



INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO UT_ACOD/V5/21112016

Crterios y recomendaciones generales para el uso de los anticoagulantes orales directos (ACOD) en la prevencin del ictus y la embolia sistmica en pacientes con fibrilacin auricular no valvular

Fecha de publicacin: 21 de noviembre de 2016

La fibrilacin auricular (FA) es la arritmia cardaca crnica ms frecuente y se calcula que afecta a un 1-2% de la poblacin [1,2]. Su prevalencia se incrementa con la edad, de modo que se estima que la padece un 8,5% de la poblacin espaola mayor de 60 aos [3].

La FA confiere a los pacientes que la padecen un riesgo de ictus y embolia sistmica superior en 5 veces al de la poblacin general. Se estima que 1 de cada 5 ictus isqumicos est asociado a la presencia de FA. El tratamiento de la FA comprende dos estrategias complementarias. La primera de ellas tiene como objeto recuperar y mantener el ritmo sinusal (control del ritmo) mediante cardioversin elctrica o farmacolgica, que a menudo es seguida de tratamiento antiarrtmico de mantenimiento (FA paroxstica recurrente o FA persistente). En segundo lugar, en fases ms evolucionadas o situaciones donde el control del ritmo no es una opcin posible o se ha desestimado (FA permanente o crnica), la teraputica se dirige al control de la frecuencia cardaca, minimizando as la repercusin clnica de la FA. En paralelo, dado que la complicacin ms importante de la FA por su frecuencia e impacto en la mortalidad prematura y en la discapacidad es el ictus, el tratamiento antitrombtico debe acompaar a ambas estrategias. En presencia de riesgo emblico (ej.: CHADS₂ \geq 2 puntos) la anticoagulacin oral est plenamente indicada, salvo contraindicacin formal.

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

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

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

Ante la necesidad de establecer unas recomendaciones de uso para los ACOD, identificando aquellos pacientes en los que las ventajas de estos nuevos tratamientos sean mayores y asegurando que el incremento del nmero de pacientes tratados se produce de una forma prudente y acompasada con el conocimiento cientfico sobre estos medicamentos, la AEMPS public el 24 de Septiembre de 2012 el primer IPT sobre los ACOD (entonces denominados NACO) en la prevencin de eventos tromboemblicos en pacientes con FA no valvular. Desde entonces se han publicado actualizaciones de este documento en la medida que se ha dispuesto de informacin que as lo aconsejase. En el momento actual, la nueva evidencia proveniente de la reciente autorizacin de comercializacin de edoxabán y la experiencia de uso adquirida durante el curso de los ltimos aos han permitido profundizar en el conocimiento de las ventajas y las limitaciones de estos medicamentos en relacin a la estrategia de anticoagulacin clnica con AVK, aportando todo ello mayor solidez a la valoracin de su posicionamiento teraputico. Asimismo, debe tenerse en cuenta el impacto presupuestario de la sustitucin de los AVK por los ACOD, que aconseja disponer de un anlisis que identifique los grupos de pacientes prioritarios para estos nuevos tratamientos y permita as establecer una estrategia racional para su uso en el Sistema Nacional de Salud (SNS) en las indicaciones autorizadas.

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

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

Finalmente, el IPT no ha entrado en valorar situaciones temporales especficas como la cardioversin o la ablacin por cateter, en las cuales hay diversos anlisis post-hoc de los estudios pivotaes, un estudio exploratorio finalizado (X-VERT), as como estudios prospectivos en curso con los ACOD, (ej.: EMANATE, ENSURE-AF, RE-CIRCUIT, VENTURE, AXAFA) para evaluar la estrategia ms eficaz y segura en estos pacientes. Una vez dispongamos de los datos de los estudios especficos en curso ser el momento de valorar su inclusin en una seccin especfica del IPT o en un IPT separado.

1. EVIDENCIA DE EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA ANTICOAGULACIN ORAL EN LA PREVENCIN DEL ICTUS Y EMBOLIA SISTMICA EN PACIENTES CON FIBRILACIN AURICULAR Y FACTORES DE RIESGO TROMBOEMBOLICO ADICIONALES



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

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

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

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

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



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

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

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

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

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

2. EVALUACIÓN DEL RIESGO TROMBOEMBÓLICO Y HEMORRÁGICO

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

2.1. Evaluación de riesgo tromboembólico

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

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

2.2. Evaluación de riesgo hemorrágico

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

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

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

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

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

Aun aceptando que la decisión de iniciar tratamiento anticoagulante debe individualizarse [1, 2, 20, 21], el mínimo común denominador de las recomendaciones clínicas existentes para iniciar la TAO es una puntuación CHA2DS2-VASc ≥ 2 .

