

Crterios 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

Fecha de publicación: 19 de diciembre de 2012

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

La FA confiere a los pacientes que la padecen un riesgo de ictus y embolia sistémica superior en 5 veces al de la población general. Se estima que 1 de cada 5 ictus isquémicos están asociados a la presencia de FA. El tratamiento de la FA comprende dos estrategias complementarias. La primera de ellas tiene como objeto recuperar y mantener el ritmo sinusal (control del ritmo) mediante cardioversión eléctrica o farmacológica, que a menudo es seguida de tratamiento antiarrítmico de mantenimiento (FA paroxística recurrente o FA persistente). En segundo lugar, en fases más evolucionadas o situaciones donde el control del ritmo no es una opción posible o se ha desestimado (FA permanente o crónica), la terapéutica se dirige al control de la frecuencia cardiaca, minimizando así la repercusión clínica de la FA. En paralelo, dado que la complicación más importante de la FA por su frecuencia e impacto en la mortalidad prematura y en la discapacidad es el ictus, el tratamiento antitrombótico debe acompañar a ambas estrategias. En presencia de riesgo embólico (ej.: CHADS₂ ≥ 2 puntos) la anticoagulación oral está plenamente indicada, salvo contraindicación formal.

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

En los últimos años se han desarrollado nuevos medicamentos anticoagulantes, tales como el inhibidor directo de la trombina dabigatrán etexilato (Pradaxa®) [4,5], y los inhibidores directos del factor X activado rivaroxabán (Xarelto®) [6,7] y apixabán (Eliquis®) [8], que han demostrado ya un beneficio-riesgo favorable en diversas condiciones clínicas en las que está indicada la anticoagulación. La utilización de los nuevos anticoagulantes se asocia con beneficios e inconvenientes respecto del uso de AVK que han sido ya materia de amplia discusión en las respectivas evaluaciones por parte de las agencias reguladoras europeas para su autorización. No hay duda en que dicha evaluación se mantendrá viva además en los próximos años, a lo largo de los cuales irán apareciendo los resultados de nuevos ensayos clínicos para nuevas condiciones de uso y se irá acumulando la experiencia adquirida

poscomercialización. Todo ello contribuirá a delimitar de forma más robusta el puesto en terapéutica de estos nuevos medicamentos.

En el momento actual, surge ya la necesidad de establecer unas recomendaciones de uso para estos nuevos anticoagulantes, identificando aquellos pacientes en los que las ventajas de estos nuevos tratamientos sean mayores y asegurando que el incremento del número de pacientes tratados se produce de una forma prudente y acompasada con el incremento del conocimiento científico sobre estos medicamentos.

Asimismo, debe tenerse en cuenta el impacto presupuestario de la sustitución de los AVK por los nuevos anticoagulantes, que aconseja disponer de un análisis que identifique los grupos de pacientes prioritarios para estos nuevos tratamientos y permita así establecer una estrategia racional para su uso en el Sistema Nacional de Salud (SNS) en las indicaciones autorizadas.

Algunas Comunidades Autónomas han realizado ya algún ejercicio de esta índole para dabigatrán [9-17] y se impone ahora un esfuerzo más global que aglutine los trabajos ya realizados e incluya los tres nuevos anticoagulantes, estableciendo criterios de utilización comunes para todo el SNS, teniendo en cuenta que los AVK siguen siendo una piedra angular en el manejo de estos pacientes. Las recomendaciones del presente informe de posicionamiento terapéutico están basadas en la evidencia referenciada y en el consenso del grupo multidisciplinar.

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

En pacientes con FA auricular no valvular, los AVK reducen el riesgo de ictus en un 64% en comparación con placebo [18] y, asociados a una monitorización adecuada, presentan una relación beneficio/riesgo favorable, considerándose coste-efectivos [19].

Los nuevos anticoagulantes dabigatrán (Pradaxa®), rivaroxabán (Xarelto®) y apixabán (Eliquis®) 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).

El estado actual de evaluación y autorización de cada uno de ellos en la indicación de prevención del ictus y embolia sistémica en pacientes con FA no valvular se describe a continuación.

