

AGENCIA DE EVALUACIÓN
DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS
DE ANDALUCÍA (AETSA)

**Guía para la elección de
tratamiento anticoagulante oral
en la prevención de las
complicaciones tromboembólicas
asociadas a la fibrilación auricular
no valvular**

Guía completa



2012



CONSEJERÍA DE SALUD

Agencia de Evaluación de Tecnologías
Sanitarias de Andalucía (**AETSA**)

**Guía para la elección de tratamiento
anticoagulante oral en la prevención
de las complicaciones
tromboembólicas asociadas a la
fibrilación auricular no valvular**

Guía completa



Avda. Luis Montoto, 89. 4ª planta

41007 Sevilla - España (Spain)

Tlf.: +34 955 921 581 - Fax: +34 955 923 572

e-mail: aetsa.csalud@juntadeandalucia.es

Sevilla, octubre 2012

2012

Guía para la elección de tratamiento anticoagulante oral en la prevención de las complicaciones tromboembólicas asociadas a la fibrilación auricular no valvular

Guía completa

Grupo de trabajo para la elaboración de la **Guía para la elección de tratamiento anticoagulante oral en la prevención de las complicaciones tromboembólicas asociadas a la fibrilación auricular no valvular**

Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía

www.juntadeandalucia.es/salud/aetsa

Avda. Luis Montoto, 89. 4ª planta

41007 Sevilla

España – Spain

ISBN: 978-84-15600-07-7

Fecha: Octubre de 2012

Índice

Presentación.....	5
Autoría y colaboraciones	7
Preguntas a responder	11
Recomendaciones	13
Introducción	15
Alcance y objetivos	21
Metodología	23
Anticoagulación oral en FA no valvular	29
Difusión e implementación	39
Líneas de investigación futura.....	41
Anexos	43
Bibliografía.....	71

Presentación

Con la presentación de esta *Guía para la elección de tratamiento anticoagulante oral en la prevención de las complicaciones tromboembólicas asociadas a la fibrilación auricular no valvular*, la Consejería de Salud y Bienestar Social continúa con su compromiso de poner a disposición de los profesionales sanitarios herramientas, desarrolladas de forma sistemática y en base a la mejor evidencia científica disponible, que faciliten la toma de decisiones sobre la atención sanitaria más apropiada y la selección de las opciones más adecuadas a la hora de abordar un problema de salud o una condición clínica específica.

En el manejo de los pacientes con fibrilación auricular es clave la prevención de las complicaciones tromboembólicas asociadas a la misma mediante el tratamiento antitrombótico con anticoagulantes orales o fármacos antiplaquetarios. El proyecto de elaboración de esta guía surge con la incorporación de nuevos fármacos anticoagulantes al arsenal terapéutico disponible hasta ahora y la necesidad de disponer de una evaluación comparada de su efectividad, seguridad y eficiencia y de criterios de elección del fármaco más adecuado en cada escenario clínico.

El documento ha sido promovido desde el Plan de Armonización en Farmacia y Uso Adecuado de los Medicamentos en el Sistema Sanitario Público de Andalucía y elaborado por un grupo multidisciplinar de profesionales coordinado desde la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía. Agradecemos muy sinceramente a todos los integrantes de este grupo de trabajo el esfuerzo desinteresado y confiamos en que este trabajo facilitará la gestión del conocimiento sobre este grupo de fármacos, contribuyendo con ello a minimizar la variabilidad de práctica clínica en el tratamiento de este problema de salud y a mejorar la calidad de la atención sanitaria que proporcionamos a nuestros pacientes.

José Luis Rocha Castilla
Secretario General de Calidad e Innovación
Consejería de Salud y Bienestar Social
Junta de Andalucía

Autoría y colaboraciones

Autoría: grupo de trabajo (por orden alfabético)

Laila Abdel-Kader Martín. Farmacéutica. Especialista en Farmacia Hospitalaria. Técnica, experta en metodología. Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía.

Francisco Javier Bautista Paloma. Farmacéutico. Especialista en Farmacia Hospitalaria. Director del Plan de Armonización en Farmacia y Uso Adecuado de los Medicamentos en el Sistema Sanitario Público de Andalucía. Director de la Unidad de Gestión Clínica de Farmacia Hospitalaria del Hospital Virgen del Rocío (Sevilla).

Alicia Bautista Pavés. Médica. Especialista en Cardiología. Unidad de Gestión Clínica de Cardiología. Hospital San Cecilio (Granada).

Carmen Beltrán Calvo. Farmacéutica. Jefa del Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía.

José Antonio Castro Gómez. Médico. Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. Centro de Salud Almanjáyar. Unidad de Gestión Clínica Almanjáyar. Distrito de Atención Primaria Granada.

Elena Hevia Álvarez. Farmacéutica. Servicio de Promoción del Uso Racional del Medicamento. Subdirección de Farmacia y Prestaciones. Dirección General de Asistencia Sanitaria. Servicio Andaluz de Salud.

Félix Igea Arisqueta. Médico. Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. Centro de Salud El Guijo. Unidad de Gestión Clínica de Pozoblanco. Área Sanitaria Norte de Córdoba.

María Dolores Jiménez Hernández. Médica. Especialista en Neurología. Directora del Plan Andaluz de Atención al Ictus. Directora de la Unidad de Gestión Clínica de Neurociencias del Hospital Virgen del Rocío (Sevilla).

Rafael José López Alonso. Médico. Especialista en Medicina Interna. Director de la Unidad de Gestión Clínica de Medicina Interna y Continuidad. Hospital Virgen de Valme (Sevilla).

José Maestre Moreno. Médico. Especialista en Neurología. Jefe de Sección. Unidad de Gestión Clínica de Neurociencias. Hospital Virgen de las Nieves (Granada).

Sergio Márquez Peláez. Economista. Área de Gestión Operativa y Economía de la Salud. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía.

Ángel Martínez Martínez. Médico. Especialista en Cardiología. Director de la Unidad de Gestión Clínica Área del Corazón. Hospital Virgen del Rocío (Sevilla).

Nieves Merino Kolly. Médico. Especialista en Farmacología Clínica. Centro

Andaluz de Farmacovigilancia. Unidad de Farmacología Clínica. Unidad de Gestión Clínica de Laboratorios Clínicos. Hospital Virgen del Rocío (Sevilla).

Teresa Molina López. Farmacéutica. Doctora en Farmacia. Directora de la Agencia de Evaluación de Tecnologías de Andalucía.

María del Carmen Montero Balosa. Farmacéutica de Atención Primaria. Unidad de Gestión Clínica de Farmacia de Atención Primaria Sevilla. Distrito Sanitario Aljarafe. (Sevilla)

Ruth María Moya Rodríguez. Médica. Especialista en Hematología. Servicio de Laboratorio. Hospital San Juan de Dios del Aljarafe. Consorcio Sanitario Público Aljarafe. Bormujos (Sevilla).

José Antonio Navarro Caballero. Economista. Jefe del Área de Gestión Operativa y Economía de la Salud. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía.

Francisco Javier Rodríguez Martorell. Médico. Especialista en Hematología. Unidad de Gestión Clínica de Hematología Clínica. Hospital Virgen del Rocío (Sevilla).

Antonio Romero Tabares. Doctor en Medicina. Jefe del Servicio de Documentación e Información. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía.

María Dolores Vega Coca. Farmacéutica. Especialista en Farmacia Hospitalaria. Técnica, experta en metodología. Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía.

Coordinación

Carmen Beltrán Calvo. Farmacéutica. Jefa del Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía.

Dirección

Francisco Javier Bautista Paloma. Farmacéutico. Especialista en Farmacia Hospitalaria. Director del Plan de Armonización en Farmacia y Uso Adecuado de los Medicamentos en el Sistema Sanitario Público de Andalucía. Director de la Unidad de Gestión Clínica de Farmacia Hospitalaria del Hospital Virgen del Rocío (Sevilla).

Teresa Molina López. Farmacéutica. Doctora en Farmacia. Directora de la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía.

Colaboraciones

Revisión externa

Emilio Alegre del Rey. Farmacéutico. Especialista en Farmacia Hospitalaria. Unidad de Gestión Clínica de Farmacia Hospitalaria. Hospital Puerto Real (Cádiz). En nombre de la Sociedad Andaluza de Farmacéuticos de Hospitales y Centros Sociosanitarios.

Alberto Casaus García. Médico. Especialista en Hematología. Servicio de Hematología. Hospital Punta de Europa (Algeciras, Cádiz). Área de Gestión Sanitaria Campo de Gibraltar. En nombre de la Asociación Andaluza de Hematología y Hemoterapia.

Santiago Cousido Martínez-Conde. Médico. Especialista en Neurología. Director de la Unidad de Gestión Clínica de Neurociencias del Hospital Puerta del Mar (Cádiz). Presidente de la Sociedad Andaluza de Neurología. En nombre de la Sociedad Andaluza de Neurología.

Antonio Hormigo Pozo. Médico. Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. Centro de Salud Puerta Blanca. Unidad de Gestión Clínica Puerta Blanca. Distrito Sanitario Málaga. En nombre de la Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria en Andalucía.

Manuel Lagares Carballo. Médico. Especialista en Cardiología. Unidad de Gestión Clínica de Cardiología. Hospital Puerta del Mar (Cádiz). Presidente de la Sociedad Andaluza de Cardiología. En nombre de la Sociedad Andaluza de Cardiología.

Juan Carlos Morales Serna. Farmacéutico de Atención Primaria. Distrito Sanitario Jerez-Costa Noroeste. Unidad de Gestión Clínica de Farmacia Internivel del Hospital de Jerez con los distritos Jerez-Costa Noroeste y Sierra Norte de Cádiz. Presidente de la Asociación Andaluza de Farmacéuticos de Atención Primaria. En nombre de la Asociación Andaluza de Farmacéuticos de Atención Primaria.

Tomás Ureña Fernández. Médico. Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. Director de Salud del Distrito Sanitario Jaén. En nombre de la Sociedad Andaluza de Medicina Familiar y Comunitaria.

María Guil García. Médica. Especialista en Medicina Interna. Unidad de Gestión Clínica de Medicina Interna y Especialidades Médicas. Área de Gestión Sanitaria Este de Málaga-Axarquía. En nombre de la Sociedad Andaluza de Medicina Interna.

Preguntas a responder

Posicionamiento terapéutico de los anticoagulantes orales con indicación en fibrilación auricular no valvular

En la actualidad se dispone de 4 anticoagulantes orales (ACOs), autorizados por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) para su comercialización en España, con indicación en la prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes adultos con fibrilación auricular (FA) no valvular. Entre estos 4 ACOs, se encuentran dos antagonistas de la vitamina K (warfarina y acenocumarol), un inhibidor directo de la trombina (dabigatrán) y un inhibidor directo del factor Xa (rivaroxabán). En relación al posicionamiento terapéutico de las diferentes alternativas disponibles, se plantean las siguientes preguntas, agrupadas por escenarios:

1.- Pacientes con FA no valvular en tratamiento con antagonistas de la vitamina K (AVKs)

- ¿En qué pacientes debería recomendarse la continuidad del tratamiento con AVKs?
- ¿En qué pacientes debería recomendarse la sustitución del tratamiento con AVKs por alguno de los nuevos ACOs?

2.- Pacientes con FA no valvular, con indicación de tratamiento anticoagulante, que van a iniciar la terapia antitrombótica

- ¿En qué pacientes con FA no valvular, con indicación de tratamiento anticoagulante, debería recomendarse el inicio de la terapia antitrombótica con AVKs?
- ¿En qué pacientes con FA no valvular, con indicación de tratamiento anticoagulante, debería recomendarse el inicio de la terapia antitrombótica con los nuevos ACOs?

3.- Pacientes con FA no valvular, que sean candidatos al tratamiento con los nuevos ACOs (inicio o sustitución)

- En caso de recomendarse el tratamiento con alguno de los nuevos ACOs, ¿debería recomendarse la utilización de alguno de ellos de forma preferente?
- En caso de recomendarse el tratamiento con alguno de los nuevos ACOs, ¿qué pauta posológica debería utilizarse?

4.- Pacientes con FA no valvular en tratamiento con los nuevos ACOs

- ¿En qué pacientes con FA no valvular, tratados con los nuevos ACOs, debería recomendarse la sustitución del tratamiento con dichos fármacos por un AVK?

Recomendaciones

Las recomendaciones que se presentan a continuación se han formulado siguiendo la metodología propuesta por el *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) Working Group* (1).

Posicionamiento terapéutico de los anticoagulantes orales con indicación en FA no valvular

En pacientes con FA no valvular, en tratamiento con AVKs	
Se recomienda mantener el tratamiento con AVKs en aquellos pacientes con:	
- Buen control del INR. ^a	↑
- Antecedentes de hemorragia gastrointestinal o presencia de patologías digestivas que incrementen el riesgo de sangrado gastrointestinal. ^{b,c}	↑
- Insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min). ^c	✓
Se recomienda el cambio a los nuevos anticoagulantes orales en aquellos pacientes con:	
- Mal control del INR, ^a siempre que éste no se encuentre motivado por una falta de adherencia al tratamiento.	↑
- Antecedentes de hemorragia intracraneal, independientemente del grado de control del INR. ^c	↑
- Pacientes con ictus isquémico que presenten criterios de alto riesgo de hemorragia intracraneal (HAS-BLED ≥ 3 y al menos uno de los siguientes: leucoaraiosis grado III-IV y/o microsangrados corticales múltiples). ^c	✓
- Alergia o hipersensibilidad demostrada a cumarínicos, reacciones adversas graves ^d asociadas al tratamiento con AVKs, contraindicaciones específicas para el uso de AVKs o presencia de una interacción farmacológica relevante, de difícil control a pesar del ajuste posológico en función del INR (que no haya sido descrita para los nuevos ACOs).	↑↑
Los nuevos ACOs podrían representar una alternativa a los AVKs en pacientes que sufren episodios tromboembólicos o hemorrágicos graves, ^c a pesar de un buen control del INR.	✓
<p>↑: débil; ↑↑: fuerte; ✓: ausencia de evidencia, consenso de expertos.</p> <p>^a Buen control del INR: porcentaje de tiempo en rango terapéutico ≥ 66%, calculado mediante el método de Rosendaal, o porcentaje de determinaciones dentro de rango terapéutico (2-3) ≥ 66%, cuando no sea posible utilizar este método (considerando las determinaciones correspondientes a un período de un año).</p> <p>^b Por ejemplo: úlcera gastroduodenal reciente, patologías que cursan con la aparición de varices esofágicas, neoplasias, diverticulosis, enfermedad inflamatoria intestinal.</p> <p>^c Cuando se considere adecuado el tratamiento anticoagulante, tras una valoración individualizada del riesgo tromboembólico y hemorrágico.</p> <p>^d Reacción adversa grave: cualquiera que sea mortal, que pueda poner en peligro la vida, que implique incapacidad o invalidez, que tenga como consecuencia la hospitalización o la prolongación de la misma, o que induzca una malformación congénita.</p>	