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

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

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

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

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

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

4.2.1. Situaciones clínicas:

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

4.2.2. Situaciones relacionadas con el control de INR

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

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

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

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

- Intervenciones quirúrgicas recientes o previstas en el sistema nervioso central.
- Hipertensión grave y/ o no controlada.
- Enfermedades hepáticas o renales graves (por el riesgo de sangrado).
- Alteración de la hemostasia (coagulación, fibrinólisis, función plaquetaria) hereditaria o adquirida con riesgo clínicamente relevante de hemorragia: hepatopatía asociada a coagulopatía; diátesis hemorrágica o discrasia sanguínea hemorrágica; trombocitopenias con recuentos plaquetarios inferiores a 50.000/ mm³; aumento de la actividad fibrinolítica (ej.: tras operaciones de pulmón, próstata, útero, etc.); tratamiento concomitante con fibrinolíticos.

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

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

5.1 Inicio del tratamiento

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

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

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

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

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

5.2. Seguimiento de los pacientes

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

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

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

6. CRITERIOS PARA EL USO DE LOS ANTICOAGULANTES ORALES DIRECTOS

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

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

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

7. NOTIFICACIÓN DE REACCIONES ADVERSAS

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

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

8. REFERENCIAS

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



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



GRUPO DE EXPERTOS

(Por orden alfabético)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Eva Rocío Alfaro Lara

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

Cristina Avendaño Solá

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

Gonzalo Calvo Rojas

Servicio de Farmacología Clínica. Hospital Clínic. Barcelona.

Centro de Información Farmacoterapéutica del Servicio Galego de Saude

Comité de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Atención Primaria de Euskadi

Comunidad Autónoma de Andalucía

Antoni Dávalos Errando

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

Raúl García Estepa

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

José María Lobos Bejarano

Centro de Salud Jazmín. Madrid.

José Luis López-Sendón

Servicio de Cardiología. Hospital de La Paz. Madrid.