	Pradaxa (dabigatrán)	Xarelto (rivaroxabán)
Indicación	<p>Prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes adultos con fibrilación auricular no valvular, con uno o más de los siguientes factores de riesgo:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ictus, ataque isquémico transitorio o embolia sistémica (ES) previos; - Fracción de eyección ventricular izquierda < 40%; - Insuficiencia cardíaca sintomática \geq Clase 2 escala New York Heart Association (NYHA); - Edad \geq 75 años; - Edad \geq 65 años asociada a uno de los siguientes: diabetes mellitus, enfermedad coronaria o hipertensión. 	<p>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.</p>
Posología habitual	150 mg BID	20 mg OD
Ajuste de dosis	<p>110 mg BID en:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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. 	<p>15 mg OD en:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Insuficiencia renal moderada (ACr: 30-49 ml/min). - Insuficiencia renal grave (ACr: 15-29 ml/min).
Contraindicaciones	<ul style="list-style-type: none"> - Alergia al principio activo o excipientes (colorante amarillo anaranjado E-110). - Insuficiencia renal grave (ACr < 30 ml/min). - Hemorragia activa clínicamente significativa. - Lesiones o enfermedades con un riesgo significativo de sangrado mayor*. - Tratamiento concomitante con cualquier otro fármaco anticoagulante como la heparina no fraccionada (HNF), heparina de bajo peso molecular (enoxaparina, dalteparina, etc.), fármacos similares a la heparina (fondaparinux, etc.) anticoagulantes orales (warfarina rivaroxabán, apixabán, etc.), 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, tacrolimus y dronedarona. - Pacientes con prótesis valvulares cardíacas. 	<ul style="list-style-type: none"> - 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 como la heparina no fraccionada (HNF), heparina de bajo peso molecular (enoxaparina, dalteparina, etc.), fármacos similares a la heparina (fondaparinux, etc.) anticoagulantes orales (warfarina, apixabán, dabigatrán), 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.
Precauciones especiales	<p>Evaluar función renal:</p> <ul style="list-style-type: none"> - antes de iniciar tratamiento: a fin de excluir pacientes con insuficiencia renal grave (es decir, ACr < 30 ml/min). - durante el tratamiento: 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. 	<ul style="list-style-type: none"> - 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. 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 intracraneal reciente, varices esofágicas conocidas o sospechadas, malformaciones arteriovenosas, aneurismas vasculares o anomalías vasculares intraespinales o intracerebrales importantes

Dabigatrán (Pradaxa). Dabigatrán ha demostrado un perfil beneficio/riesgo favorable para la prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con FA no valvular y al menos un factor de riesgo adicional de complicaciones tromboembólicas [4,5]. Las conclusiones sobre el beneficio/riesgo de dabigatrán en dicha indicación derivan principalmente del estudio pivotal RE-LY [20], multicéntrico, aleatorizado, abierto, comparativo frente a dosis ajustadas de warfarina para un INR ajustado entre 2-3 (ANEXO I).

Rivaroxabán (Xarelto). Rivaroxabán ha demostrado un perfil beneficio/riesgo favorable para la prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con FA no valvular y al menos un factor de riesgo adicional de complicaciones tromboembólicas [6,7]. Las conclusiones sobre el beneficio/riesgo de rivaroxabán en dicha indicación derivan principalmente del estudio pivotal ROCKET-AF [21], multicéntrico, aleatorizado, doble-ciego, comparativo frente a dosis ajustadas de warfarina para un INR ajustado entre 2-3 (ANEXO I).

Apixabán (Eliquis). Apixabán presenta un estudio comparativo doble-ciego versus warfarina (estudio ARISTOTLE) [22] y un estudio adicional, también doble-ciego, comparativo con ácido acetilsalicílico (AAS) (estudio AVERROES) [23] en la prevención del ictus y embolia sistémica en pacientes con FA.

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). Tanto dabigatrán como rivaroxabán presentan un perfil beneficio/riesgo favorable para la prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con FA no valvular y al menos un factor de riesgo adicional de complicaciones tromboembólicas. Tanto dabigatrán como rivaroxabán son alternativas terapéuticas válidas en esta indicación. La evaluación del beneficio/riesgo de apixabán en esta indicación está en curso por las agencias reguladoras europeas. El presente documento se actualizará en el momento en que se emita un dictamen al respecto.

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 trombotico y hemorrágico en cada paciente.

2.1. Evaluación de riesgo tromboembólico

La escala CHADS₂ [24] es la escala de evaluación de riesgo tromboembólico que tiene un uso más amplio en la práctica y la más utilizada en la literatura científica (Tabla 2).