En pacientes con FA no valvular, con indicación de tratamiento anticoagulante, que van a iniciar la terapia antitrombótica	
Se recomienda iniciar el tratamiento anticoagulante con AVKs, salvo en aquellos casos en los que exista:	
- Alergia o hipersensibilidad conocida a cumarínicos.	↑↑
- Contraindicación específica para el tratamiento con AVKs (que no afecte a los nuevos ACOs).	↑↑
- Imposibilidad o dificultad importante de acceso a un adecuado seguimiento del INR. ^a	↑
- Antecedentes de hemorragia intracraneal. ^b	↑
- Ictus isquémico con criterios de alto riesgo de hemorragia intracraneal (HAS-BLED ≥3 y al menos uno de los siguientes: leucoaraiosis grado III-IV y/o microsangrados corticales múltiples). ^b	✓
<p>↑: débil; ↑↑: fuerte; ✓: ausencia de evidencia, consenso de expertos.</p> <p>^a Se considerará que existe imposibilidad o dificultad importante de acceso a un adecuado seguimiento del INR cuando el paciente no pueda acceder a ningún centro sanitario y tampoco disponga de enfermería de enlace o de cuidados de hospitalización domiciliaria.</p> <p>^b Cuando se considere adecuado el tratamiento anticoagulante, tras una valoración individualizada del riesgo tromboembólico y hemorrágico.</p>	

En pacientes con FA no valvular, que sean candidatos al tratamiento anticoagulante con los nuevos ACOs por los motivos anteriormente mencionados	
Tanto dabigatrán como rivaroxabán se consideran alternativas terapéuticas válidas.	✓
Se recomienda que los nuevos ACOs únicamente se utilicen en las indicaciones autorizadas, y según la posología recomendada en ficha técnica.	↑↑
<p>↑: débil; ↑↑: fuerte; ✓: ausencia de evidencia, consenso de expertos.</p>	

En pacientes con FA no valvular, en tratamiento con los nuevos ACOs	
Se recomienda la sustitución del tratamiento por un AVK en caso de:	
- Sospecha de bajo grado de adherencia al tratamiento.	✓
- Hemorragia digestiva durante el tratamiento con los nuevos ACOs. ^a	↑
- Contraindicación o interacción farmacológica relevante que desaconseje el uso de los nuevos ACOs.	↑↑
<p>↑: débil; ↑↑: fuerte; ✓: Ausencia de evidencia. Consenso de expertos.</p> <p>^a Cuando se considere adecuado continuar con el tratamiento anticoagulante, tras una valoración individualizada del riesgo tromboembólico y hemorrágico.</p>	

Introducción

Fibrilación auricular

La FA es la arritmia cardiaca sostenida más frecuentemente descrita en la práctica clínica, estimándose una prevalencia en la población general del 1-2% (2). No obstante, se ha visto que la prevalencia y la incidencia de FA guardan una estrecha relación con la edad, incrementándose a lo largo de la vida (3). De hecho, la prevalencia de FA en la población española con edad igual o superior a 60 años se cifra en un 8,5% (4). En este sentido, el proceso de envejecimiento de la población, así como los continuos avances que se producen en el manejo de las patologías cardiovasculares, hacen pensar en el advenimiento de un incremento sustancial del número de pacientes con FA en las próximas décadas (5). Actualmente, más de 6 millones de europeos padecen esta arritmia, y se calcula que en los próximos 50 años su prevalencia se va a ver, como mínimo, duplicada (2).

La FA se asocia con un riesgo sustancial de mortalidad y morbilidad, en gran medida derivada del desarrollo de ictus y otros episodios tromboembólicos (6). De hecho, la FA constituye un factor de riesgo independiente para el desarrollo de ictus, incrementando de 4-5 veces el riesgo de esta complicación (7). Por otra parte, se ha visto que la gravedad de los ictus isquémicos asociados a FA es mayor con respecto a los ictus que se producen en ausencia de FA. En este sentido, los desenlaces fatales son más frecuentes, duplicándose prácticamente el riesgo de muerte en comparación con los ictus no relacionados con FA. Asimismo, los pacientes que sobreviven quedan más discapacitados y son más propensos a sufrir recurrencias (8).

Prevención de las complicaciones tromboembólicas de la fibrilación auricular no valvular

El manejo de los pacientes con FA tiene como objetivo reducir los síntomas y prevenir las complicaciones graves asociadas a la misma (2). La complicación más grave de la FA es la embolización de trombos auriculares, cuya manifestación clínica más frecuente es el ictus isquémico, aunque también puede traducirse en una embolia sistémica o pulmonar (9).

La prevención de las complicaciones tromboembólicas se basa en el tratamiento antitrombótico con anticoagulantes orales o fármacos antiplaquetarios. La decisión de iniciar la terapia antitrombótica, así como la elección de la alternativa farmacológica más adecuada, deben basarse en una valoración individualizada del riesgo tromboembólico y hemorrágico de cada paciente (2).

Existen varios sistemas de estratificación del riesgo de ictus y tromboembolia en pacientes con FA. Entre ellos, el más sencillo y más ampliamente aceptado es el sistema de clasificación CHADS₂ (9). Dicha clasificación considera diferentes factores de riesgo, a los que asigna una puntuación en función de su peso específico. Mediante la suma de las puntuaciones correspondientes a cada factor de riesgo presente, se obtiene una

estimación global del riesgo tromboembólico (10). El sistema de puntuación utilizado se detalla en la Tabla 1.

Tabla 1. Clasificación CHADS2	
Factor de riesgo	Puntuación
Insuficiencia cardiaca congestiva	1
Hipertensión	1
Edad \geq 75 años	1
Diabetes mellitus	1
Ictus o accidente isquémico transitorio previo	2
Puntuación = 0: riesgo bajo; puntuación = 1: riesgo moderado; puntuación \geq 2: riesgo alto.	

Actualmente existe un amplio consenso en cuanto a la recomendación de anticoagular en aquellos pacientes con CHADS₂ \geq 2 (2;11-13). Sin embargo, en pacientes con riesgo tromboembólico inferior (CHADS₂ $<$ 2), existe menor certidumbre en cuanto a la opción terapéutica más adecuada. Para realizar una evaluación más detallada del riesgo tromboembólico en estos pacientes, en la guía de práctica clínica de la Sociedad Europea de Cardiología se propone la utilización de la clasificación CHA₂DS₂-VASc, que incorpora factores de riesgo adicionales que pueden influir en la elección del tratamiento antitrombótico (2). En dicha clasificación se distinguen dos tipos de factores de riesgo: “mayores o definitivos” (ictus / accidente isquémico transitorio / embolia sistémica previos, edad \geq 75 años) y factores de riesgo “no mayores clínicamente relevantes” [insuficiencia cardiaca o disfunción sistólica ventricular izquierda moderada-grave (FEVI \leq 40%), hipertensión, diabetes mellitus, sexo femenino, edad de 65 a 74 años, enfermedad vascular] (14). El sistema de puntuación utilizado se detalla en la Tabla 2.

Tabla 2. Clasificación CHA2DS2-VASc	
Factor de riesgo	Puntuación
Insuficiencia cardiaca congestiva / disfunción ventricular izquierda	1
Hipertensión	1
Edad \geq 75 años	2
Diabetes mellitus	1
Ictus, accidente isquémico transitorio o embolia sistémica	2
Enfermedad vascular	1
Edad 65 a 74 años	1
Sexo femenino	1
Puntuación = 0 (ausencia de factores de riesgo): riesgo bajo; puntuación = 1 (presencia de 1 factor de riesgo no mayor clínicamente relevante): riesgo moderado; puntuación \geq 2 (presencia de, al menos, un factor de riesgo mayor, o de la combinación de 2 factores de riesgo no mayores clínicamente relevantes): riesgo alto.	

A continuación se recogen las recomendaciones de algunas de las principales guías de práctica clínica (GPC), para la elección del tratamiento antitrombótico en función del riesgo tromboembólico de los pacientes. Ver Tabla 3.

Tabla 3. Recomendaciones para la elección del tratamiento antitrombótico en función del riesgo tromboembólico				
CHADS ₂	Guías de Práctica Clínica			
	ACCF/AHA/HRS (11)	ACCP (12)	CCS (13)	ESC (2)
0	AAS	Ninguno (AAS en caso de elegir la terapia antitrombótica)	<ul style="list-style-type: none"> - Ninguno (sin factores de riesgo adicionales) - AAS (mujeres o enfermedad vascular) - ACO (≥65 años o mujeres con enfermedad vascular) 	En función de la puntuación CHA ₂ DS ₂ -VASc: <ul style="list-style-type: none"> - 0: ninguno (o AAS) - 1: ACO (o AAS) - ≥2: ACO
1	AAS o ACO	ACO	ACO (o AAS)	
≥2	ACO	ACO	ACO	

ACCF / AHA / HRS: American College of Cardiology Foundation / American Heart Association / Heart Rhythm Society; ACCP: American College of Chest Physician; CCS: Canadian Cardiovascular Society; ESC: European Society of Cardiology; AAS: ácido acetilsalicílico; ACO: anticoagulación oral.

Siempre que se considere la terapia antitrombótica, debe valorarse el riesgo hemorrágico del paciente. Para ello, las guías de práctica clínica de la *European Society of Cardiology* y de la *Canadian Cardiovascular Society* recomiendan el uso de la clasificación HAS-BLED (2;13). Ver Tabla 4.

Tabla 4. Sistema HAS-BLED para la evaluación del riesgo hemorrágico (15;16)	
Factor de riesgo	Puntuación
Hipertensión	1
Función renal y hepática alteradas (un punto cada una)	1 ó 2
Ictus	1
Sangrado	1
INR lábil	1
Edad avanzada (> 65 años)	1
Fármacos o alcohol (un punto cada uno)	1 ó 2
Puntuación = 0 - 1: riesgo bajo; puntuación = 2: riesgo intermedio; puntuación ≥ 3: riesgo alto.	

Tras considerar el balance entre el riesgo tromboembólico y hemorrágico, si se decide iniciar el tratamiento antitrombótico (ya sea con ACO o AAS), hay que tener precaución y realizar un seguimiento regular a los pacientes (2).

Este documento se centra en la prevención de las complicaciones tromboembólicas en pacientes con FA no valvular con indicación de tratamiento anticoagulante [se considera que la FA es de origen no valvular cuando se produce en ausencia de valvulopatía mitral reumática, u otra valvulopatía significativa que precise valvuloplastia o implante de una prótesis valvular cardiaca (11)].

Anticoagulación oral para la prevención de las complicaciones tromboembólicas asociadas a la FA no valvular

Arsenal terapéutico disponible

En la actualidad, se dispone de 4 especialidades farmacéuticas, autorizadas por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) para su comercialización en España, con indicación en la prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes adultos con fibrilación auricular no valvular. Entre estas 4 especialidades, se encuentran dos antagonistas de la vitamina K [warfarina (Aldocumar®) y acenocumarol (Sintrom®)], un inhibidor directo de la trombina [dabigatrán (Pradaxa®)] y un inhibidor directo del factor Xa [rivaroxabán (Xarelto®)]. En la tabla 5 se presentan las características comparadas de cada uno de ellos.

Ventajas e inconvenientes de los nuevos anticoagulantes orales versus los antagonistas de la vitamina K

A diferencia de los AVKs, los nuevos anticoagulantes orales (dabigatrán, rivaroxabán) presentan un rápido comienzo de acción, un efecto antitrombótico predecible, y una menor probabilidad de interacciones con otros fármacos y con alimentos. Este perfil farmacológico hace posible su administración a dosis fijas, sin necesidad de monitorización y ajuste posológico periódico (17;18).

Sin embargo, los nuevos fármacos no están exentos de limitaciones. De hecho, aunque la eliminación de la necesidad de monitorización se considera una ventaja, la falta de seguimiento podría afectar a la adherencia al tratamiento, dificultando además la identificación de aquellos pacientes no cumplidores. Teniendo en cuenta la corta semivida de estos fármacos, el cumplimiento terapéutico cobra especial importancia, ya que el olvido de dosis puede afectar en poco tiempo a la efectividad del tratamiento (17). Por otra parte, aunque la probabilidad de interacciones es menor, los nuevos fármacos no están libres de ellas. En el caso de dabigatrán, se han descrito interacciones con fármacos inductores e inhibidores de la glicoproteína-P. Rivaroxabán puede interaccionar además con cualquier inductor o inhibidor de CYP3A4 (18-21). Adicionalmente, en contraste con la amplia experiencia de uso de los AVKs, todavía no se dispone de evidencia sobre la seguridad a largo plazo de los nuevos ACOs. Por otra parte, la no disponibilidad de un antídoto específico dificulta el manejo de las potenciales complicaciones hemorrágicas que pudieran surgir durante el tratamiento (17). Finalmente, el coste directo del tratamiento con los nuevos ACOs es ostensiblemente superior al coste del tratamiento anticoagulante tradicional con AVKs. De hecho, estas diferencias en el coste de los tratamientos continúan siendo sustanciales aún considerando los costes derivados de la monitorización del INR (22).

Tabla 5. Características comparadas de los anticoagulantes orales con indicación en FA no valvular				
Fármaco	Warfarina (Aldocumar®) (23)	Acenocumarol (Sintrom®) (24)	Dabigatrán (Pradaxa®) (19)	Rivaroxabán (Xarelto®) (20)
Presentaciones autorizadas	Comprimidos de 1 mg, 3 mg, 5 mg y 10 mg	Comprimidos de 1 mg y 4 mg	Cápsulas de 75, 110 y 150 mg	Comprimidos de 10, 15 y 20 mg
Indicaciones aprobadas (AEMPS)	<ul style="list-style-type: none"> - Profilaxis y/o tratamiento de TV, y en EP. - Profilaxis y/o tratamiento de las complicaciones tromboembólicas asociadas con FA y/o sustitución de válvulas cardíacas. - Tras infarto de miocardio, reduce el riesgo de muerte por recurrencias o episodios tromboembólicos. 	Tratamiento y profilaxis de las afecciones tromboembólicas.	<ul style="list-style-type: none"> - Prevención primaria de TEV en pacientes adultos sometidos a cirugía programada de reemplazo total de cadera o de rodilla. - Prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes adultos con FA no valvular. 	<ul style="list-style-type: none"> - Prevención del TEV en pacientes adultos sometidos a cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla. - Prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes adultos con FA no valvular.
Mecanismo de acción	Antagonista de la vitamina K	Antagonista de la vitamina K	Inhibidor directo de la trombina	Inhibidor directo del factor Xa
Posología recomendada en FA	Variable, ajustada en función del INR (objetivo: 2.0-3.0).	Variable, ajustada en función del INR (objetivo: 2.0-3.0).	150mg / 12h	20mg / 24 h
Monitorización de parámetros de coagulación	INR. Se recomienda su determinación antes de iniciar el tratamiento y cada 24 h, hasta establecer la dosis de mantenimiento. Posteriormente, una vez a la semana durante el primer mes, y luego un control mensual.	INR. Se recomienda su determinación antes de iniciar el tratamiento y cada 24 h, hasta establecer la dosis de mantenimiento. Posteriormente, se recomienda realizar controles al menos una vez al mes.	No precisa.	No precisa.
Antídoto	Vitamina K	Vitamina K	No disponible	No disponible
Vida media	31 y 48 h para los isómeros S y R, respectivamente (efecto sobre la hemostasia más duradero).	8-11 h (efecto sobre la hemostasia más duradero).	13-18 h	7-11 h
Coste tratamiento/día (PVP + IVA) (25)	Para una dosis media de 5 mg/día: 0,09 €	Para una dosis media de 2 mg/día: 0,05 €	2 cápsulas 150 mg:3,28€	1 comprimido de 20 mg:3,03 €
AEMPS: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios; TV: trombosis venosas; TEV: tromboembolismo venoso; EP: embolia pulmonar; FA: fibrilación auricular; PVP: Precio de Venta al Público; IVA: Impuesto sobre el Valor Añadido.				