Pascual Marco Vera

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

Programa Armonización del CatSalut

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

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

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

Estudio y Referencia	Diseño y objetivo, validez interna	Población estudiada	Pauta de tratamiento	VARIABLES PRINCIPALES DE EFICACIA Y SEGURIDAD	Resultados
RE-LY Pradaxa EPAR EMEA/H/C/000829/ X/13/G Connolly, <i>et al.</i> NEJM. 2009; 361: 1139-51.	Diseño: ECA, prospectivo, multicéntrico, de no-inferioridad, doble ciego para grupos DE, abierto grupo WA. Objetivo: comparar la eficacia y seguridad de DE (dos dosis, ambas a doble ciego) respecto a WA (abierto, no ciego) en pacientes con FA y riesgo aumentado de ictus. Validez interna: Estudio abierto, no ciego, lo que limita su validez interna. Análisis de no-inferioridad en la población ITT en lugar de en la población PP, aunque análisis "post-hoc" PP fue consistente con en análisis ITT.	Sujetos aleatorizados: N = 18.113 pacientes Media de edad: 71 años. Varones: 64%. - DE 150 mg (n=6.076) - DE 110 mg (n=6.015) - WA dosis ajustada (INR: 2-3) (n=6022) Criterios de inclusión: FA y al menos uno de los siguientes (CHADS ₂ ≥1): ictus o AIT previo; FEVI <40%; ICC clase funcional ≥ II de la NYHA; edad ≥ 75 años o 65-74 en caso de DM, HTA o enfermedad coronaria. Criterios principales de exclusión (14 en total): Ictus reciente (14 días) o ictus severo (6 meses antes); riesgo aumentado de hemorragia; ACr <30 ml/min; enfermedad hepática, enfermedad valvular significativa, embarazo; antecedentes de hemorragia intracranial.	Tratamientos: - DE 150 mg BID - DE 110 mg BID - WA (dosis ajustada; INR: 2-3) Duración: 2 años (mediana de seguimiento).	Eficacia: Incidencia combinada de ictus y ES. Criterio de no inferioridad: límite superior del IC 95% bilateral (97,5% unilateral) del riesgo relativo de ictus o ES con DE comparado con WA < 1,46. Todos los análisis (no-inferioridad y superioridad) por ITT. Tiempo hasta el primer evento. Modelo de regresión de Cox. Seguridad: Hemorragia mayor (descenso Hb ≥ 20 g/L, transfusión 2 unidades sanguíneas, o hemorragia fatal o en órgano crítico).	Ictus/ES: DE 150 mg BID vs. WA (ITT): % anual: 1,12% vs. 1,72%; RAR = -0,60% anual HR: 0,65; IC95%: 0,52 a 0,81 P no-inferioridad ≤ 0,0001 P superioridad = 0,0001 DE 110 mg BID vs. WA (ITT): % anual: 1,54% vs. 1,72%; RAR = -0,18% anual (NS) HR: 0,90; IC95%: 0,73 a 1,09 P no-inferioridad ≤ 0,0001 P superioridad = 0,2721 Mortalidad por cualquier causa: DE 150 mg BID vs. WA: % anual: 3,64% vs. 4,13%; RAR = -0,49% anual (NS) HR: 0,88; IC95%: 0,77 a 1,00 P superioridad = 0,0517 DE 110 mg BID vs. WA: % anual: 3,75% vs. 4,13%; RAR = -0,38% anual (NS) HR: 0,91; IC95%: 0,80 a 1,03 P superioridad = 0,1308 Hemorragia mayor: DE 150 mg BID vs. WA: % anual: 3,40% vs. 3,61%; RAR = -0,21% anual (NS) HR: 0,93; IC95%: 0,81 a 1,07 P superioridad = 0,3146 DE 110 mg BID vs. WA: % anual: 2,92% vs. 3,61%; RAR = -0,69% anual HR: 0,81; IC95%: 0,70 a 0,93 P superioridad = 0,0027 Otros: reducción significativa de HIC (RAR ≈ -0,5% anual) y con hemorragia con amenaza para la vida (RAR ≈ -0,5% anual) con ambas dosis de DE, pero aumento significativo de hemorragia GI (RAR ≈ +0,5% anual; dosis de 150 mg BID) y dispepsia (RAR ≈ +3% anual), y tendencia no significativa a más IM (RAR ≈ +0,2% anual).