CHADS ₂ *	Descripción	Puntos
C ("Congestive heart failure")	historia reciente de insuficiencia cardiaca congestiva	1
H ("Hypertension")	historia de hipertensión arterial	1
A ("Age")	edad > 75 años	1
D ("Diabetes")	historia de diabetes mellitus	1
S ₂ ("Stroke")	historia de ictus/AIT, puntuación doble	2
Puntuación máxima		6

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 $\mu\text{mol/L}$ ($\geq 2,3$ 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 ó 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 ó 2
Puntuación máxima		9

Tabla 2. Evaluación del riesgo tromboembólico y hemorrágico. *Gage et al, 2001. †Adaptado de Pisters et al, 2010. AAS = ácido acetilsalicílico; AST/ALT = aspartato-transferasa/alanino-transferasa; AIT = accidente isquémico transitorio; BRB = bilirrubina.

Existe consenso en las guías internacionales sobre la preferencia de anticoagular, salvo contraindicación, a aquellos pacientes con una puntuación CHADS₂ ≥ 2 [1,2,25,26], mientras que en pacientes con una puntuación CHADS₂ < 2, la decisión terapéutica debe individualizarse.

Más recientemente se ha propuesto la escala CHA₂DS₂-VASc [27] que contempla criterios adicionales para discriminar mejor el riesgo embólico de los pacientes con puntuación CHADS₂ < 2. Esta nueva escala ha sido adoptada en las recomendaciones de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) [1], pero no así en recomendaciones análogas de otros países como Estados Unidos [2,25] o Canadá [26]. No existen en la actualidad datos concluyentes de estudios aleatorizados que permitan concluir que la anticoagulación presente una relación beneficio/riesgo superior a la antiagregación con AAS o con AAS y clopidogrel en pacientes con CHADS₂ < 2.

2.2. Evaluación de riesgo hemorrágico

El riesgo de hemorragia se debe valorar en todos los pacientes candidatos a la TAO. La guía europea de FA [1]

propone la utilización de la escala HAS-BLED (Tabla 2) [28]. Una puntuación de 3 o más indica un alto riesgo de sangrado.

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 recomendar un seguimiento más estrecho en pacientes con alto riesgo hemorrágico.

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

Aún aceptando que la decisión de iniciar tratamiento anticoagulante debe individualizarse [1,2,25,26], puede establecerse como regla general que se recomienda la TAO (tradicionalmente con AVK hasta alcanzar un INR estable en un rango de 2-3) en pacientes con una puntuación CHADS₂ ≥ 2 .

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

Se define la FA no valvular 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 nuevos anticoagulantes orales, 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. No hay datos en FA valvular con los nuevos anticoagulantes.

4.2. Situaciones en pacientes con fibrilación auricular no valvular en las que los nuevos anticoagulantes orales pueden presentar un mayor beneficio en comparación con los AVK y se justifica su elección 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 de warfarina;**
- **Pacientes con antecedentes de hemorragia intracraneal (HIC)** 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 [29] y/o microsangrados corticales múltiples [30]. Los nuevos anticoagulantes podrían representar un beneficio en comparación con AVK en estos pacientes debido a su menor potencial para inducir HIC [20,21; 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

nuevos anticoagulantes podrían representar una alternativa en estos pacientes;

- **Pacientes en tratamiento con AVK que han presentado episodios hemorrágicos graves a pesar de un buen control de INR.** Entre otras opciones terapéuticas, los nuevos anticoagulantes podrían representar una alternativa, salvo en el caso de hemorragia gastrointestinal, ya que dabigatrán y rivaroxabán aumentaron el riesgo de hemorragias gastrointestinales en estudios comparativos con AVK [20,21; ANEXO I].

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 inadecuado cuando el porcentaje de tiempo en rango terapéutico (TRT) sea inferior al 65% [31], calculado por el método de Rosendaal [32]. En los casos en los que este método no esté disponible, se considerará que el control de INR es inadecuado cuando el porcentaje de valores de INR dentro de rango terapéutico 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 u otros procedimientos invasivos, manipulaciones dentales, 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 nuevos anticoagulantes) 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 (p.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.
- Pacientes con caídas frecuentes.
- 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 (p.ej. tras operaciones de pulmón, próstata, útero, etc.); tratamiento concomitante con fibrinolíticos.

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 de forma relevante la eficacia del tratamiento antitrombótico. Es improbable que un paciente no cumplidor con otras medicaciones lo sea con los nuevos anticoagulantes.

La decisión de iniciar tratamiento con los nuevos anticoagulantes 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 dabigatrán se deben seguir las recomendaciones recientes de la AEMPS con respecto a la evaluación de la función renal [33]:

- 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.