Alcance y objetivos

Esta guía aborda el tratamiento para la prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes adultos con FA no valvular, y más concretamente en aquellos que, tras una valoración individualizada del riesgo tromboembólico y hemorrágico, presentan indicación de anticoagulación oral. Quedan fuera de su alcance, por tanto, aquellas situaciones en las que se considere de elección el tratamiento con fármacos antiagregantes, así como aquellas en las que no se recomiende la terapia antitrombótica.

La guía se centra principalmente en el posicionamiento terapéutico de los diferentes anticoagulantes orales autorizados actualmente para la prevención del ictus y la embolia sistémica en FA no valvular. No se recogen recomendaciones sobre monitorización del tratamiento anticoagulante, manejo de complicaciones derivadas del mismo, ni manejo de los anticoagulantes orales en situaciones especiales. Dichas recomendaciones formarán parte de otro documento diferente, actualmente en fase de elaboración.

Esta guía está dirigida a todos los profesionales sanitarios pertenecientes al Sistema Sanitario Público de Andalucía (SSPA), y especialmente a médicos especialistas en medicina de familia, hematología, cardiología, neurología y medicina interna.

Objetivos

El objetivo principal de este documento es establecer recomendaciones para la elección del tratamiento anticoagulante destinado a la prevención de las complicaciones tromboembólicas asociadas a la FA no valvular, en aquellos pacientes que presenten indicación para el mismo. Recomendaciones fundamentalmente dirigidas a seleccionar los grupos de pacientes en los que los beneficios de un determinado tratamiento anticoagulante justifiquen su utilización de forma preferente frente al resto. En definitiva, recomendaciones basadas en criterios de eficacia, seguridad y eficiencia, que garanticen una atención sanitaria de calidad, equitativa y acorde con los principios de uso racional de los medicamentos.

Metodología

Siguiendo las recomendaciones propuestas en el *Manual Metodológico de Elaboración de Guías de Práctica Clínica en el Sistema Nacional de Salud (26)*, la metodología de trabajo para la elaboración de este documento se ha estructurado en las siguientes fases:

1.- Constitución del grupo de trabajo

El grupo de trabajo se constituyó a petición de la dirección del Plan de Armonización en Farmacia y Uso Adecuado de los Medicamentos en el Sistema Sanitario Público de Andalucía. Dicho grupo estuvo integrado por diferentes profesionales pertenecientes al SSPA, entre los que se encontraban especialistas en medicina interna, medicina de familia, hematología, cardiología, neurología, farmacología clínica y farmacia hospitalaria, así como farmacéuticos de atención primaria, expertos en documentación e información de medicamentos, metodólogos y economistas de la salud. La coordinación y dirección del grupo de trabajo corrió a cargo de la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía (AETSA).

2.- Definición de las preguntas de investigación

En primer lugar, el grupo de trabajo identificó las principales áreas de incertidumbre en relación con el posicionamiento terapéutico de los anticoagulantes orales con indicación en FA no valvular. Posteriormente se formularon las preguntas clínicas estructuradas en formato PICO, lo que permitió definir el tipo de paciente o población de interés, las alternativas clínicas disponibles y los resultados a medir. Finalmente, los componentes del grupo ordenaron las variables de resultado en función de su relevancia para la toma de decisiones, diferenciándolas en variables claves, importantes o poco importantes. Este proceso se realizó mediante una votación en la que todos los miembros del grupo elaborador puntuaron la importancia relativa de cada variable.

3.- Evaluación de la eficacia y seguridad de los nuevos ACOS vs. los AVKs

Para evaluar la eficacia y seguridad de los nuevos ACOs vs. los AVKs, se llevó a cabo una revisión sistemática de la literatura publicada en las principales bases de datos, hasta el 16 de enero de 2012.

Las bases de datos consultadas en la búsqueda bibliográfica fueron: the Cochrane Library, las bases de datos del Centre for Reviews and Dissemination (CRD), PREMEDLINE, MEDLINE, PubMed, PubMed Health, EMBASE, ECRI y la Web of Knowledge.

Adicionalmente, se realizaron búsquedas en otros sistemas de información (UpToDate, Clinical evidence), en diversas páginas web de agencias de medicamentos y evaluación de tecnologías sanitarias [EMA, FDA, Micromedex®, Drug Effectiveness Review Project (DERP), Technology Evaluation Center (TEC), *International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA)*], y en el Registro Central Cochrane de Estudios Clínicos Controlados (CENTRAL).

Se realizó además una búsqueda cruzada a partir de las referencias bibliográficas de los artículos seleccionados.

La estrategia de búsqueda puede consultarse en el anexo I.

Los criterios de inclusión de los estudios considerados para la revisión sistemática fueron los siguientes:

- **Población:** pacientes con fibrilación auricular no valvular.
- **Intervención:** dabigatrán / rivaroxabán.
- **Comparador:** warfarina / acenocumarol.
- **Resultados:** muerte, ictus, embolia sistémica, ictus / embolia sistémica, infarto de miocardio, hemorragia grave, hemorragia grave / no grave clínicamente relevante, hemorragia intracraneal, hemorragia gastrointestinal grave y eventos adversos graves (variables consideradas claves o importantes para la toma de decisiones por el grupo de trabajo).
- **Diseño:** metanálisis, revisiones sistemáticas, informes de evaluación de tecnologías sanitarias y ensayos clínicos aleatorizados (ECAs)

No se aplicaron restricciones por idioma.

La selección y lectura crítica de los estudios evaluados se realizó por un par de investigadores de manera independiente. Las discrepancias identificadas se resolvieron mediante discusión y, en caso de no alcanzar el consenso, se recurrió a la participación de un tercer evaluador.

La calidad de la evidencia de los estudios incluidos en la revisión sistemática se evaluó siguiendo la metodología propuesta por la Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN50) (27).

La extracción de los datos se realizó por dos investigadores de forma independiente. Para cada una de las variables evaluadas se calculó la odds ratio (OR) y, en el caso de hallarse diferencias estadísticamente significativas, se calcularon además la reducción absoluta del riesgo (RAR) y el número necesario de pacientes a tratar para producir un beneficio o daño (NNT).

En el análisis de los resultados se incluyó además un metanálisis de comparaciones indirectas de tratamientos, ajustadas en base a sus efectos relativos frente a un comparador común, siguiendo el método propuesto por Bucher, et al (28).

Tanto la revisión sistemática como el metanálisis de comparaciones indirectas de tratamientos forman parte del informe de evaluación de *Nuevos anticoagulantes orales para la prevención del ictus y la embolia sistémica en fibrilación auricular*, elaborado por la AETSA (29). En dicho informe se evaluó adicionalmente la eficacia y seguridad de apixabán, fuera del alcance de esta guía por no contar con la indicación en FA no valvular en el momento de su elaboración.

4.- Formulación de las recomendaciones

La formulación de las recomendaciones se ha llevado a cabo mediante el sistema GRADE, utilizando para ello el software desarrollado por el GRADE Working Group (GRADEpro) (1).

El sistema GRADE consta de tres etapas fundamentales:

a) Clasificación de la importancia relativa de las variables resultado:

Esta etapa se llevó a cabo en la fase de definición de las preguntas de investigación. Para ello se realizó una votación en la que todos los miembros del grupo debían puntuar la importancia relativa de cada variable, utilizando la siguiente escala de nueve puntos:

- 1 a 3 puntos: variables de resultado no importantes. No se deben incluir en la tabla de evaluación de la calidad o de resultados. Estas variables no juegan un papel importante en la formulación de las recomendaciones.
- 4 a 6 puntos: variables de resultado importantes, pero no claves para la toma de decisiones.
- 7 a 9 puntos: variables de resultado claves para la toma de decisiones.

La media de las puntuaciones de cada componente del grupo de trabajo determinó la importancia relativa de cada variable.

Las variables identificadas como claves o importantes por parte del grupo de trabajo fueron las consideradas para la elaboración de las recomendaciones.

b) Evaluación de la calidad de la evidencia científica:

Se evaluó la calidad de la evidencia para cada una de las variables de resultado seleccionadas. En el sistema GRADE, la calidad de la evidencia viene determinada inicialmente por el diseño de los estudios (ECA: calidad alta; estudios observacionales: calidad baja). No obstante, existen diversos factores que pueden modular la calidad de la evidencia científica. Ver tabla 6.

Tabla 6. Calidad de la evidencia científica			
Calidad	Diseño	Aspectos que disminuyen la calidad*	Aspectos que aumentan la calidad**
Alta	ECA	<ul style="list-style-type: none"> - Limitaciones en el diseño o ejecución de los estudios. - Inconsistencia de los resultados entre los estudios. - Ausencia de evidencia científica directa. - Imprecisión de los resultados. - Sesgo de notificación. 	<ul style="list-style-type: none"> - Efecto importante [fuerte asociación (RR >2 ó <0,5) o muy fuerte asociación (RR >5 ó <0,2). - Presencia de un gradiente dosis respuesta. - Situaciones en las que todos los posibles factores confusores podrían haber reducido la asociación observada.
Moderada			
Baja	Estudio observacional		
Muy baja	Cualquier otra evidencia		

* En el caso de los ECAs se puede disminuir la calificación de la calidad de la evidencia científica.
 ** En el caso de los estudios observacionales se puede aumentar la calificación de la calidad de la evidencia científica.

c) Graduación de la fuerza de las recomendaciones

Para la graduación de la fuerza de las recomendaciones, el sistema GRADE tiene en cuenta los siguientes factores:

- Balance entre beneficios y riesgos (¿los efectos deseables superan claramente a los indeseables?)

- Calidad de la evidencia científica (¿se dispone de evidencia científica de calidad?)
- Valores y preferencias de la población diana (¿se conocen los valores y preferencias de los pacientes, existe similitud entre ellos?)
- Costes asociados (¿el beneficio neto esperado justifica los recursos que se consumen?)

En este caso, el balance beneficio / riesgo se estableció a partir de las conclusiones de la evaluación de eficacia y seguridad (29). Adicionalmente, se realizó una revisión bibliográfica con el objeto de identificar los valores y preferencias de la población diana. Para la valoración de los costes asociados a las diferentes alternativas se llevó a cabo una evaluación económica, que incluyó la comparación de los costes de las diferentes alternativas, el cálculo del coste-eficacia incremental, respecto a la terapia de referencia, y la estimación del impacto económico para diferentes escenarios de prescripción de las nuevas alternativas.

Cada uno de estos aspectos fue valorado y sometido a votación por todos los componentes del grupo elaborador de la guía, y tras considerar la evaluación global de los mismos, las recomendaciones se clasificaron en:

- Fuertes: cuando el grupo confió en que los potenciales efectos beneficiosos que se podían dar como resultado de llevar a cabo la recomendación eran superiores a los potenciales efectos perjudiciales.
- Débiles: cuando el grupo concluyó que los potenciales efectos beneficiosos de llevar a cabo la recomendación probablemente eran superiores a los potenciales efectos perjudiciales, aunque no estaba completamente seguro.

En la Tabla 7 se recogen las implicaciones de las recomendaciones, en función de la fuerza de las mismas.

Tabla 7. Fuerza de las recomendaciones			
Calidad	Pacientes / cuidadores	Clínicos	Gestores / Planificadores
Fuerte	La inmensa mayoría de las personas estaría de acuerdo con la acción recomendada y únicamente una pequeña parte no lo estaría.	La mayoría de los pacientes debería recibir la intervención recomendada.	La recomendación puede ser adoptada como política sanitaria para la mayoría de las situaciones.
Débil	La mayoría de las personas estarían de acuerdo con la acción recomendada, pero un número importante de ellas no lo estaría.	Reconoce que diferentes opciones serán apropiadas para diferentes pacientes y que el médico tiene que ayudar a cada paciente a llegar a la decisión más consistente con sus valores y preferencias.	Existe necesidad de un debate importante y la participación de los grupos de interés.

En caso de controversia o ausencia de evidencia, las recomendaciones se establecieron por consenso del grupo de trabajo.

5.- Revisión externa

Tras la revisión de la versión inicial de la guía por parte de todos los componentes del grupo elaborador, el documento fue sometido a revisión externa. Ésta se llevó a cabo por diferentes profesionales pertenecientes al SSPA, seleccionados

como representantes de diversas sociedades científicas relacionadas con las disciplinas a las que se dirige fundamentalmente esta guía.

Para la recogida de las aportaciones derivadas del proceso de revisión externa se utilizó el instrumento AGREE II (30), así como una plantilla estructurada en los diferentes apartados de la guía, dirigida a recopilar comentarios más específicos y/o comentarios sobre contenidos relacionados directamente con el ámbito profesional de cada uno de los revisores.

Los comentarios de los diferentes revisores externos fueron presentados a los miembros del grupo de trabajo para su valoración. Posteriormente, tras la incorporación de las correspondientes aportaciones, se elaboró la versión definitiva de la guía.

De forma paralela al desarrollo de esta guía, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios ha elaborado un documento de consenso sobre *Criterios y recomendaciones generales para el uso de nuevos anticoagulantes orales en la prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular* (31). En general, las recomendaciones contenidas en dicho documento están en consonancia con las recomendaciones recogidas en la presente guía.

6.- Plan de actualización

Actualmente existe otro inhibidor del factor Xa (apixabán) pendiente de autorización, por parte de las agencias reguladoras, para su utilización en la prevención de las complicaciones tromboembólicas asociadas a la FA no valvular. Por otra parte, se está a la espera de los resultados de un ensayo clínico en fase III que pretende evaluar la eficacia y seguridad de edoxabán (otro inhibidor del factor Xa) en esta indicación. Por lo tanto, esta guía deberá actualizarse en el momento en que alguno de estos fármacos u otros nuevos obtengan la indicación en FA no valvular. Asimismo, sería necesaria la actualización de este documento en caso de que apareciera nueva evidencia sobre la eficacia y seguridad de dabigatrán y/o rivaroxabán. Para identificar la aparición de esta posible evidencia, se contempla la necesidad de realizar una reproducción periódica de la estrategia de búsqueda, siendo la AETSA el organismo encargado de ello. En todo caso, siguiendo las recomendaciones recogidas en el manual metodológico de *Actualización de Guías de Práctica Clínica en el Sistema Nacional de Salud*, se considera necesario realizar una actualización de la guía en un período máximo de 3-5 años (32).

Anticoagulación oral en FA no valvular

Valores y preferencias de los pacientes

En la revisión bibliográfica sobre valores y preferencias de la población diana se identificó una revisión sistemática sobre valores y preferencias de los pacientes en la toma de decisiones para el tratamiento antitrombótico, desarrollada por el American College of Chest Physicians en el proceso de elaboración de la 9ª edición de las “Guías de práctica clínica sobre terapia antitrombótica y prevención de la trombosis” (33). Ninguno de los estudios incluidos en la revisión sistemática comparaba las preferencias de los pacientes en relación con las diferentes alternativas de tratamiento anticoagulante consideradas en este documento (nuevos ACOs vs. AVKs). No obstante, de la revisión pueden obtenerse algunas conclusiones de interés:

- Existe una gran variabilidad interindividual en cuanto a los valores y preferencias para la terapia antitrombótica.
- Por lo general, los pacientes conceden más importancia al riesgo de ictus que al riesgo de sangrado.
- Para la mayoría de los pacientes, el tratamiento con AVKs no tiene efectos negativos importantes en la calidad de vida, aunque muchos se preocupan por los efectos secundarios.
- El miedo al tratamiento con AVKs puede reducirse con el tiempo, una vez que se inicia el tratamiento.