ROCKET-AF Xarelto EPAR EMEA/H/C/000944/ II/0012 Patel, <i>et al.</i> NEJM. 2011; 365: 883-91.	Diseño: ECA, prospectivo, multicéntrico, de no-inferioridad, doble ciego. Objetivo: comparar la eficacia y seguridad de RIV respecto a WA en pacientes con FA y riesgo aumentado de ictus. Validez interna: Estudio doble ciego. Análisis de no-inferioridad en la población PP. Análisis de superioridad por ITT con disminución del efecto con respecto al análisis PP.	Sujetos aleatorizados: N = 14.264 pacientes Mediana de edad: 73 años. Varones: 60%. - RIV 20 mg (n=7.131) - WA dosis ajustada (INR: 2-3) (n=7.133) Criterios de inclusión: FA con riesgo moderado/alto de ictus (puntuación CHADS ₂ ≥ 2); historia de ictus, AIT o ES previo, o al menos 2 de los siguientes factores de riesgo: ICC o FEVI ≤35%; HTA; edad ≥ 75 años; DM. Criterios principales de exclusión (31 en total): Ictus reciente (14 días) o ictus severo (6 meses antes); riesgo aumentado de hemorragia; ACr <30 ml/min; enfermedad hepática, enfermedad valvular significativa, embarazo; antecedentes de hemorragia intracranial.	Tratamientos: - RIV 20 mg OD. Reducción de dosis a 15 mg OD si ACr 15-49 ml/min (IR moderada-grave). - WA (dosis ajustada; INR:2-3) Duración: 590 días (mediana de seguimiento PP) (707 días ITT).	Eficacia: Incidencia combinada de ictus y ES. Criterio de no inferioridad: límite superior del IC 95% bilateral (97,5% unilateral) del riesgo relativo de ictus o ES con RIV comparado con WA < 1,46. Análisis de no-inferioridad PP y superioridad ITT. Tiempo hasta el primer evento. Modelo de regresión de Cox. Seguridad: Hemorragia clínicamente relevante: incidencia combinada de hemorragia mayor (descenso Hb ≥ 20 g/L, transfusión 2 unidades sanguíneas, o hemorragia fatal o en órgano crítico o incapacidad permanente) y menor clínicamente relevante (no cumple criterios de hemorragia mayor pero requiere atención médica).	Ictus/ES: RIV 20 mg OD vs. WA (No-inferioridad PP) % anual: 1,71% vs. 2,16%; RAR = -0,45% anual HR: 0,79; IC95%: 0,66 a 0,96 P no-inferioridad < 0,001 RIV 20 mg OD vs. WA (Superioridad ITT) % anual: 2,12% vs. 2,42%; RAR = -0,30% anual (NS) HR: 0,88; IC95%: 0,74 a 1,03 P superioridad = 0,117 Mortalidad por cualquier causa: RIV 20 mg OD vs. WA: % anual: 4,52% vs. 4,91%; RAR = -0,39% anual (NS) HR: 0,92; IC95%: 0,82 a 1,03 P superioridad = 0,152 Hemorragia clínicamente relevante: RIV 20 mg OD vs. WA: % anual: 14,91% vs. 14,52%; RAR = +0,61% anual (NS) HR: 1,03; IC95%: 0,96 a 1,11 P superioridad = 0,442 Hemorragia mayor: RIV 20 mg OD vs. WA: % anual: 3,60% vs. 3,45%; RAR = +0,15% anual (NS) HR: 1,04; IC95%: 0,90 a 1,20 P superioridad = 0,576 Otros: reducción significativa de HIC (RAR ≈ -0,3% anual) y hemorragia fatal (RAR ≈ -0,2% anual) con RIV, pero aumento significativo de hemorragia GI (RAR ≈ +0,6% anual).