Como medida de precaución, se recomienda el mismo grado de monitorización de la función renal en el caso de rivaroxabán, ya que se requiere ajuste de dosis en presencia de insuficiencia renal moderada-grave.

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 programadas, ajustes de dosis por cambio en la función renal, interacciones farmacológicas u otra causa, cambio del tipo de anticoagulante, etc.).

Este seguimiento debe efectuarse con frecuencia. La no necesidad de monitorización rutinaria de la actividad anticoagulante para los nuevos fármacos (ej.: dabigatrán, rivaroxabán) 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 nuevos anticoagulantes, teniendo en cuenta que no se dispone aún de antidotos específicos para estos nuevos fármacos. Dichos protocolos deben tener en cuenta la información recogida en las fichas técnicas autorizadas de los diferentes medicamentos [4,6,8], así como las guías de práctica clínica disponibles [34].

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 introducir las pastillas en pastilleros, deberá de hacerse con el propio blister recortado.

6. CRITERIOS PARA EL USO DE LOS NUEVOS ANTICOAGULANTES

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 nuevos anticoagulantes, así como su referencia en las secciones anteriores. Para iniciar tratamiento con uno de los nuevos anticoagulantes, 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 nuevos anticoagulantes (ver tabla 1 y referencias 4 y 6)
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 intuir 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 nuevos anticoagulantes. 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/docs/notificacion-SRA.pdf>



8. REFERENCIAS

1. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, 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: 2369-429.
2. Furie KL, Kasner SE, Adams RJ, et al. Guidelines for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke or Transient Ischemic Attack: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2011; 42: 227-76.
3. Cea-Calvo L, Redón J, Lozano JV, et al. Prevalencia de fibrilación auricular en la población española de 60 o más años de edad. Estudio PREV-ICTUS. *Rev Esp Cardiol*. 2007; 60: 616-24.
4. 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. Gómez D, Paladio N, Almazán C; Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut. Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya, Dabigatrán etexilat en la profilaxi de l'accident vascular cerebral i de l'embolisme sistèmic en fibril·lació auricular no valvular. Noviembre 2011. Disponible en: http://www10.gencat.cat/catsalut/archivos/instruccions/instruccio_03-2011_informe_dabigatrán.pdf
10. Baquero Barroso MJ, Álvarez-Cienfuegos A, Candela Marroquín E; Oficina de Evaluación de Medicamentos. Servicio Extremeño de Salud. Dabigatrán [en fibrilación auricular no valvular]. Hoja de Evaluación de Nuevos Medicamentos. 2011;(2). Disponible en: <http://saludcomunitaria.files.wordpress.com/2011/11/20110930-deofevalmto-hnft-dabigatrc3a1n-fa-v10.pdf>
11. Grupo de Trabajo; Subdirección General de Compras de Farmacia y Productos Sanitarios de la Consejería de Sanidad de la Comunidad de Madrid. Nuevos anticoagulantes para la prevención del ictus en la fibrilación auricular no valvular: Recomendaciones de la Comunidad de Madrid. Diciembre 2011. Disponible en: <http://www.madrid.org/cs/>
12. SACYL. Dabigatrán: pros y contras. Disponible en: <http://www.fqscyl.es/profesionales/es/farmacia/uso-racional-medimento/publicaciones-urm/dabigatrán-pros-contras>
13. Servicio de Uso Racional del Medicamento. Dirección General de Farmacia. Servicio Canario de Salud. Indicación revisada del Dabigatrán (Pradaxa®). Diciembre 2011. Disponible en: http://www2.gobiernodecanarias.org/sanidad/scs/content/b6c8828b-2701-11e1-bded-83400f7d5093/Noticia_Indicaci%C3%B3n_%20revisada_Dabigatrán.pdf
14. Galindo Rueda MM. Dabigatrán. Fibrilación auricular no valvular. Hoja de evaluación de medicamentos. Octubre 2011, Vol. XII(2). Disponible en: <http://www.murciasalud.es/recursos/ficheros/223029-dabigatrán.pdf>
15. Resolución 291/2012, de 10 de febrero, del Director Gerente del Servicio Navarro de Salud-Osasunbidea, por la que se aprueban instrucciones para la utilización de Dabigatrán (PRADAXA®) en el Servicio Navarro de Salud-Osasunbidea.
16. Osakidetza. Dabigatrán (Pradaxa) en el tratamiento de la fibrilación auricular no valvular. INFAC. Vol. 20(1). 2012. Disponible en: http://www.osakidetza.euskadi.net/r85-ckpubl02/eu/contenidos/informacion/cevime_infac/eu_miez/adjuntos/Infac_Vol_20_n_1.pdf
17. Centro Andaluz de Documentación e Información de Medicamentos (CADIME). Informe de evaluación de dabigatrán (DCI). Marzo 2012. Disponible en: http://www.cadime.es/docs/informes/CADIME_INT2012_DABIGATRA_N.pdf
18. 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.
19. Navarro JL, César JM, Fernández MA, et al. Tratamiento anticoagulante oral. Estudio coste/beneficio. *Rev Adm Sanit*. 2008; 6: 525-42.
20. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009; 361: 1139-51.
21. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011; 365: 883-91.
22. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011; 365: 981-92.
23. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011; 364: 806-17.
24. 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.
25. 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.
26. Skanes AC, Healey JS, Cairns JA, et al; Canadian Cardiovascular Society Atrial Fibrillation Guidelines Committee. Focused 2012 update of the Canadian Cardiovascular Society atrial fibrillation guidelines: recommendations for stroke prevention and rate/rhythm control. *Can J Cardiol*. 2012; 28: 125-36.
27. 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.
28. 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.
29. Smith EE, Rosand J, Knudsen KA, et al. Leukoaraiosis is associated with warfarin-related hemorrhage following ischemic stroke. *Neurology*. 2002; 59: 193-7.
30. Lee SH, Ryu WS, Roh JK. Cerebral microbleeds are a risk factor for warfarin-related intracerebral hemorrhage. *Neurology*. 2009; 72: 171-6.
31. Connolly SJ, Pogue J, Eikelboom J, et al; ACTIVE W Investigators. Benefit of oral anticoagulant over antiplatelet therapy in atrial fibrillation depends on the quality of international normalized ratio control achieved by centers and countries as measured by time in therapeutic range. *Circulation*. 2008; 118: 2029-37.