Al margen de esta revisión sistemática, se identificó un estudio que evaluaba las preferencias de los pacientes para el tratamiento anticoagulante, considerando como alternativas dabigatrán o warfarina (34). Este estudio concluyó que la eficacia (menor número de embolias / año), la posología a dosis fija y la seguridad (menor número de hemorragias intracraneales / año) eran los atributos de los anticoagulantes orales más valorados por los pacientes con fibrilación auricular no valvular. Sin embargo, la información presentada a los pacientes no fue siempre objetiva, lo que pudo sesgar los resultados del estudio.

Teniendo en cuenta lo anteriormente mencionado, el grupo elaborador consideró que existía incertidumbre en cuanto a las preferencias de la población diana.

A continuación se presenta un resumen de la evidencia científica que sustenta las recomendaciones de uso de anticoagulantes orales para la prevención de las complicaciones tromboembólicas en la FA no valvular. Para una evaluación más detallada de la eficacia y seguridad de los nuevos ACOs vs. AVKs puede consultarse el informe de evaluación de *Nuevos anticoagulantes orales para la prevención del ictus y la embolia sistémica en fibrilación auricular no valvular*, elaborado por la AETSA (29).

En el Anexo II se recogen las tablas de evaluación de la calidad de la evidencia de las diferentes variables de resultado consideradas para la elaboración de las

recomendaciones. La evaluación global de la calidad de los estudios se denota al margen, a medida que aparecen en el texto.

En el Anexo III se presenta la evaluación económica realizada.

Posicionamiento terapéutico de los anticoagulantes orales con indicación en FA no valvular

Preguntas a responder:

- ¿En qué pacientes con FA no valvular, **en tratamiento con AVKs**, debería recomendarse la continuidad del tratamiento? ¿En qué pacientes debería recomendarse la sustitución por alguno de los nuevos ACOs?
- ¿En qué pacientes con FA no valvular, con indicación de tratamiento anticoagulante, debería recomendarse el **inicio de la terapia antitrombótica** con AVKs? ¿En qué pacientes debería recomendarse el inicio con los nuevos ACOs?

En la revisión sistemática se identificaron dos ECAs en los que se evaluaba la eficacia y seguridad de dabigatrán y rivaroxabán vs. warfarina, los estudios RE-LY y ROCKET AF, respectivamente (35;36). No se identificaron estudios que compararan los nuevos ACOs (dabigatrán o rivaroxabán) vs. acenocumarol.

En el **estudio RE-LY**, se incluyeron 18.113 pacientes con FA no valvular y riesgo de ictus ($CHADS_2 \geq 1$), que fueron randomizados para recibir dabigatrán $110\text{mg}/12\text{h}$, dabigatrán $150\text{mg}/12\text{h}$ o warfarina (dosis ajustada para INR: 2-3). El estudio fue ciego para la dosis de dabigatrán y abierto para el brazo warfarina. La variable principal de eficacia del estudio fue el ictus o embolia sistémica. Como variable principal de seguridad se consideró la hemorragia grave [(según definición de la International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH)]. Dabigatrán $150\text{mg}/12\text{h}$ se asoció con una reducción significativa de los ictus o embolia sistémicas vs. warfarina [OR (IC95%): 0,65 (0,52 a 0,81); RAR (IC95%): -1,1% (-1,7% a -0,6%); NNT (IC95%): 87 (59 a 167), correspondiente a un período de dos años (NNT~174 para un año)], no existiendo diferencias entre los tratamientos en cuanto a hemorragias graves. En el caso de dabigatrán $110\text{mg}/12\text{h}$, éste no presentó diferencias significativas vs. warfarina para la variable principal de eficacia, aunque se asoció con una reducción significativa de las hemorragias graves [OR (IC95%): 0,80 (0,69 a 0,93); RAR (IC95%): -1,3% (-2,2% a -0,4%); NNT: 77 (45 a 250), correspondiente a un período de dos años (NNT~154 para un año)]. En cuanto a la mortalidad, no se observaron diferencias estadísticamente significativas frente a warfarina para ninguna de las dosis evaluadas. Dabigatrán $110\text{mg}/12\text{h}$ tampoco presentó diferencias vs. warfarina en cuanto a ninguno de los componentes individuales de la variable principal de eficacia. Sólo dabigatrán $150\text{mg}/12\text{h}$ logró una reducción significativa de los ictus vs. warfarina [OR (IC95%): 0,64 (0,51 a 0,81); RAR (IC95%): -1,1% (-1,6% a -0,5%); NNT: 93 (63 a 200)]. Dabigatrán se asoció con un incremento de los infartos de miocardio con respecto a warfarina, aunque sólo se alcanzó la significación estadística para dabigatrán $150\text{mg}/12\text{h}$ [OR (IC95%): 1,41 (1,02 a 1,95); RAR (IC95%): (0,0% a 0,8%)]. Dabigatrán (ambas dosis) redujo de forma significativa las hemorragias intracraneales frente a warfarina [OR (IC95%) $_{\text{dabigatrán } 110\text{mg}/12\text{h}}$ vs. warfarina: 0,30 (0,19 a 0,46); OR [(IC95%) $_{\text{dabigatrán } 150\text{mg}/12\text{h}}$ vs. warfarina: (0,41 (0,28 a

Calidad
MODERADA

0,61)]. No obstante, para dabigatrán $150\text{mg}/12\text{h}$ se observó un incremento significativo de las hemorragias gastrointestinales graves vs. warfarina [OR (IC95%): 1,49 (1,18 a 1,87); RAR (IC95%): 1,0% (0,4% a 1,5%); NNT (IC95%): 101 (67 a 250)], correspondiente a un período de dos años (NNT~202 para un año). No se observaron diferencias en la incidencia de eventos adversos graves, aunque dabigatrán (ambas dosis) se asoció con un incremento de dispepsia y de retiradas por eventos adversos graves frente a warfarina.

Calidad MODERADA

El estudio **ROCKET AF** incluyó a 14.264 pacientes con FA no valvular y riesgo de ictus (CHADS₂ ≥ 2), que fueron randomizados para recibir rivaroxabán (20 mg/24 h) ó warfarina (dosis ajustada para INR: 2-3). El estudio fue ciego para ambos brazos. Al igual que en el estudio RE-LY, se consideró como variable principal de eficacia la variable combinada ictus o embolia sistémica, pero en este caso, la variable principal de seguridad fue la aparición de hemorragia grave o hemorragia no grave clínicamente relevante. Al considerar el análisis por protocolo (PP), rivaroxabán redujo de forma significativa los ictus o embolias sistémicas frente a warfarina [OR (IC95%): 0,78 (0,64 a 0,95); RAR (IC95%): -0,7% (-1,3% a -0,2%); NNT (IC95%): 135 (77 a 500), correspondiente a un período de 1,9 años (NNT~257 para un año)]. No obstante, no se encontraron diferencias significativas entre los tratamientos al analizar los resultados para la población por intención de tratar (ITT). No se observaron diferencias significativas entre rivaroxabán y warfarina para la variable combinada hemorragia grave o no grave clínicamente relevante, ni tampoco para las hemorragias graves cuando se analizaron por separado. Tampoco se observaron diferencias entre la mortalidad del grupo tratado con rivaroxabán y la del grupo tratado con warfarina. Al analizar los componentes de la variable principal de eficacia de forma individualizada, se observó una reducción significativa de las embolias sistémicas en el grupo tratado con rivaroxabán [OR (IC95%): 0,23 (0,09 a 0,60); RAR (IC95%): -0,2% (-0,4% a -0,1%); NNT (IC95%): 417 (250 a 1000), correspondiente a un período de 1,9 años (NNT~793 para un año)]. No se consiguieron estas diferencias para los ictus. Rivaroxabán redujo de forma significativa las hemorragias intracraneales vs. warfarina [OR (IC95%): 0,65 (0,46 a 0,92); RAR (IC95%): -0,4% (-0,7% a -0,1%); NNT (IC95%): 247 (143 a 1000), correspondiente a un período de 1,9 años (NNT~470 para un año)], incrementando por el contrario la odds de hemorragias gastrointestinales graves [OR (IC95%): 1,60 (1,29 a 1,98); RAR (IC95%): 1,1% (0,6% a 1,7%); NNT (IC95%): 87 (59 a 167), correspondiente a un período de 1,9 años (NNT~166 para un año)]. No se observaron diferencias significativas para rivaroxabán frente a warfarina en cuanto a la incidencia total de eventos adversos graves.

Al analizar los resultados de ambos estudios **en función del tiempo en rango terapéutico** del centro (TRTc), para la variable principal de eficacia de los ECAs (ictus o embolia sistémica), se observó que en los pacientes mejor controlados (TRTc ≥ 66%) no existían diferencias significativas entre los nuevos ACOs [dabigatrán (ambas dosis) / rivaroxabán] y warfarina. En cuanto a las hemorragias graves, en los pacientes mejor controlados (TRTc ≥ 66%) no se observaron diferencias entre dabigatrán (ambas dosis) y warfarina. En el caso de rivaroxabán, éste incrementó de forma significativa la odds de hemorragia grave vs. warfarina [OR (IC95%): 1,30 (1,01 a 1,69); RAR (IC95%): 1,7% (0,0% a 3,4%)].

En resumen:

- Dabigatrán 150mg/12h y rivaroxabán (únicamente si se consideran los resultados del análisis PP) reducen de forma significativa la odds de ictus o embolia sistémica frente a warfarina, no observándose diferencias en cuanto a mortalidad. No se observan diferencias significativas frente a warfarina para dabigatrán 110mg/12h, ni tampoco al considerar el análisis por ITT en el caso rivaroxabán.
- Dabigatrán 150mg/12h y rivaroxabán no presentan diferencias frente a warfarina en términos de hemorragias graves, aunque dabigatrán 110mg/12h se asocia a una reducción de las mismas. Los nuevos ACOs reducen las hemorragias intracraneales con respecto a warfarina. No obstante, tanto dabigatrán 150mg/12h, como rivaroxabán se asocian a un incremento de las hemorragias gastrointestinales graves.
- En los pacientes bien controlados (TRT \geq 66%), no se observan diferencias entre los nuevos ACOs y warfarina, en lo que a ictus o embolias sistémicas se refiere. En el caso de rivaroxabán, en este subgrupo de pacientes, se observa además un incremento de las hemorragias graves con respecto a warfarina.

Un aspecto que merece especial consideración es la ausencia de evidencia, en relación con la eficacia y seguridad de los anticoagulantes orales, en **pacientes con fibrilación auricular no valvular e insuficiencia renal grave** (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min), ya que estos pacientes fueron excluidos de los ECAs debido al incremento del riesgo de sangrado. De hecho, actualmente existe controversia en cuanto al balance beneficio-riesgo del tratamiento anticoagulante en esta población, siendo la insuficiencia renal grave, por lo general, una contraindicación para el uso de anticoagulantes orales. Este tema ha sido abordado en profundidad en la guía sobre fibrilación auricular elaborada por la Canadian Cardiovascular Society, donde se recomienda utilizar warfarina como anticoagulante oral preferente en aquellos pacientes en los que, a pesar de presentar insuficiencia renal grave, los beneficios del tratamiento anticoagulante superan a los riesgos asociados al mismo (recomendación basada en evidencia procedente de estudios observacionales) (13).

Basándose en todo lo anterior, el grupo elaborador de esta guía formuló las siguientes recomendaciones:

En pacientes con FA no valvular, en tratamiento con AVKs	
Se recomienda mantener el tratamiento con AVKs en aquellos pacientes con:	
- Buen control del INR. ^a	↑
- Antecedentes de hemorragia gastrointestinal o presencia de patologías digestivas que incrementen el riesgo de sangrado gastrointestinal. ^{b,c}	↑
- Insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min). ^c	✓
Se recomienda el cambio a los nuevos anticoagulantes orales en aquellos pacientes con:	
- Mal control del INR, ^a siempre que éste no se encuentre motivado por una falta de adherencia al tratamiento.	↑
- Antecedentes de hemorragia intracraneal, independientemente del grado de control del INR. ^c	↑

- Pacientes con ictus isquémico que presenten criterios de alto riesgo de hemorragia intracraneal (HAS-BLED ≥ 3 y al menos uno de los siguientes: leucoaraiosis grado III-IV y/o microsangrados corticales múltiples) (37-41). ^c	✓
- Alergia o hipersensibilidad demostrada a cumarínicos, reacciones adversas graves ^d asociadas al tratamiento con AVKs, contraindicaciones específicas para el uso de AVKs o presencia de una interacción farmacológica relevante, de difícil control a pesar del ajuste posológico en función del INR (que no haya sido descrita para los nuevos ACOs).	↑↑
Los nuevos ACOs podrían representar una alternativa a los AVKs en pacientes que sufren episodios tromboembólicos o hemorrágicos graves, ^c a pesar de un buen control del INR.	✓
<p>↑: débil; ↑↑: fuerte; ✓: ausencia de evidencia, consenso de expertos.</p> <p>^a Buen control del INR: porcentaje de tiempo en rango terapéutico $\geq 66\%$, calculado mediante el método de Rosendaal (42), o porcentaje de determinaciones dentro de rango terapéutico (2-3) $\geq 66\%$, cuando no sea posible utilizar este método (considerando las determinaciones correspondientes a un periodo de un año).</p> <p>^b Por ejemplo: úlcera gastroduodenal reciente, patologías que cursan con la aparición de varices esofágicas, neoplasias, diverticulosis, enfermedad inflamatoria intestinal (43;44).</p> <p>^c Cuando se considere adecuado el tratamiento anticoagulante, tras una valoración individualizada del riesgo tromboembólico y hemorrágico.</p> <p>^d Reacción adversa grave: cualquiera que sea mortal, que pueda poner en peligro la vida, que implique incapacidad o invalidez, que tenga como consecuencia la hospitalización o la prolongación de la misma, o que induzca una malformación congénita.</p>	

En pacientes con FA no valvular, con indicación de tratamiento anticoagulante, que van a iniciar la terapia antitrombótica	
Se recomienda iniciar el tratamiento anticoagulante con AVKs, salvo en aquellos casos en los que exista:	
- Alergia o hipersensibilidad conocida a cumarínicos.	↑↑
- Contraindicación específica para el tratamiento con AVKs (que no afecte a los nuevos ACOs).	↑↑
- Imposibilidad o dificultad importante de acceso a un adecuado seguimiento del INR. ^a	↑
- Antecedentes de hemorragia intracraneal. ^b	↑
- Ictus isquémico con criterios de alto riesgo de hemorragia intracraneal (HAS-BLED ≥ 3 y al menos uno de los siguientes: leucoaraiosis grado III-IV y/o microsangrados corticales múltiples) (37-41). ^b	✓
<p>↑: débil; ↑↑: fuerte; ✓: ausencia de evidencia, consenso de expertos.</p> <p>^a Se considerará que existe imposibilidad o dificultad importante de acceso a un adecuado seguimiento del INR cuando el paciente no pueda acceder a ningún centro sanitario y tampoco disponga de enfermería de enlace o de cuidados de hospitalización domiciliaria.</p> <p>^b Cuando se considere adecuado el tratamiento anticoagulante, tras una valoración individualizada del riesgo tromboembólico y hemorrágico.</p>	

Preguntas a responder

- En caso de recomendarse el tratamiento con alguno de los nuevos ACOs, ¿debería recomendarse la utilización de alguno de ellos de forma preferente?

