0,22 %)	30 (0,25 %)	42 (0,36 %)
Sangrado menor	1.566 (13,16 %)	1.787 (14,85 %)	1.931 (16,37 %)
Cualquier sangrado	1.759 (14,78 %)	1.997 (16,60 %)	2.169 (18,39 %)

Tabla 13. Resultados de eficacia del estudio de fase III ROCKET AF. Tabla reproducida del ensayo ROCKET AF³⁹.

Población del estudio	Análisis ITT de la eficacia en pacientes con fibrilación auricular no valvular		
Pauta de tratamiento	Xarelto 20 mg una vez al día (15 mg una vez al día en pacientes con insuficiencia renal moderada) Tasa de acontecimientos (100 pacientes-años)	Warfarina ajustada hasta un objetivo de INR de 2,5 (rango terapéutico 2,0 a 3,0) Tasa de acontecimientos (100 pacientes-años)	Cociente de riesgos (hazard ratio) (IC 95%) valor de p, prueba de superioridad
Ictus y embolia sistémica sin afectación del SNC	269 (2,12)	306 (2,42)	0,88 (0,74 – 1,03) 0,117
Ictus, embolia sistémica sin afectación del SNC y muerte vascular	572 (4,51)	609 (4,81)	0,94 (0,84 – 1,05) 0,265
Ictus, embolia sistémica sin afectación del SNC, muerte vascular e infarto de miocardio	659 (5,24)	709 (5,65)	0,93 (0,83 – 1,03) 0,158
Ictus	253 (1,99)	281 (2,22)	0,90 (0,76 – 1,07) 0,221
Embolia sistémica sin afectación del SNC	20 (0,16)	27 (0,21)	0,74 (0,42 – 1,32) 0,308
Infarto de miocardio	130 (1,02)	142 (1,11)	0,91 (0,72 – 1,16) 0,464

Tabla 14: Resultados de seguridad del estudio de fase III ROCKET AF. Tabla reproducida del ensayo ROCKET AF³⁹.

Población del estudio	Pacientes con fibrilación auricular no valvular ³⁾		
Pauta de tratamiento	Xarelto 20 mg una vez al día (15 mg una vez al día en pacientes con insuficiencia renal moderada)	Warfarina ajustada hasta un objetivo de INR de 2,5 (rango terapéutico de 2,0 a 3,0)	Cociente de riesgos (hazard ratio) (IC 95%) valor de <i>p</i>
	Tasa de acontecimientos (100 pacientes-años)	Tasa de acontecimientos (100 pacientes-años)	
Hemorragia mayor y no mayor clínicamente relevante	1.475 (14,91)	1.449 (14,52)	1,03 (0,96 - 1,11) 0,442
Hemorragia mayor	395 (3,60)	386 (3,45)	1,04 (0,90 - 1,20) 0,576
Muerte causada por hemorragia*	27 (0,24)	55 (0,48)	0,50 (0,31 - 0,79) 0,003
Hemorragia en órgano crítico*	91 (0,82)	133 (1,18)	0,69 (0,53 - 0,91) 0,007
Hemorragia intracraneal*	55 (0,49)	84 (0,74)	0,67 (0,47 - 0,93) 0,019
Descenso de hemoglobina*	305 (2,77)	254 (2,26)	1,22 (1,03 - 1,44) 0,019
Transfusión de 2 o más unidades de concentrado de hematíes o sangre total*	183 (1,65)	149 (1,32)	1,25 (1,01 - 1,55) 0,044
Hemorragia no mayor clínicamente relevante	1.185 (11,80)	1.151 (11,37)	1,04 (0,96 - 1,13) 0,345
Mortalidad por cualquier causa	208 (1,87)	250 (2,21)	0,85 (0,70 - 1,02) 0,073

Tabla 15. Resultados de eficacia en pacientes con fibrilación auricular en el estudio ARISTOTLE. Tabla reproducida del ensayo ARISTOTLE⁴⁰.

	Apixaban N=9.120 n (%/año)	Warfarina N=9.081 n (%/año)	Cociente de riesgos (95% IC)	valor-p
Ictus o embolia sistémica	212 (1,27)	265 (1,60)	0,79 (0,66; 0,95)	0,0114
Ictus				
Isquémico o no especificado	162 (0,97)	175 (1,05)	0,92 (0,74; 1,13)	
Hemorrágico	40 (0,24)	78 (0,47)	0,51 (0,35; 0,75)	
Embolia sistémica	15 (0,09)	17 (0,10)	0,87 (0,44; 1,75)	

Tabla 16. Resultados de hemorragia y resultados clínicos netos en pacientes con fibrilación auricular en el estudio ARISTOTLE. Tabla reproducida del ensayo ARISTOTLE⁴⁰.