Estudio y Referencia	Diseño y objetivo, validez interna	Población estudiada	Pauta de tratamiento	Variables principales de eficacia y seguridad	Resultados
<p>ARISTOTLE Eliquis® EPAR EMA/H/C/002148/X/004/G Granger <i>et al.</i> NEJM 2011; 365: 981-92.</p>	<p>Diseño: ECA, prospectivo, multicéntrico, de no-inferioridad, doble ciego. Objetivo: comparar la eficacia y seguridad de API respecto a WA en pacientes con FA y riesgo aumentado de ictus. Validez interna: Estudio doble-ciego. Análisis de no-inferioridad y superioridad en la población ITT. Análisis secundario PP consistente con el análisis ITT.</p>	<p>Sujetos aleatorizados: N = 18.201 pacientes Mediana de edad: 70 años. Varones: 65%. - API 5 mg BID (n=9.120) - WA dosis ajustada (INR: 2-3) (n=9.081) Criterios de inclusión: FA permanente o persistente con riesgo moderado/alto de ictus (puntuación CHADS₂ ≥ 1); edad ≥ 75 años; historia de ictus, AIT o ES previo; ICC sintomática en los últimos 3 meses o FEVI ≤40%; DM; HTA en tto farmacológico. Criterios principales de exclusión (19 en total): AF debida a causas reversibles; estenosis mitral clínicamente significativa o prótesis mecánica; riesgo aumentado de hemorragia; hemorragia intracranial previa; ACr <25 ml/min; ALT o AST >2×LSN o bilirrubina total ≥1,5×LSN; antecedentes de hemorragia intracranial.</p>	<p>Tratamientos: - 5 mg BID. Reducción de dosis a 2,5 mg BID en pacientes con al menos 2 de los 3 criterios siguientes: 1) <i>Edad ≥ 80 años</i>; 2) <i>Peso corporal ≤ 60 kg</i>; 3) <i>Creatinina sérica ≥ 1,5 mg/dl (133 micromol/l)</i> - WA (dosis ajustada; INR:2-3) Duración: 1,8 años (mediana de seguimiento ITT).</p>	<p>Eficacia: Incidencia combinada de ictus y ES. Criterio de no inferioridad: límite superior del IC 95% bilateral (97,5% unilateral) del riesgo relativo de ictus o ES con RIV comparado con WA < 1,38. Análisis de no-inferioridad y superioridad ITT. Tiempo hasta el primer evento. Modelo de regresión de Cox. Seguridad: - Hemorragia mayor (descenso Hb ≥ 20 g/L, transfusión 2 unidades sanguíneas, o hemorragia fatal o en órgano crítico).</p>	<p>Ictus/ES: <u>API 5 mg BID vs. WA (No-inferioridad y superioridad ITT)</u> % anual: 1,27% vs. 1,60%; RAR = -0,33% anual HR: 0,79; IC95%: 0,66 a 0,95 P no-inferioridad < 0,001 P superioridad = 0,01 Mortalidad por cualquier causa: <u>API 5 mg BID vs. WA:</u> % anual: 3,52% vs. 3,94%; RAR = -0,42% anual HR: 0,89; IC95%: 0,80 a 0,99 P superioridad = 0,047 Hemorragia mayor: <u>API 5 mg BID vs. WA:</u> % anual: 2,13% vs. 3,09%; RAR = -0,96% anual HR: 0,69; IC95%: 0,60 a 0,80 P superioridad < 0,001 Otros: reducción significativa de HIC (RAR ≈ -0,5% anual) y hemorragia clínicamente relevante (RAR ≈ -1,94% anual) con API, sin diferencias significativas en hemorragia GI.</p>
<p>ENGAGE AF-TIMI 48 Lixiana® EPAR EMA/H/C/002629/0000 Giugliano, <i>et al</i> NEJM. 2013;369:2093-2104.</p>	<p>Diseño: ECA, prospectivo, multicéntrico, de no inferioridad, doble ciego. Objetivo: Comparar la eficacia y seguridad de dos regímenes de dosis de EDO respecto a WA en pacientes con FA y riesgo aumentado de ictus. Validez interna: Estudio doble ciego. Análisis de no inferioridad en la población mITT. Análisis de superioridad en la población ITT. Análisis preespecificado PP consistente con el análisis mITT.</p>	<p>Sujetos aleatorizados: N= 21.105Mediana de edad: 72 años Varones: 62% -EDO 60mg (n=7035) -EDO 30mg (n=7034) -WA dosis ajustada (INR: 2-3) (n=7036) Criterios de inclusión: FA paroxística, permanente o persistente con riesgo moderado/alto de ictus (puntuación CHADS₂ ≥ 2); historia de ictus, AIT o ES previo; edad ≥ 75 años; ICC; HTA; DM. Criterios principales de exclusión (25 en total): AF debida a causas reversibles; ACr <30ml/min; riesgo aumentado de hemorragia; terapia antiplaquetaria doble; estenosis mitral moderada a grave; otras indicaciones para terapia anticoagulante; síndrome coronario agudo, revascularización coronaria o ictus (30 días antes); antecedentes de hemorragia intracranial.</p>	<p>Tratamientos: -EDO 60mg OD. Reducción de dosis a 30mg OD en pacientes con ACr 30-49 ml/min o peso corporal <60kg o en tratamiento con inhibidores potentes de P-gp. -EDO 30mg OD. Reducción de dosis a 15mg OD en pacientes con ACr 30-49 ml/min o peso corporal <60kg o en tratamiento con inhibidores potentes de P-gp. -WA (dosis ajustada, INR: 2-3) Duración: 2,8 años (mediana de seguimiento).</p>	<p>Eficacia: Incidencia combinada de ictus y ES. Criterio de no inferioridad: límite superior del IC 97,5% unilateral del riesgo relativo de ictus o ES con EDO comparado con WA <1,38. Análisis de no-inferioridad mITT y superioridad ITT. Tiempo hasta el primer evento. Modelo de regresión de Cox. Seguridad: Hemorragia mayor (hemorragia mortal; hemorragia sintomática en área u órgano crítico; descenso de Hb≥ 2,0 g/L o transfusión de 2 unidades sanguíneas).</p>	<p>Ictus/ES: <u>EDO 60 mg OD vs WA (No-inferioridad mITT)</u> % anual: 1,18% vs. 1,50%; RAR = -0,32% anual HR: 0,79; IC97,5%: 0,63 a 0,99 P no-inferioridad < 0,001. <u>EDO 60 mg OD vs WA (Superioridad ITT)</u> % anual: 1,57% vs 1,80%; RAR = -0,23% anual (NS) HR: 0,87; IC97,5%: 0,73 a 1,04 P superioridad = 0,08 Mortalidad por cualquier causa: <u>EDO 60 mg OD vs WA</u> % anual: 3,99% vs 4,35%; RAR = -0,36% anual (NS) HR: 0,92; IC95%: 0,83 a 1,01 P superioridad = 0,08 Hemorragia mayor: <u>EDO 60 mg OD vs WA</u> % anual: 2,75% vs 3,43%; RAR = -0,68% anual HR: 0,80; IC95%: 0,71 a 0,91 P superioridad <0,001 Otros: reducción significativa de HIC (RAR ≈ -0,5% anual) y hemorragia fatal (RAR ≈ -1,2% anual) con EDO 60 mg, pero aumento significativo de hemorragia GI (RAR ≈ +0,3% anual).</p>

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

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

MANEJO DE LAS COMPLICACIONES HEMORRÁGICAS DE LOS ACOD

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

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

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

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

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

RECOMENDACIONES PARA EL MANEJO DE LAS COMPLICACIONES HEMORRÁGICAS DE LOS ACOD

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

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

MANEJO PERIOPERATORIO DE LOS ACOD

Reversión antes de la cirugía

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

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

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

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

Elección del tipo de anestesia

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

Reintroducción de la anticoagulación a largo plazo tras cirugía

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

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

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

RECOMENDACIONES PARA EL MANEJO PERIOPERATORIO DE LOS ACOD

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