En el **metaanálisis de comparaciones indirectas de tratamientos** (29) no se observaron diferencias significativas en la eficacia para la prevención del ictus o embolia sistémica entre dabigatrán $150\text{mg}/12\text{h}$ y rivaroxabán, cuando se analizó la población PP para este último. Sin embargo, al considerar el análisis por ITT, dabigatrán $150\text{ mg}/12\text{h}$ se asoció a una reducción significativa de los ictus o embolias sistémicas frente a rivaroxabán [OR (IC95%): 0,71 (0,54 a 0,94)]. Por otra parte, no se observaron diferencias significativas respecto a la variable principal de eficacia (ictus o embolia sistémica) entre dabigatrán $110\text{mg}/12\text{h}$ y rivaroxabán, para ninguno de los tipos de análisis considerados. Al analizar de forma individualizada los componentes de la variable principal de eficacia (ictus o embolia sistémica), no se observaron diferencias entre los tratamientos. El metanálisis de comparaciones indirectas tampoco mostró diferencias entre los tratamientos en términos de mortalidad. Sí se observó un incremento significativo de los infartos de miocardio para dabigatrán (ambas dosis) con respecto a rivaroxabán [OR (IC95%) dabigatrán $150\text{mg}/12\text{h}$ vs. rivaroxabán: 1,76 (1,16 a 2,67); OR (IC95%) rivaroxabán vs. dabigatrán $110\text{mg}/12\text{h}$: 0,58 (0,39 a 0,89)]. En cuanto a las hemorragias graves, no se observaron diferencias significativas entre dabigatrán $150\text{mg}/12\text{h}$ y rivaroxabán, aunque ambos se asociaron a un incremento de las mismas con respecto a dabigatrán $110\text{mg}/12\text{h}$ [OR (IC95%) rivaroxabán vs. dabigatrán $110\text{mg}/12\text{h}$: 1,29 (1,05 a 1,59); OR (IC95%) dabigatrán $150\text{ mg}/12\text{h}$ vs. dabigatrán $110\text{mg}/12\text{h}$ (evidencia directa): 1,17 (1,01 a 1,36)].

A la luz de estos resultados, dabigatrán $150\text{mg}/12\text{h}$ parece tener un perfil de eficacia ligeramente superior. No obstante, la heterogeneidad de los estudios es una importante limitación para el metanálisis de comparaciones indirectas. Una de las diferencias, que genera incertidumbre acerca del impacto que podría tener sobre las estimaciones del efecto de los fármacos, es la relacionada con el diseño de los estudios [doble ciego del estudio ROCKET-AF vs. diseño abierto (para warfarina) del estudio RE-LY]. Por otra parte, también existen diferencias entre los estudios respecto al grado de control del INR de los pacientes tratados con warfarina (TRTc RE-LY: 64%; TRTc ROCKET-AF: 55%), lo que podría estar sobreestimando la eficacia de rivaroxabán vs. warfarina. Sin embargo, no hay que olvidar que los pacientes incluidos en el estudio ROCKET AF eran pacientes con mayor riesgo cardiovascular (puntuación CHADS₂ ≥ 2), mayor edad, más insuficiencia cardiaca congestiva, más diabetes, más hipertensión y más antecedentes de accidente isquémico transitorio. Es decir, pacientes con peor pronóstico que los del estudio RE-LY, lo que podría infravalorar a rivaroxabán en su comparación frente a dabigatrán. Por todo ello, el grupo elaborador consideró que no es posible obtener una conclusión determinante en cuanto a la superioridad de un tratamiento sobre otro, al menos hasta que no se disponga de ensayos *head to head* que comparen los tratamientos de forma directa.

En cuanto al incremento del **riesgo de infarto de miocardio** asociado a dabigatrán, los resultados han de ser analizados con cautela. Para el metaanálisis de comparaciones indirectas entre los tratamientos se utilizaron los resultados de la publicación original del estudio RE-LY, en el que, como ya se ha dicho anteriormente, se observó un incremento significativo del riesgo de infarto de miocardio para dabigatrán $150\text{mg}/12\text{h}$ vs. warfarina. Sin embargo, según datos presentados posteriormente a la FDA por parte del laboratorio titular de la autorización de comercialización (tras una reevaluación de los eventos asignados), este riesgo se diluye y, aunque la frecuencia de infarto de miocardio (clínico y silente) continúa siendo numéricamente superior en los

pacientes tratados con dabigatrán, dejan de existir diferencias estadísticamente significativas entre los tratamientos (45).

Este tema ha suscitado un profundo debate, actualmente abierto, siendo objeto de evaluación en diversos estudios. Entre ellos, destaca un metaanálisis que evaluó la asociación entre dabigatrán y el riesgo de sufrir un evento coronario agudo (infarto de miocardio o síndrome coronario agudo), en diferentes indicaciones y frente a diferentes comparadores (warfarina, enoxaparina o placebo), concluyendo que dabigatrán se asocia a un incremento del riesgo de eventos coronarios agudos, en comparación con los tratamientos control considerados (46). Otro metanálisis que analizó el riesgo de infarto de miocardio en pacientes con fibrilación auricular tratados con warfarina, frente a otros tratamientos antitrombóticos (dabigatrán, idraparinux, clopidogrel, ximelagatrán), concluyó que warfarina podría proporcionar un efecto protector frente al infarto de miocardio vs. los controles considerados. No obstante, hay que tener en cuenta que este efecto fue en gran medida derivado de la inclusión de los resultados del estudio RE-LY (datos de la publicación original) (47). Por otra parte, un análisis post hoc de los eventos isquémicos miocárdicos en los pacientes del estudio RE-LY mostró un incremento no significativo de los infartos de miocardio para dabigatrán vs. warfarina. Sin embargo, el resto de eventos isquémicos miocárdicos no estuvieron incrementados. Adicionalmente, se observó que no existían diferencias, en cuanto a los efectos relativos de dabigatrán vs. warfarina sobre los eventos isquémicos miocárdicos, entre los pacientes con o sin antecedentes de infarto de miocardio o enfermedad arterial coronaria (48).

Finalmente, el grupo elaborador determinó que la evidencia disponible respecto al riesgo de infarto de miocardio asociado a dabigatrán no era concluyente, no siendo posible realizar una recomendación específica a este respecto. Al menos hasta que no se disponga de una evidencia sólida, para lo que se estima necesario un análisis a más largo plazo.

En cuanto a la conveniencia de utilizar alguno de los nuevos ACOs de forma preferente, teniendo en cuenta todo lo anteriormente mencionado, el grupo estableció la siguiente recomendación:

En pacientes con FA no valvular, que sean candidatos al tratamiento anticoagulante con los nuevos ACOs, tanto dabigatrán como rivaroxabán se consideran alternativas terapéuticas válidas.	✓
↑: débil; ↑↑: fuerte; ✓: ausencia de evidencia, consenso de expertos.	

Pregunta a responder:

- En caso de recomendarse el tratamiento con alguno de los nuevos ACOs, ¿qué pauta posológica debería utilizarse?

En el estudio RE-LY se evaluó la eficacia y seguridad de dos pautas de dabigatrán (110 mg/12 h y 150 mg/12 h) vs. warfarina. Dado que la pauta de 150 mg/12h fue la que consiguió mejores resultados, en cuanto a la prevención de las complicaciones tromboembólicas asociadas a la fibrilación auricular, ésta es la posología

que se recomienda en la ficha técnica de dabigatrán (20), salvo en pacientes mayores de 80 años y pacientes con insuficiencia renal moderada y alto riesgo de sangrado, en los que se recomienda reducir a 110 mg/12 h.

En el estudio ROCKET AF únicamente se evaluó una pauta de administración para rivaroxabán (20 mg/24 h) vs. warfarina, que es la pauta recomendada en ficha técnica (19) para la prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con FA no valvular, exceptuando a aquellos pacientes con insuficiencia renal moderada-grave, en los que la posología debe ajustarse a 15 mg diarios.

En relación con la posología de los nuevos ACOs, el grupo elaborador realizó la siguiente recomendación:

Se recomienda que los nuevos ACOs únicamente se utilicen en las indicaciones autorizadas, y según la posología recomendada en ficha técnica.	↑↑
↑: débil; ↑↑: fuerte; √: ausencia de evidencia, consenso de expertos.	

Pregunta a responder:

- ¿En qué pacientes con FA no valvular, **en tratamiento con los nuevos ACOs**, debería recomendarse la sustitución del tratamiento con dichos fármacos por un AVK?

Aunque no se dispone de evidencia, parece que un factor que puede afectar de forma importante a la eficacia de los nuevos ACOs es el grado de adherencia al tratamiento de los pacientes. De hecho, debido a la corta semivida de estos fármacos, con respecto a la de los AVKs, los olvidos de dosis podrían afectar en poco tiempo a la efectividad del tratamiento anticoagulante. Por lo que una baja adherencia al tratamiento podría anular el beneficio clínico de los nuevos ACOs frente a los AVKs, pudiendo incluso aumentar el riesgo de ictus o embolia sistémica de los pacientes. Como se observó en el estudio ROCKET AF, donde los pacientes que discontinuaron el tratamiento con rivaroxabán, en comparación con los que discontinuaron warfarina, presentaron una mayor incidencia de ictus o embolia sistémica (36). Además de esto, la no necesidad de monitorización para los nuevos ACOs, unida a la falta de percepción de enfermedad en este tipo de pacientes, podría ocasionar una peor adherencia al tratamiento y llevar al fracaso terapéutico del mismo. Por todo ello, el grupo elaborador de la guía considera especialmente importante realizar un adecuado seguimiento de la adherencia en los pacientes tratados con los nuevos ACOs.

Por otra parte, aunque se trata de fármacos sujetos a una menor probabilidad de interacciones respecto a los AVKs, los nuevos anticoagulantes orales no están exentos de ellas. De hecho, en el caso de dabigatrán, se han descrito interacciones con fármacos inductores e inhibidores de la glicoproteína-P, y rivaroxabán puede interactuar además con cualquier inductor o inhibidor de CYP3A4 (18-21). Por lo tanto, el grupo considera igualmente necesario vigilar estrechamente las posibles interacciones de los nuevos ACOs con otros fármacos, máxime teniendo en cuenta que no se va a realizar una monitorización de su efecto anticoagulante.

Además de estos aspectos, el grupo elaborador considera destacable el hecho de que, en los estudios RE-LY y ROCKET AF, dabigatrán y rivaroxabán se hayan asociado a un incremento significativo de las hemorragias gastrointestinales graves vs. warfarina (35;36). Esto unido a que, en contraste con la amplia experiencia de uso de los AVKs, todavía no se dispone de evidencia sobre la seguridad a largo plazo de los nuevos ACOs, hace considerar este punto como un aspecto importante a vigilar en aquellos pacientes que inicien el tratamiento antitrombótico con los nuevos ACOs. Preocupa además la ausencia de un antídoto específico para los nuevos ACOs, lo que dificultaría el manejo de las potenciales complicaciones hemorrágicas que pudieran surgir durante el tratamiento con estos fármacos.

Por todo ello, el grupo elaborador establece la siguiente recomendación:

En pacientes con FA no valvular, en tratamiento con los nuevos ACOs	
Se recomienda la sustitución del tratamiento por un AVK en caso de:	
- Sospecha de bajo grado de adherencia al tratamiento.	✓
- Hemorragia digestiva durante el tratamiento con los nuevos ACOs. ^a	↑
- Contraindicación o interacción farmacológica relevante que desaconseje el uso de los nuevos ACOs.	↑↑
↑: débil; ↑↑: fuerte; ✓: ausencia de evidencia, consenso de expertos.	
^a Cuando se considere adecuado continuar con el tratamiento anticoagulante, tras una valoración individualizada del riesgo tromboembólico y hemorrágico.	

En el Anexo V se presenta un algoritmo donde se resumen las recomendaciones clave para el uso de los anticoagulantes orales en la prevención de las complicaciones tromboembólicas asociadas a la fibrilación auricular no valvular.

En el Anexo VI se recogen las contraindicaciones para el tratamiento con los diferentes anticoagulantes orales autorizados en la prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular.

Difusión e implementación

Esta Guía se elabora a solicitud del Plan de Armonización en Farmacia y Uso Adecuado del Medicamento en el SSPA. En la estrategia de difusión se contempla su publicación electrónica en la Web de la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía y la información activa sobre su disponibilidad a los responsables de los diferentes servicios implicados en la atención sanitaria de los pacientes con fibrilación auricular no valvular dentro del SSPA, desde los órganos de dirección correspondientes de la Consejería de Salud y Bienestar Social y del Servicio Andaluz de Salud. Adicionalmente, se distribuirá mediante el Sistema de Difusión Selectiva de Información de la AETSA, y a través del portal TaQwIN de información para profesionales implicados en la promoción del uso racional de los medicamentos.

Asimismo, se gestionará su inclusión en bases de datos y catálogos específicos y su presentación a las diferentes sociedades científicas en las que participan los profesionales destinatarios de la guía; presentación tanto institucional, como a través de comunicaciones en foros científicos.

El grupo de trabajo considera que para la implementación de las recomendaciones de la guía podría ser necesaria la constitución de equipos multidisciplinares locales que asuman la coordinación y liderazgo del proceso. El equipo multidisciplinar local debería realizar un abordaje sistemático en la planificación de la implementación, en el que debería incluirse el análisis de barreras y facilitadores, y la elección de las estrategias de implementación acordes con las barreras detectadas y el conocimiento científico sobre la efectividad de las distintas opciones, así como el diseño del plan de evaluación de la implementación de las recomendaciones de la guía.

El grupo de trabajo propone como estrategia de implementación, para una mejor transferencia a la práctica habitual de los profesionales sanitarios, el desarrollo de intervenciones multicomponente, dado que son las que han demostrado una mayor efectividad. Entre los componentes de las mismas se recomienda incluir:

- Sesiones formativas interactivas con las unidades de gestión clínica y profesionales destinatarios.
- Revisión de la adecuación de los tratamientos a las recomendaciones de la guía, a partir de la autoevaluación de la prescripción y de la historia clínica, realizada por parte del propio profesional y gestionada por las propias unidades de gestión clínica, como actividad de gestión y traslación del conocimiento, y proporcionando a los profesionales sanitarios retroinformación de los resultados de la auditoría.
- Retroinformación a los profesionales sobre la propia prescripción, a través de los sistemas de información disponibles gestionados desde los Servicios de Farmacia.
- Inclusión de objetivos relacionados con la adecuación de la prescripción a las recomendaciones de la guía como objetivos en contratos-programa y/o acuerdos de gestión.

Por último, en el diseño del plan de evaluación de la implementación de las recomendaciones de la guía se debería contemplar la definición de indicadores que permitan evaluar tanto el desarrollo del propio proceso de implementación, como el grado de adecuación de la prescripción de anticoagulantes orales a las recomendaciones establecidas en la guía.