32. 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.

33. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Dabigatrán (Pradaxa®) y riesgo de hemorragia: nuevas recomendaciones de vigilancia de la función renal. Octubre 2011. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2011/docs/NI-MUH_21-2011.pdf

34. Cushman M, Lim W, Zakai NA. 2011 Clinical Practice Guide on Anticoagulant Dosing and Management of Anticoagulant-Associated Bleeding Complications in Adults. American Society of Hematology. 2011. Disponible en: www.hematology.org/Practice/Guidelines/7243.aspx

GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

Laila Abdel-Kader Martín

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.

Antoni Dávalos Errando

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

Cristina Espinosa Tomé

Gerència d'Atenció Farmacèutica i Prestacions Complementàries. Servei Català de la Salut. Barcelona.

Antonio Gómez-Outes

División de Farmacología y Evaluación Clínica. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Madrid

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.

Teresa Molina López

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

Núria Paladío Duran

Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut (AIAQS). Barcelona

Concepción Prieto Yerro

Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la EMA. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Madrid.

José Santaló Rios

Centro de Información de Medicamentos. Subdirección Xeral de Farmacia. Servizo Galego de Saúde. Santiago de Compostela

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



ANEXO I: Resumen de los estudios principales de dabigatrán y rivaroxabán en la prevención del ictus y embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular

Estudio Referencia	Diseño y objetivo, validez interna	Población estudiada	Pauta de tratamiento	Variabes principales de eficacia y seguridad	Resultados
RE-LY Pradaxa EPAR EMEA/H/C/000829/X/13/G Connolly, et al. NEJM. 2009; 361: 1139-51.	<p>Diseño: ECA, prospectivo, multicéntrico, de no-inferioridad, doble ciego para grupos DE, abierto grupo WA.</p> <p>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 ACV.</p> <p>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 análisis ITT.</p>	<p>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)</p> <p>Criterios de inclusión: FA y al menos uno de los siguientes: ACV 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.</p> <p>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.</p>	<p>Tratamientos: - DE 150 mg BID - DE 110 mg BID - WA (dosis ajustada; INR: 2-3)</p> <p>Duración: 2 años (mediana de seguimiento)</p>	<p>Eficacia: Incidencia combinada de ACV y ES. Criterio de no inferioridad: límite superior del IC 95% bilateral (97,5% unilateral) del riesgo relativo de ACV 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.</p> <p>Seguridad: Hemorragia mayor (descenso Hb ≥ 20 g/L, transfusión 2 unidades sanguíneas, o hemorragia fatal o en órgano crítico).</p>	<p>ACV/ES: <u>DE 150 mg BID vs. WA (ITT):</u> % anual: 1,11% vs. 1,71% HR: 0,65; IC95%: 0,52 a 0,81 P no-inferioridad < 0,0001 P superioridad = 0,0001 <u>DE 110 mg BID vs. WA (ITT):</u> % anual: 1,54% vs. 1,71% HR: 0,90; IC95%: 0,74 a 1,10 P no-inferioridad < 0,0001 P superioridad = 0,2943</p> <p>Mortalidad por cualquier causa: <u>DE 150 mg BID vs. WA:</u> % anual: 3,64% vs. 4,13% HR: 0,88; IC95%: 0,77 a 1,00 P superioridad = 0,0517 <u>DE 110 mg BID vs. WA:</u> % anual: 3,75% vs. 4,13% HR: 0,91; IC95%: 0,80 a 1,03 P superioridad = 0,1308</p> <p>Hemorragia mayor: <u>DE 150 mg BID vs. WA:</u> % anual: 3,32% vs. 3,57% HR: 0,93; IC95%: 0,81 a 1,07 P superioridad = 0,3146 <u>DE 110 mg BID vs. WA:</u> % anual: 2,87% vs. 3,57% HR: 0,80; IC95%: 0,70 a 0,93 P superioridad = 0,0026</p> <p>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).</p>
ROCKET-AF Xarelto EPAR EMEA/H/C/000944/II/0012 Patel, et al. NEJM. 2011; 365: 883-91.	<p>Diseño: ECA, prospectivo, multicéntrico, de no-inferioridad, doble ciego.</p> <p>Objetivo: comparar la eficacia y seguridad de RIV respecto a WA en pacientes con FA y riesgo aumentado de ACV.</p> <p>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.</p>	<p>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)</p> <p>Criterios de inclusión: FA con riesgo moderado/alto de ictus (puntuación CHADS₂ ≥ 2); historia de ACV, AIT o ES previo, o al menos 2 de los siguientes factores de riesgo: ICC o FEVI ≤ 35%; HTA; edad ≥ 75 años; DM.</p> <p>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.</p>	<p>Tratamientos: - RIV 20 mg OD - WA (dosis ajustada; INR: 2-3)</p> <p>Duración: 590 días (mediana de seguimiento PP) (707 días ITT)</p>	<p>Eficacia: Incidencia combinada de ACV y ES. Criterio de no inferioridad: límite superior del IC 95% bilateral (97,5% unilateral) del riesgo relativo de ACV 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.</p> <p>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).</p>	<p>ACV/ES: <u>RIV 20 mg OD vs. WA (No-inferioridad PP)</u> % anual: 1,71% vs. 2,16% HR: 0,79; IC95%: 0,66 a 0,96 P no-inferioridad < 0,001 <u>RIV 20 mg OD vs. WA (Superioridad ITT)</u> % anual: 2,12% vs. 2,42% HR: 0,88; IC95%: 0,74 a 1,03 P superioridad = 0,117</p> <p>Mortalidad por cualquier causa: <u>RIV 20 mg OD vs. WA:</u> % anual: 4,52% vs. 4,91% HR: 0,92; IC95%: 0,82 a 1,03 P superioridad = 0,152</p> <p>Hemorragia clínicamente relevante: <u>RIV 20 mg OD vs. WA:</u> % anual: 14,91% vs. 14,52% HR: 1,03; IC95%: 0,96 a 1,11 P superioridad = 0,442</p> <p>Hemorragia mayor: <u>RIV 20 mg OD vs. WA:</u> % anual: 3,60% vs. 3,45% HR: 1,04; IC95%: 0,90 a 1,20 P superioridad = 0,576</p> <p>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).</p>

ACr = aclaramiento de creatinina; ACV = accidente cerebrovascular; AIT = accidente isquémico transitorio; 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 intracraneal; HR = "hazard ratio"; HTA = hipertensión arterial; IC = intervalo de confianza; ICC = insuficiencia cardíaca congestiva; IM = infarto de miocardio; INR = cociente internacional normalizado; ITT = intención de tratar; NYHA = "New York Heart Association"; OD = una vez al día; PP = por protocolo; RAR = reducción absoluta del riesgo; RIV = rivaroxabán; WA = warfarina.