Outcome	Apixaban Group (N=9088)		Warfarin Group (N=9052)		Hazard Ratio (95% CI)	P Value
	Patients with Event	Event Rate	Patients with Event	Event Rate		
	no.	%/yr	no.	%/yr		
Primary safety outcome: ISTH major bleeding [†]	327	2.13	462	3.09	0.69 (0.60–0.80)	<0.001
Intracranial	52	0.33	122	0.80	0.42 (0.30–0.58)	<0.001
Other location	275	1.79	340	2.27	0.79 (0.68–0.93)	0.004
Gastrointestinal	105	0.76	119	0.86	0.89 (0.70–1.15)	0.37
Major or clinically relevant nonmajor bleeding	613	4.07	877	6.01	0.68 (0.61–0.75)	<0.001
GUSTO severe bleeding	80	0.52	172	1.13	0.46 (0.35–0.60)	<0.001
GUSTO moderate or severe bleeding	199	1.29	328	2.18	0.60 (0.50–0.71)	<0.001
TIMI major bleeding	148	0.96	256	1.69	0.57 (0.46–0.70)	<0.001
TIMI major or minor bleeding	239	1.55	370	2.46	0.63 (0.54–0.75)	<0.001
Any bleeding	2356	18.1	3060	25.8	0.71 (0.68–0.75)	<0.001
Net clinical outcomes						
Stroke, systemic embolism, or major bleeding	521	3.17	666	4.11	0.77 (0.69–0.86)	<0.001
Stroke, systemic embolism, major bleeding, or death from any cause	1009	6.13	1168	7.20	0.85 (0.78–0.92)	<0.001

* The bleeding outcomes were assessed in patients who received at least one dose of a study drug and events that occurred from the time the patients received the first dose of the study drug through 2 days after they received the last dose. The net clinical outcome includes all efficacy outcomes through the cutoff date for the efficacy analysis and bleeding outcomes that occurred from the time the patients received the first dose of the study drug through 2 days after they received the last dose. GUSTO denotes Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries, and TIMI Thrombolysis in Myocardial Infarction.

[†] The comparison of the primary safety outcome of bleeding according to the International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) criteria is in the hierarchical sequence preserving a type I error.

Tabla 17. Ictus y eventos embólicos sistémicos en el estudio ENGAGE AF-TIMI 48 (mITT, durante el tratamiento). Tabla reproducida del ensayo ENGAGE AF-TIMI 48⁴¹.

Variable principal de valoración	Edoxabán 60 mg (dosis reducida de 30 mg) (N = 7.012)	Warfarina (N = 7.012)
Primer ictus/EES^a		
n	182	232
Tasa de acontecimientos (%/año) ^b	1,18	1,50
HR (IC del 97,5 %)	0,79 (0,63-0,99)	
Valor p para no inferioridad ^c	< 0,0001	
Primer ictus isquémico		
n	135	144
Tasa de acontecimientos (%/año) ^b	0,87	0,93
HR (IC del 95 %)	0,94 (0,75-1,19)	
Primer ictus hemorrágico		
n	40	76
Tasa de acontecimientos (%/año) ^b	0,26	0,49
HR (IC del 95 %)	0,53 (0,36-0,78)	
Primer EES		
n (%/año) ^a	8 (0,05)	13 (0,08)
HR (IC del 95 %)	0,62 (0,26-1,50)	

Abreviaturas: HR = Hazard Ratio frente a warfarina, IC = intervalo de confianza, n = número de eventos, mITT = intención de tratar modificada, N = número de sujetos en la población mITT, EES = evento embólico sistémico.

Tabla 18. Acontecimientos hemorrágicos en el estudio ENGAGE AF-TIMI 48: Análisis de seguridad durante el tratamiento. Tabla reproducida del ensayo ENGAGE AF-TIMI 48⁴¹.

	Edoxabán 60 mg (dosis reducida de 30 mg) (N = 7.012)	Warfarina (N = 7.012)
Sangrado mayor		
n	418	524
Tasa de acontecimientos (%/año) ^a	2,75	3,43
HR (IC del 95 %)	0,80 (0,71-0,91)	
Valor p	0,0009	
Hemorragia intracraneal^b		
n	61	132
Tasa de acontecimientos (%/año) ^a	0,39	0,85
HR (IC del 95 %)	0,47 (0,34-0,63)	
Sangrado mortal		
n	32	59
Tasa de acontecimientos (%/año) ^a	0,21	0,38
HR (IC del 95 %)	0,55 (0,36-0,84)	
Sangrado no mayor clínicamente relevante		
n	1.214	1.396
Tasa de acontecimientos (%/año) ^a	8,67	10,15
HR (IC del 95 %)	0,86 (0,80-0,93)	
Cualquier sangrado confirmado^c		
n	1.865	2.114
Tasa de acontecimientos (%/año) ^a	14,15	16,40
HR (IC del 95 %)	0,87 (0,82-0,92)	

Abreviaturas: HR = *Hazard Ratio* frente a warfarina, IC = intervalo de confianza, n = número de sujetos con eventos, N = número de sujetos en la población de seguridad.

^a La tasa de eventos (%/año) se calcula como el número de eventos/sujeto-año de exposición.

^b La hemorragia intracraneal incluye el ictus hemorrágico primario, la hemorragia subaracnoidea, la hemorragia epidural/subdural y el ictus isquémico con conversión a hemorragia mayor. El número de hemorragias intracraneales incluye todas las hemorragias intracraneales notificadas en los formularios eCRD de sangrados cerebrovasculares y no intracraneales adjudicados y confirmados por los adjudicadores.

^c "Cualquier sangrado confirmado" incluye los que el adjudicador definió como clínicamente evidentes.