Líneas de investigación futura

En el proceso de elaboración de esta guía se han detectado algunas áreas de incertidumbre que aún no han sido investigadas, o para las que se carece de evidencia científica concluyente, y que, por tanto, merecerían ser objeto de investigaciones futuras. Entre ellas se encuentran las siguientes:

- Eficacia y seguridad a largo plazo de los nuevos ACOs.
- Relación entre adherencia y efectividad del tratamiento con los nuevos ACOs.
- Eficacia y seguridad comparadas de los nuevos ACOs (evidencia directa procedente de ECAs *head to head*).
- Dabigatrán y riesgo de infarto de miocardio.
- Valores y preferencias de los pacientes en relación con el tratamiento anticoagulante oral (nuevos ACOs vs. AVKs).

Anexos

- Anexo I: Estrategia de búsqueda.
- Anexo II: Calidad de la evidencia (según GRADE).
- Anexo III: Evaluación económica.
- Anexo IV: Declaración de intereses.
- Anexo V: Algoritmo de tratamiento anticoagulante para la prevención de las complicaciones tromboembólicas asociadas a la FA no valvular.
- Anexo VI: Contraindicaciones de los anticoagulantes orales con indicación en FA no valvular.
- Anexo VII: Acrónimos y Abreviaturas.

Anexo I: Estrategia de búsqueda para eficacia y seguridad

MEDLINE

- *Bases de datos:* Ovid MEDLINE® In-Process & Other Non-Indexed Citations y Ovid MEDLINE® 1946 to Present, y Ovid MEDLINE® Daily Update January 12, 2012
- *Estrategia de búsqueda:*
 - 1 *Atrial Fibrillation/
 - 2 ((auricular or atrial) and fibrillation*).ti,ab.
 - 3 or/1-2
 - 4 Warfarin/ or Acenocoumarol/
 - 5 (warfarin or Sinkumar or minisintrom or acenocoumarol or syncumar or acenocoumarin or “mini sintrom” or nicoumalone or sinthrome or syncoumar or Nitrovarfarian or Nitrowarfarin or Nicumalon or Sinthrom or sintrom or sintroma or sintron or syncoumar or syntrom or trombostop or zotil).ti,ab,rn.
 - 6 or/4-5
 - 7 (dabigatrán or pradaxa or rivaroxabán or xarelto).ti,ab,rm.
 - 8 and/3,6-7
 - 9 Randomized Controlled Trial.pt. or Randomized Controlled Trials as topic.sh. or Controlled Clinical Trial.pt. or Randomi?ed.ti,ab. or Placebo.ab. or Clinical Trials as Topic.sh. or Randomly.ti,ab. or Trial*.ti.
 - 10 (Meta-Analysis as Topic/ or meta analy*.tw. or metaanaly*.tw. or Meta-Analysis/ or (systematic* adj (review* or overview*)).tw. or exp Review Literature as Topic/ or cochrane.ab. or embase.ab. or psychlit.ab. or psychlit.ab. or psychinfo.ab. or psycinfo.ab. or cinahl.ab. or “science citation index”.ab. or scopus.ab. or bids.ab. or cancerlit.ab. or “reference list”.ab. or bibliography*.ab. or hand-search*.ab. or “relevant journals”.ab. or (manual adj1 search*).ab. or “selection criteria”.ab. or “study selection”.ab. or “data extraction”.ab. or “data sources”.ab. or (search adj1 strateg*).ab.) not (Comment/ or Letter/ or Editorial/ or (animals/ not (animals/ and humans/)))
 - 11 8 and (9 or 10)

PUBMED

- *Estrategia de búsqueda:*
 - #1 warfarin or Sinkumar or minisintrom or acenocoumarol or syncumar or acenocoumarin or “mini sintrom” or nicoumalone or sinthrome or syncoumar or Nitrovarfarian or Nitrowarfarin or Nicumalon or Sinthrom or sintrom or sintroma or sintron or syncoumar or syntrom or trombostop or zotil AND dabigatrán or pradaxa or rivaroxabán or xarelto AND (auricular or atrial) and fibrillation*)
 - #2 random* or “systematic review” or trial

#3 (#1 AND #2) NOT MEDLINE[*sb*]

EMBASE

▪ *Estrategia de búsqueda:*

#1 'heart atrium fibrillation'/*mj*

#2 auricular:*ti* OR atrial:*ti* AND fibrillation*:*ti*

#3 #1 OR #2

#4 'warfarin'/*de* OR 'acenocoumarol'/*de*

#5 warfarin OR sinkumar OR minisintrom OR acenocoumarol OR syncumar OR acenocoumarin OR 'mini sintrom' OR nicoumalone OR sinthrome OR nitrovarfarian OR nitrowarfarin OR nicumalon OR sinthrom OR sintrom OR sintroma OR sintron OR syncoumar OR syntrom OR trombostop OR zotil

#6 #4 OR #5

#7 'dabigatrán'/*exp* OR 'rivaroxabán'/*de*

#8 dabigatrán OR pradaxa OR rivaroxabán OR xarelto

#9 #7 OR #8

#10 #3 AND #6 AND #9

#11 'randomized controlled trial'/*de* OR 'randomization'/*de* OR 'single blind procedure'/*de* OR 'double blind procedure'/*de* OR random*:*de, it, ab, ti* NOT (letter:*it* OR editorial:*it* OR note:*it* OR ('animal'/*de* NOT ('human'/*de* AND 'animal'/*de*)))

#12 'meta analysis'/*de* OR 'systematic review'/*de* OR 'meta' NEXT/3 'analysis' OR metaanalys* OR 'systematic' NEXT/3 'review' OR 'systematic' NEXT/3 'overview' NOT (letter:*it* OR editorial:*it* OR note:*it* OR ('animal'/*de* NOT ('human'/*de* AND 'animal'/*de*)))

#13 #10 AND (#11 OR #12) AND [*embase*]/*lim*

WOK (WOS)

▪ *Estrategia de búsqueda:*

Topic=(warfarin or Sinkumar or minisintrom or acenocoumarol or syncumar or acenocoumarin or "mini sintrom" or nicoumalone or sinthrome or syncoumar or Nitrovarfarian or Nitrowarfarin or Nicumalon or Sinthrom or sintrom or sintroma or sintron or syncoumar or syntrom or trombostop or zotil) AND Topic=(dabigatrán or pradaxa or rivaroxabán or xarelto) AND Title=(((auricular or atrial) and fibrillation*)) AND Topic=(trial* or random* or "systematic review" or "meta analysis" or metanalyses)

Timespan=All Years. Databases=SCI-EXPANDED.

Lemmatization=On

The Cochrane Library

- *Estrategia de búsqueda:*
 - #1 dabigatrán or pradaxa or rivaroxabán or xarelto
 - #2 warfarin or Sinkumar or minisintrom or acenocoumarol or syncumar or acenocoumarin or “mini sintrom” or nicoumalone or sinthrome or syncoumar or Nitrovarfarian or Nitrowarfarin or Nicumalon or Sinthrom or sintrom or sintroma or sintron or syncoumar or syntrom or trombostop or zotil
 - #3 ((auricular or atrial) and fibrillation)
 - #4 #1 AND #2 AND #3

CENTRAL

- *Estrategia de búsqueda:* ver Cochrane Library.

CRD

- *Bases de datos:* DARE, HTA, NHS EED.
- *Estrategia de búsqueda:*

(warfarin or Sinkumar or minisintrom or acenocoumarol or syncumar or acenocoumarin or “mini sintrom” or nicoumalone or sinthrome or syncoumar or Nitrovarfarian or Nitrowarfarin or Nicumalon or Sinthrom or sintrom or sintroma or sintron or syncoumar or syntrom or trombostop or zotil) AND (dabigatrán or pradaxa or rivaroxabán or xarelto) AND (((auricular or atrial) and fibrillation))

ECRI

- *Estrategia de búsqueda:* atrial fibrillation non valvular

DERP

- *Estrategia de búsqueda:* atrial fibrillation
- *Resultados:* 0

TEC

- *Estrategia de búsqueda:* atrial fibrillation

PUBMED HEALTH

- *Estrategia de búsqueda:* atrial fibrillation nonvalvular

UPTODATE

- *Estrategia de búsqueda:* atrial fibrillation

Anexo II: Calidad de la evidencia (según GRADE)

Dabigatrán 110 mg vs. warfarina (estudio RE-LY).

Evaluación de la calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño	Riesgo de sesgos	Inconsistencia	Carácter indirecto	Imprecisión	Otras consideraciones	Dabigatrán 110 mg	Warfarina	Relativo (IC 95%)	Absoluto		
Ictus o embolia sistémica (mediana de seguimiento: 2 años)												
1	ECA	Grave ¹	No inconsistencias graves	No resultados indirectos	No imprecisiones graves	Ninguna	183/6015 (3%)	202/6022 (3,4%)	OR 0,90 (0,74 a 1,11)	0 menos por cada 100 (de 1 menos a 0 más)	⊕⊕⊕O MODERADA	CRÍTICA
Mortalidad por cualquier causa (mediana de seguimiento: 2 años)												
1	ECA	Grave ¹	No inconsistencias graves	No resultados indirectos	No imprecisiones graves	Ninguna	446/6015 (7,4%)	487/6022 (8,1%)	OR 0,91 (0,8 a 1,04)	1 menos por cada 100 (de 2 menos a 0 más)	⊕⊕⊕O MODERADA	CRÍTICA
Mortalidad por causa vascular (mediana de seguimiento: 2 años)												
1	ECA	Grave ¹	No inconsistencias graves	No resultados indirectos	No imprecisiones graves	Ninguna	289/6015 (4,8%)	317/6022 (5,3%)	OR 0,91 (0,77 a 1,07)	0 menos por cada 100 (de 1 menos a 0 más)	⊕⊕⊕O MODERADA	CRÍTICA
Ictus (mediana de seguimiento: 2 años)												
1	ECA	Grave ¹	No inconsistencias graves	No resultados indirectos	No imprecisiones graves	Ninguna	171/6015 (2,8%)	186/6022 (3,1%)	OR 0,92 (0,74 a 1,13)	0 menos por cada 100 (de 1 menos a 0 más)	⊕⊕⊕O MODERADA	CRÍTICA
Embolia sistémica (mediana de seguimiento: 2 años)												
1	ECA	Grave ¹	No inconsistencias graves	No resultados indirectos	No imprecisiones graves ²	Ninguna	15/6015 (0,25%)	21/6022 (0,35%)	OR 0,71 (0,37 a 1,39)	0 menos por cada 100 (de 0 menos a 0 más)	⊕⊕⊕O MODERADA	CRÍTICA
Infarto de miocardio (mediana de seguimiento: 2 años)												
1	ECA	Grave ¹	No inconsistencias graves	No resultados indirectos	Grave ³	Ninguna	86/6015 (1,4%)	63/6022 (1%)	OR 1,37 (0,99 a 1,9)	0 más por cada 100 (de 0 menos a 1 más)	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICA
Hemorragia gastrointestinal grave (mediana de seguimiento: 2 años)												
1	ECA	Grave ¹	No inconsistencias graves	No resultados indirectos	No imprecisiones graves	Ninguna	134/6015 (2,2%)	125/6022 (2,1%)	OR 1,07 (0,84 a 1,38)	0 más por cada 100 (de 0 menos a 1 más)	⊕⊕⊕O MODERADA	CRÍTICA
Hemorragia grave (mediana de seguimiento: 2 años)												
1	ECA	Grave ¹	No inconsistencias graves	No resultados indirectos.	Grave ⁴	Ninguna	342/6015 (5,7%)	421/6022 (7%)	OR 0,80 (0,69 a 0,93)	1 menos por cada 100 (de 0 menos a 2 menos)	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICA
Hemorragia intracraneal (mediana de seguimiento: 2 años)												
1	ECA	Grave ¹	No inconsistencias graves	No resultados indirectos	No imprecisiones graves	Ninguna	27/6015 (0,45%)	90/6022 (1,5%)	OR 0,30 (0,19 a 0,46)	1 menos por cada 100 (de 1 menos a 1 menos)	⊕⊕⊕O MODERADA	CRÍTICA
Eventos adversos graves (mediana de seguimiento: 2 años)												
1	ECA	Grave ¹	No inconsistencias graves	No resultados indirectos	No imprecisiones graves	Ninguna	1290/6059 (21,3%)	1357/5998 (22,6%)	OR 0,93 (0,85 a 1,01)	1 menos por cada 100 (de 3 menos a 0 más)	⊕⊕⊕O MODERADA	CRÍTICA

Evaluación de la calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño	Riesgo de sesgos	Inconsistencia	Carácter indirecto	Imprecisión	Otras consideraciones	Dabigatrán 110 mg	Warfarina	Relativo (IC 95%)	Absoluto		
Ictus o embolia sistémica TRTc ≥ 66 % (mediana de seguimiento: 2 años)												
1	ECA	Grave ^{1,5}	No inconsistencias graves	No resultados indirectos	No imprecisiones graves	Ninguna	76/2956 (2,6%)	85/2996 (2,8%)	OR 0,90 (0,66 a 1,24)	0 menos por cada 100 (de 1 menos a 1 más)	⊕⊕⊕O MODERADA	CRÍTICA
Hemorragia grave TRTc ≥ 66 % (mediana de seguimiento: 2 años)												
1	ECA	Grave ^{1,5}	No inconsistencias graves	No resultados indirectos	No imprecisiones graves	Ninguna	166/2956 (5,6%)	194/2996 (6,5%)	OR 0,86 (0,69 a 1,06)	1 menos por cada 100 (de 2 menos a 0 más)	⊕⊕⊕O MODERADA	CRÍTICA

¹ Sólo se mantiene el ciego en cuanto a la dosis de dabigatrán. No obstante, se trata de una variable objetiva. Para minimizar los sesgos en la adjudicación de eventos existen investigadores independientes ciegos que reevalúan los eventos asignados.

² La tasa del evento es muy baja. Aunque el IC 95% para la OR es muy amplio (incluye la ausencia de efecto, y el límite superior de confianza incluye un efecto que, de ser real, representaría un beneficio que podría superar a los riesgos), el IC 95% para la RAR es estrecho.

³ El IC 95% no excluye la posibilidad de que no exista efecto y el límite inferior de confianza incluye un efecto que, de ser real, representaría un daño que, dados los beneficios, resultaría inaceptable.

⁴ El IC 95% para la OR excluye la ausencia de efecto, pero el límite inferior de confianza corta el umbral por debajo del cual, dados los riesgos de la intervención, no se debería recomendar dicha intervención.

⁵ Análisis de subgrupos.

Dabigatrán 150 mg vs. warfarina (estudio RE-LY).

Evaluación de la calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño	Riesgo de sesgos	Inconsistencia	Carácter indirecto	Imprecisión	Otras consideraciones	Dabigatrán 150 mg	Warfarina	Relativo (IC 95%)	Absoluto		
Ictus o embolia sistémica (mediana de seguimiento: 2 años)												
1	ECA	Grave ¹	No inconsistencias graves	No resultados indirectos	No imprecisiones graves	Ninguna	134/6076 (2,2%)	202/6022 (3,4%)	OR 0,65 (0,52 a 0,81)	1 menos por cada 100 (de 1 menos a 2 menos)	⊕⊕⊕○ MODERADA	CRÍTICA
Mortalidad por cualquier causa (mediana de seguimiento: 2 años)												
1	ECA	Grave ¹	No inconsistencias graves	No resultados indirectos	No imprecisiones graves	Ninguna	438/6076 (7,2%)	487/6022 (8,1%)	OR 0,88 (0,77 a 1,01)	1 menos por cada 100 (de 2 menos a 0 más)	⊕⊕⊕○ MODERADA	CRÍTICA
Mortalidad por causa vascular (mediana de seguimiento: 2 años)												
1	ECA	Grave ¹	No inconsistencias graves	No resultados indirectos	No imprecisiones graves	Ninguna	274/6076 (4,5%)	317/6022 (5,3%)	OR 0,85 (0,72 a 1)	1 menos por cada 100 (de 1 menos a 0 más)	⊕⊕⊕○ MODERADA	CRÍTICA
Ictus (mediana de seguimiento: 2 años)												
1	ECA	Grave ¹	No inconsistencias graves	No resultados indirectos	No imprecisiones graves	Ninguna	122/6076 (2%)	186/6022 (3,1%)	OR 0,64 (0,51 a 0,81)	1 menos por cada 100 (de 1 menos a 1 menos)	⊕⊕⊕○ MODERADA	CRÍTICA
Embolia sistémica (mediana de seguimiento: 2 años)												
1	ECA	Grave ¹	No inconsistencias graves	No resultados indirectos	No imprecisiones graves ²	Ninguna	13/6076 (0,21%)	21/6022 (0,35%)	OR 0,61 (0,31 a 1,22)	0 menos por cada 100 (de 0 menos a 0 más)	⊕⊕⊕○ MODERADA	CRÍTICA
Infarto de miocardio (mediana de seguimiento: 2 años)												
1	ECA	Grave ¹	No inconsistencias graves	No resultados indirectos	No imprecisiones graves	Ninguna	89/6076 (1,5%)	63/6022 (1%)	OR 1,41 (1,02 a 1,95)	0 más por cada 100 (de 0 más a 1 más)	⊕⊕⊕○ MODERADA	CRÍTICA
Hemorragia grave (mediana de seguimiento: 2 años)												
1	ECA	Grave ¹	No inconsistencias graves	No resultados indirectos	No imprecisiones graves	Ninguna	399/6076 (6,6%)	421/6022 (7%)	OR 0,94 (0,81 a 1,08)	0 menos por cada 100 (de 1 menos a 1 más)	⊕⊕⊕○ MODERADA	CRÍTICA
Hemorragia intracraneal (mediana de seguimiento: 2 años)												
1	ECA	Grave ¹	No inconsistencias graves	No resultados indirectos	No imprecisiones graves	Ninguna	38/6076 (0,63%)	90/6022 (1,5%)	OR 0,41 (0,28 a 0,61)	1 menos por cada 100 (de 1 menos a 1 menos)	⊕⊕⊕○ MODERADA	CRÍTICA
Hemorragia gastrointestinal grave (mediana de seguimiento: 2 años)												
1	ECA	Grave ¹	No inconsistencias graves	No resultados indirectos	No imprecisiones graves	Ninguna	186/6076 (3,1%)	125/6022 (2,1%)	OR 1,49 (1,18 a 1,87)	1 más por cada 100 (de 0 más a 2 más)	⊕⊕⊕○ MODERADA	CRÍTICA
Eventos adversos graves (mediana de seguimiento: 2 años)												
1	ECA	Grave ¹	No inconsistencias graves	No resultados indirectos	No imprecisiones graves	Ninguna	1263/5983 (21,1%)	1357/5998 (22,6%)	OR 0,92 (0,84 a 1)	1 menos por cada 100 (de 3 menos a 0 más)	⊕⊕⊕○ MODERADA	CRÍTICA
Ictus o embolia sistémica TRTc ≥ 66 % (mediana de seguimiento: 2 años)												
1	ECA	Grave ^{1,3}	No inconsistencias graves	No resultados indirectos	No imprecisiones graves	Ninguna	69/2998 (2,3%)	85/2996 (2,8%)	OR 0,81 (0,58 a 1,11)	1 menos por cada 100 (de 1 menos a 0 más)	⊕⊕⊕○ MODERADA	CRÍTICA

Evaluación de la calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño	Riesgo de sesgos	Inconsistencia	Carácter indirecto	Imprecisión	Otras consideraciones	Dabigatrán 150 mg	Warfarina	Relativo (IC 95%)	Absoluto		
Hemorragia grave con TRTc \geq 66 % (mediana de seguimiento: 2 años)												
1	ECA	Grave ^{1,3}	No inconsistencias graves	No resultados indirectos	No imprecisiones graves	Ninguna	221/2998 (7,4%)	194/2996 (6,5%)	OR 1,15 (0,94 a 1,4)	1 más por cada 100 (de 0 menos a 2 más)	⊕⊕⊕○ MODERADA	CRÍTICA

¹ Sólo se mantiene el ciego en cuanto a la dosis de dabigatrán. No obstante, se trata de una variable objetiva. Para minimizar los sesgos en la adjudicación de eventos existen investigadores independientes ciegos que reevalúan los eventos asignados.

² La tasa del evento es muy baja. Aunque el IC 95% para la OR es muy amplio (incluye la ausencia de efecto, y el límite superior de confianza incluye un efecto que, de ser real, representaría un beneficio que podría superar a los riesgos), el IC 95% para la RAR es estrecho.

³ Análisis de subgrupos.

Rivaroxabán vs. warfarina (estudio ROCKET AF).

Evaluación de la calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño	Riesgo de sesgos	Inconsistencia	Carácter indirecto	Imprecisión	Otras consideraciones	Rivaroxabán	Warfarina	Relativo (IC 95%)	Absoluto		
Ictus o embolia sistémica (análisis PP) (mediana de seguimiento: 1,9 años)												
1	ECA	Grave ^{1,2}	No inconsistencias graves	No resultados indirectos	Grave ³	Ninguna	188/6958 (2,7%)	241/7004 (3,4%)	OR 0,78 (0,64 a 0,95)	1 menos por cada 100 (de 0 menos a 1 menos)	⊕⊕⊕⊕ BAJA	CRÍTICA
Ictus o embolia sistémica (análisis ITTm) (mediana de seguimiento: 1,9 años)												
1	ECA	Grave ^{1,2}	No inconsistencias graves	No resultados indirectos	No imprecisiones graves	Ninguna	293/7081 (4,1%)	320/7090 (4,5%)	OR 0,91 (0,78 a 1,07)	0 menos por cada 100 (de 1 menos a 0 más)	⊕⊕⊕⊕ MODERADA	CRÍTICA
Mortalidad por cualquier causa (análisis ITTm) (mediana de seguimiento: 1,9 años)												
1	ECA	Grave ^{1,2}	No inconsistencias graves	No resultados indirectos	No imprecisiones graves	Ninguna	621/7081 (8,8%)	667/7090 (9,4%)	OR 0,93 (0,83 a 1,04)	1 menos por cada 100 (de 1 menos a 0 más)	⊕⊕⊕⊕ MODERADA	CRÍTICA
Mortalidad por causa vascular (análisis SP) (mediana de seguimiento: 1,9 años)												
1	ECA	Grave ^{1,2}	No inconsistencias graves	No resultados indirectos	No imprecisiones graves	Ninguna	397/7061 (5,6%)	421/7082 (5,9%)	OR 0,94 (0,82 a 1,09)	0 menos por cada 100 (de 1 menos a 1 más)	⊕⊕⊕⊕ MODERADA	CRÍTICA
Ictus (análisis SP) (mediana de seguimiento: 1,9 años)												
1	ECA	Grave ^{1,2}	No inconsistencias graves	No resultados indirectos	No imprecisiones graves	Ninguna	184/7061 (2,6%)	221/7082 (3,1%)	OR 0,83 (0,68 a 1,01)	1 menos por cada 100 (de 1 menos a 0 más)	⊕⊕⊕⊕ MODERADA	CRÍTICA
Embolia sistémica (análisis SP) (mediana de seguimiento: 1,9 años)												
1	ECA	Grave ^{1,2}	No inconsistencias graves	No resultados indirectos	No imprecisiones graves	Ninguna	5/7061 (0,07%)	22/7082 (0,31%)	OR 0,23 (0,09 a 0,6)	0 menos por cada 100 (de 0 menos a 0 menos)	⊕⊕⊕⊕ MODERADA	CRÍTICA
Infarto de miocardio (análisis SP) (mediana de seguimiento: 1,9 años)												
1	ECA	Grave ^{1,2}	No inconsistencias graves	No resultados indirectos	No imprecisiones graves	Ninguna	101/7061 (1,4%)	126/7082 (1,8%)	OR 0,80 (0,62 a 1,04)	0 menos por cada 100 (de 1 menos a 0 más)	⊕⊕⊕⊕ MODERADA	CRÍTICA
Hemorragia grave (mediana de seguimiento: 1,9 años)												
1	ECA	Grave ^{1,2}	No inconsistencias graves	No resultados indirectos	No imprecisiones graves	Ninguna	395/7111 (5,6%)	386/7125 (5,4%)	OR 1,03 (0,89 a 1,19)	0 más por cada 100 (de 1 menos a 1 más)	⊕⊕⊕⊕ MODERADA	CRÍTICA
Hemorragia grave / no grave clínicamente relevante (mediana de seguimiento: 1,9 años)												
1	ECA	Grave ^{1,2}	No inconsistencias graves	No resultados indirectos	No imprecisiones graves	Ninguna	1475/7111 (20,7%)	1449/7125 (20,3%)	OR 1,03 (0,95 a 1,11)	0 más por cada 100 (de 1 menos a 2 más)	⊕⊕⊕⊕ MODERADA	CRÍTICA
Hemorragia intracraneal (mediana de seguimiento: 1,9 años)												
1	ECA	Grave ^{1,2}	No inconsistencias graves	No resultados indirectos	No imprecisiones graves	Ninguna	55/7111 (0,77%)	84/7125 (1,2%)	OR 0,65 (0,46 a 0,92)	0 menos por cada 100 (de 0 menos a 1 menos)	⊕⊕⊕⊕ MODERADA	CRÍTICA
Hemorragia gastrointestinal grave (mediana de seguimiento: 1,9 años)												
1	ECA	Grave ^{1,2}	No inconsistencias graves	No resultados indirectos	No imprecisiones graves	Ninguna	221/7111 (3,1%)	140/7125 (2%)	OR 1,60 (1,29 a 1,98)	1 más por cada 100 (de 1 más a 2 más)	⊕⊕⊕⊕ MODERADA	CRÍTICA
Eventos adversos graves (mediana de seguimiento: 1,9 años)												

Evaluación de la calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño	Riesgo de sesgos	Inconsistencia	Carácter indirecto	Imprecisión	Otras consideraciones	Rivaroxabán	Warfarina	Relativo (IC 95%)	Absoluto		
1	ECA	Grave ^{1,2}	No inconsistencias graves	No resultados indirectos	No imprecisiones graves	Ninguna	2489/7111 (35%)	2598/7125 (36,5%)	OR 0,94 (0,88 a 1)	1 menos por cada 100 (de 3 menos a 0 más)	⊕⊕⊕○ MODERADA	CRÍTICA
Ictus o embolia sistémica TRTc ≥ 66 % (mediana de seguimiento: 1,9 años)												
1	ECA	Grave ^{1,2,4}	No inconsistencias graves	No resultados indirectos	Grave ⁵	Ninguna	37/1676 (2,2%)	55/1826 (3%)	OR 0,73 (0,48 a 1,11)	1 menos por cada 100 (de 2 menos a 0 más)	⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICA
Hemorragia grave TRTc ≥ 66 % (mediana de seguimiento: 1,9 años)												
1	ECA	Grave ^{1,2,4}	No inconsistencias graves	No resultados indirectos	No imprecisiones graves	Ninguna	135/1689 (8%)	115/1839 (6,3%)	OR 1.30 (1,01 a 1,69)	2 más por cada 100 (de 0 más a 4 más)	⊕⊕⊕○ MODERADA	CRÍTICA

¹ El análisis principal de superioridad se realiza en la población que ha tomado al menos una dosis de la medicación de estudio ("safety on treatment population"). No obstante, también se realiza un análisis por ITT, aunque se trata de un ITT modificado (ITTm). No alcanza la superioridad vs. warfarina en el análisis por ITTm.

² Bajo grado de control del INR en los pacientes tratados con warfarina (TRTc global = 55%). Muy inferior al del estudio RE-LY (64%).

³ El IC 95% de la OR excluye la posibilidad de que no exista efecto, pero el límite inferior de confianza corta al umbral por debajo del cual, dados los riesgos de la intervención, no debería recomendarse dicha intervención.

⁴ Análisis de subgrupos.

⁵ El IC 95% para la OR no excluye la ausencia de efecto, y el límite superior de confianza incluye un efecto que, de ser real, representaría un beneficio que podría superar a los riesgos.

Anexo III: Evaluación económica

Comparación de costes de las diferentes alternativas

A continuación se presenta el precio unitario (PVP + IVA) de los AVKs y los nuevos ACOs con indicación aprobada en FA no valvular. Además se calcula el coste del tratamiento diario, el coste del tratamiento anual por paciente y el coste incremental del tratamiento (por año y por paciente), respecto al coste global de la terapia con acenocumarol, que incluye el coste asociado a la monitorización del INR. No se consideran los costes asociados a la determinación basal de la función renal de los pacientes que van a iniciar tratamiento con dabigatrán, por lo que hay que tener en cuenta que el coste global y, por tanto, el coste incremental de dabigatrán están subestimados.

Comparación de costes de las diferentes alternativas				
	Acenocumarol (Sintrom®)	Warfarina (Aldocumar®)	Dabigatrán (Pradaxa®)	Rivaroxabán (Xarelto®)
Presentación	1 mg, 60 comp.	5 mg, 40 comp.	150 mg, 60 cáps.	20 mg, 28 comp.
Precio unitario (PVP + IVA)	0,027	0,090	1,639	3,029
Posología (unidades /día)	2	1	2	1
Coste tratamiento / día	0,055	0,090	3,278	3,029
Coste tratamiento / año	19,93	32,78	1.196,62	1.105,44
Costes asociados / año	320 a 750	320 a 750	0	0
Coste global tratamiento / año	339,93 a 769,93	352,78 a 782,78	1.196,62	1.105,44
Coste incremental respecto a terapia referencia/año	0	12,85	426,69 a 856,69	335,51 a 765,51

NOTA: El precio (PVP + IVA) de las diferentes alternativas se ha tomado de la base de datos del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos (Bot PLUS) (25). Para los costes asociados únicamente se ha considerado la determinación del INR. El rango utilizado para el coste del control del INR está tomado del informe sobre anticoagulantes orales en la prevención de eventos tromboembólicos en pacientes con FA no valvular, elaborado por el grupo GÉNESIS-SEFH (22).

Coste eficacia incremental (CEI)

A continuación se calcula el CEI para los nuevos ACOs con indicación aprobada en FA, considerando el NNT anual necesario para evitar un ictus o ES (vs. warfarina) y el coste incremental por paciente. Es preciso destacar que, en el estudio RE-LY, el análisis de eficacia se realiza por ITT. No obstante, en el estudio ROCKET AF, únicamente se observan diferencias estadísticamente significativas para la variable ictus o ES, entre rivaroxabán y warfarina, cuando se considera la población PP, pero no cuando se considera el análisis por ITT. Por otra parte, hay que tener en cuenta que los pacientes incluidos en el estudio ROCKET AF son pacientes con mayor riesgo cardiovascular (puntuación CHADS ≥ 2), además existe un mayor número de pacientes con comorbilidades asociadas. Por tanto, los pacientes del estudio ROCKET AF son pacientes con peor pronóstico que los del estudio RE-LY. Para el cálculo del CEI de rivaroxabán se han considerado los resultados procedentes del análisis PP.

Coste eficacia incremental					
Medicamento	Variable evaluada	Comparador	NNT (IC 95%) por año de tratamiento*	Coste incremental, respecto a terapia referencia	CEI (IC 95%)
Dabigatrán 150 mg	Ictus o ES	Warfarina	174 (118 a 334)	427 a 857	74.244 (50.349 a 142.513)
					149.064 (101.089 a 286.133)
Rivaroxabán	Ictus o ES	Warfarina	257 (147 a 950)	336 a 766	86.226 (49.320 a 318.735)
					196.736 (112.530 a 727.235)

* El NNT utilizado para rivaroxabán es el obtenido en base al análisis realizado en la población PP, ya que rivaroxabán no ha demostrado ser superior a warfarina en el análisis por ITT.

Estimación del impacto económico

En la siguiente tabla se calcula el impacto económico anual estimado de los nuevos ACOs con indicación aprobada en FA, para una población de 100.000 habitantes, y para la población total andaluza [a fecha 1 de abril de 2012, datos del Instituto Nacional de Estadística (INE)]. El cálculo del impacto económico se ha realizado considerando una prevalencia de pacientes anticoagulados por FA de 7 casos por cada 1.000 habitantes. Se han considerado los siguientes supuestos:

- 1) Todos los pacientes en tratamiento con AVKs pasan a ser tratados con los nuevos ACOs.
- 2) El 50% de los pacientes en tratamiento con AVKs pasa a ser tratado con un nuevo ACO.¹

Impacto económico de la sustitución de los AVK por los nuevos ACOs					
Pacientes con FA y AVK por 100.000 hab	Tasa de sustitución de AVKs	Pacientes que cambian de tratamiento por 100.000 hab	Coste incremental, con respecto a terapia referencia	Impacto económico por 100.000 hab	Impacto económico Andalucía (8.294.333 hab)
700	Cambio 100% a dabigatrán	700	427 a 857	298.681 a 599.681	24.773.588 a 49.739.531
	Cambio 50% a dabigatrán	350		149.340 a 299.840	12.386.794 a 24.869.765
	Cambio 100% a rivaroxabán	700	336 a 766	234.857 a 535.857	19.479.822 a 44.445.764
	Cambio 50% a rivaroxabán	350		117.429 a 267.929	9.739.911 a 22.222.882

NOTA: Considerando una prevalencia de pacientes anticoagulados por FA de 7 por cada 1.000 habitantes, y considerando una población para Andalucía de 8.294.233 habitantes (INE, 1 de Abril de 2012).

¹ Según datos procedentes del estudio RE-LY, el tiempo medio en rango terapéutico en España es del 66% (49). Por otra parte, teniendo en cuenta que, según las recomendaciones de la presente guía, se consideraría adecuado el cambio a los nuevos ACOs en pacientes con mal control del INR (TRT < 66%), un probable escenario sería que el 50% de los pacientes en tratamiento con AVKs pasara a ser tratado con uno de los nuevos ACOs.

En la siguiente tabla, además del impacto económico, se estiman los ictus o ES que se evitarían por tratar con los nuevos ACOs al 100% ó al 50% de los pacientes anticoagulados por FA (en una población de 100.000 habitantes y en la población total de Andalucía).

Estimación del número de pacientes candidatos al tratamiento, coste estimado anual y unidades de eficacia.							
Nº pacientes (por 100.000 hab)	Nº pacientes (Andalucía)	Coste incremental por paciente	NNT (IC 95%)	Impacto económico anual (por 100.000 hab)	Impacto económico anual (Andalucía)	Unidades de eficacia (por 100.000 hab)	Unidades de eficacia (Andalucía)
DABIGATRAN							
350	29.030	427 a 857	174 (118 a 334)	149.340 a 299.840	12.386.794 a 24.869.765	2,0 ictus o ES	166,8 ictus o ES
700	58.060			298.681 a 599.681	24.773.588 a 49.739.531	4,0 ictus o ES	333,7 ictus o ES
RIVAROXABAN							
350	29.030	336 a 766	257 (147 a 950)*	117.429 a 267.929	9.739.911 a 22.222.882	1,4 ictus o ES	113,0 ictus o ES
700	58.060			234.857 a 535.857	19.479.822 a 44.445.764	2,7 ictus o ES	225,9 ictus o ES
NOTA: considerando una población para Andalucía de 8.294.233 habitantes (INE, 1 de Abril de 2012). * El NNT utilizado para rivaroxabán es el obtenido en base al análisis realizado en la población PP, ya que rivaroxabán no ha demostrado ser superior a warfarina en el análisis por ITT.							

Anexo IV: Declaración de intereses

Todos los miembros del grupo de trabajo, así como los revisores externos, han realizado una declaración de conflicto de intereses, mediante el formulario que se adjunta a continuación.

AHP ha declarado haber recibido honorarios del laboratorio titular de la autorización de comercialización de uno de los fármacos evaluados, por su participación en actividades de carácter científico (conferencias y seminarios, o escritura de artículos o editoriales).

FJRM ha declarado haber recibido honorarios del laboratorio titular de la autorización de comercialización de uno de los fármacos evaluados, por su participación como ponente en una actividad docente, organizada por una sociedad científica.

JMM ha declarado haber recibido honorarios del laboratorio titular de la autorización de comercialización de uno de los fármacos evaluados, por su participación en sondeos de opinión sobre el uso de anticoagulantes orales en fibrilación auricular.

MLC ha declarado que la sociedad científica a la que representa ha recibido soporte financiero, por parte de diferentes empresas farmacéuticas, en forma de becas para el desarrollo de proyectos de investigación.

El resto no ha declarado tener intereses que puedan competir con el interés primario y los objetivos de este documento e influir en su juicio profesional al respecto.

Este proyecto no ha recibido ningún tipo de subvención o financiación externa. Para su desarrollo únicamente se han utilizado fondos propios de la AETSA, con cargo a la Junta de Andalucía.

La elaboración de las recomendaciones contenidas en la presente guía no ha sido influenciada por los puntos de vista de la entidad financiadora, ni de ninguna otra entidad o agente externo.

Formulario de declaración de conflictos de intereses

Todas las preguntas formuladas a continuación hacen referencia a los **tres últimos años** y al indicar empresa farmacéutica y/o industria sanitaria interesan los conflictos **en relación con el medicamento o medicamentos a evaluar y sus alternativas terapéuticas.**

1. ¿Está o ha estado trabajando en los últimos tres años para alguna empresa farmacéutica, industria sanitaria u organización profesional?

Si la respuesta es sí, ¿en qué cargo? y ¿en qué empresa/s?

2. ¿Ha aconsejado o aconseja directa o indirectamente a alguna empresa farmacéutica, industria sanitaria u organización profesional?

Si la respuesta es sí, ¿a quién y cuánto fue el importe que le otorgaron?

3. ¿Ha recibido usted alguna beca por alguna empresa farmacéutica o industria sanitaria?

Si la respuesta es sí, ¿quién le pagó y cuál fue la cuantía de la beca?

4. ¿Ha recibido usted honorarios de alguna empresa farmacéutica, industria sanitaria u organización profesional por su participación en conferencias y seminarios, o por la escritura de artículos o editoriales?

Si la respuesta es sí, ¿quién le pagó y qué cantidad?

5. ¿Ha recibido usted alguna remuneración económica o en bienes (equipos o viajes) por alguna empresa farmacéutica, industria sanitaria u organización profesional, sin realizar un trabajo científico a cambio?

Si la respuesta es sí, ¿quién se lo otorgó y cuánto fue el importe?

6. Aparte de su trabajo, ¿ha recibido o recibe usted o la institución dónde usted desempeña su función soporte financiero para trabajos de investigación por parte de de empresas farmacéuticas o industrias sanitarias?

Si la respuesta es sí, ¿quién se lo otorgó y cuánto fue el importe?

7. ¿Posee acciones o algún interés comercial en alguna empresa farmacéutica o industria sanitaria?

Si la respuesta es sí, ¿en qué empresa y cuál es el valor actual de sus acciones?

8. ¿Algún familiar cercano (pareja o hijos) mantiene una relación de las citadas en las preguntas anteriores con alguna empresa farmacéutica, industria sanitaria u organización profesional?

Si la respuesta es sí, explicar las relaciones que presentan con un conflicto de intereses potencial.

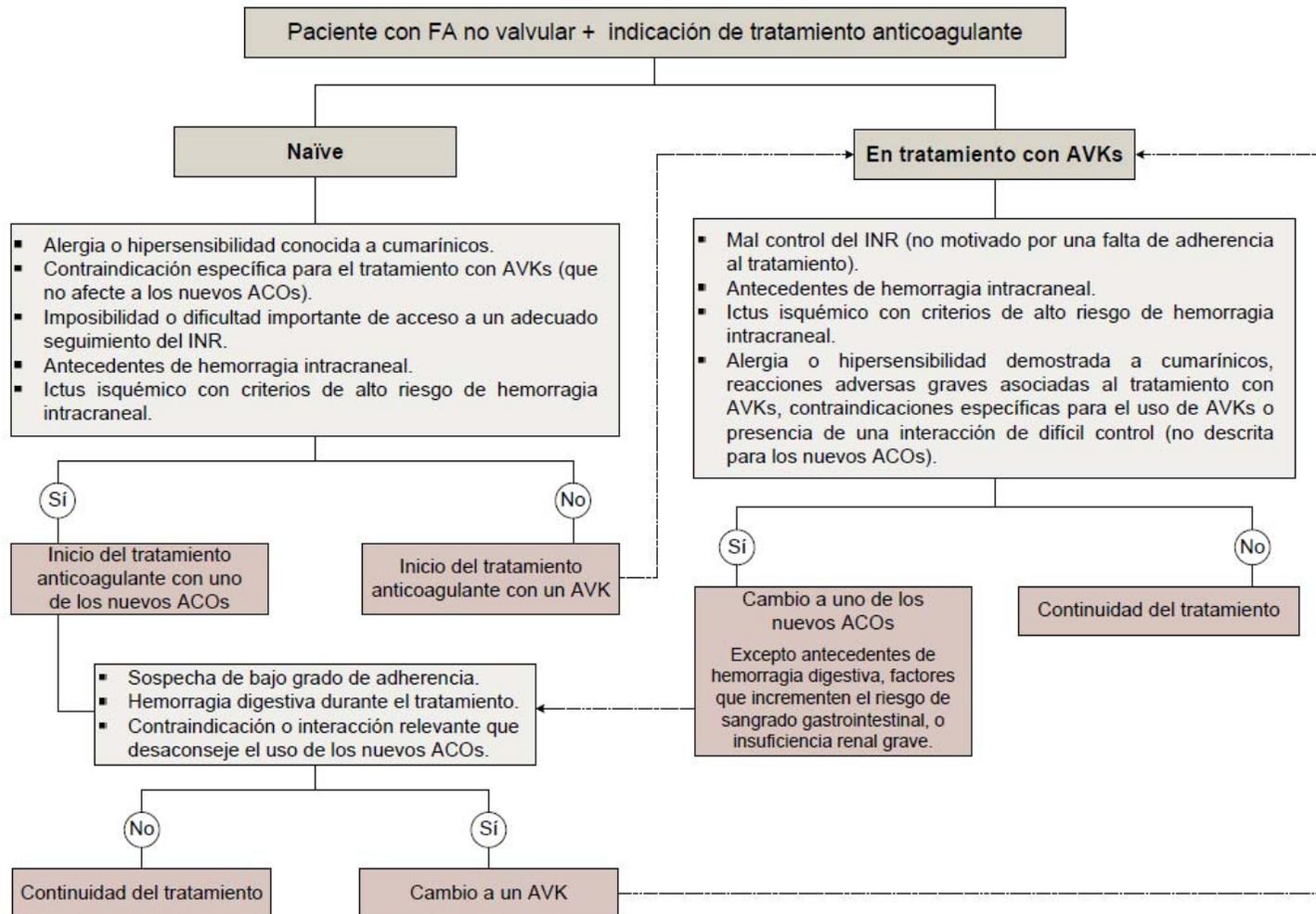
Por la presente confirmo mediante mi firma que he proporcionado todos los detalles requeridos de manera veraz. Además otorgo el consentimiento para que se publique la información declarada de forma resumida, sin indicar los detalles específicos.

Fecha:

Firma:

NOTA: No se consideran incluidas en la declaración de conflicto de intereses ni las ayudas puntuales para asistencia a cursos y congresos, ni la participación como ponente en actividades docentes y científicas organizadas por sociedades científicas.

Anexo V: Algoritmo para la elección de tratamiento anticoagulante oral en la prevención de las complicaciones tromboembólicas asociadas a la fibrilación auricular no valvular



Anexo VI: Contraindicaciones de los anticoagulantes orales con indicación en FA no valvular

Contraindicación	Acenocumarol (24)	Warfarina (23)	Dabigatrán (19)	Rivaroxabán (20)
Embarazo	Contraindicado.	Contraindicado.	Contraindicado.	Contraindicado.
Lactancia	Pasa a la leche materna en pequeñas cantidades, que no se espera que causen efectos adversos en el lactante. Se recomienda valorar la decisión de dar el pecho.	Prácticamente indetectable en leche materna, por lo que no se temen efectos indeseados en el lactante.	Contraindicado.	Contraindicado.
Población pediátrica	Evidencia limitada. Se recomienda precaución y control más frecuente de los parámetros de coagulación.	No existen datos clínicos suficientes que avalen su uso en niños.	No se recomienda su uso (ausencia de datos).	No se recomienda su uso (ausencia de datos).
Insuficiencia renal grave	Contraindicado en pacientes con enfermedad renal grave.	Contraindicado en pacientes con lesiones graves del parénquima renal.	Contraindicado en pacientes con aclaramiento de creatinina < 30 ml/min.	Contraindicado en pacientes con aclaramiento de creatinina < 15 ml/min. Los datos clínicos en pacientes con aclaramiento de creatinina de 15 a 29 ml/min son muy limitados, e indican que las concentraciones plasmáticas de rivaroxabán aumentan significativamente en estos pacientes, debiendo extremarse la precaución.
Insuficiencia hepática	Contraindicado en pacientes con enfermedad hepática grave.	Contraindicado en pacientes con lesiones graves del parénquima hepático.	Contraindicado en insuficiencia o enfermedad hepática que pueda afectar a la supervivencia. No se recomienda su uso en pacientes con elevación de enzimas hepáticas > 2 veces el límite superior de la normalidad (ausencia de datos).	Contraindicado en hepatopatía asociada a coagulopatía y con riesgo clínicamente relevante de hemorragia, incluidos los pacientes cirróticos con Child Pugh B y C.
Riesgo de hemorragia > posible beneficio clínico	<ul style="list-style-type: none"> - Coagulopatías hereditarias / adquiridas y trombocitopenias con recuentos plaquetarios inferiores a $50 \times 10^9/l$. 	<ul style="list-style-type: none"> - Diátesis hemorrágica y/o discrasia hemática. - Lesiones orgánicas susceptibles 	<ul style="list-style-type: none"> - Hemorragia activa clínicamente significativa. - Lesiones orgánicas con riesgo de 	<ul style="list-style-type: none"> - Hemorragia activa clínicamente significativa. - Hepatopatía asociada a coagulopatía y con riesgo

Contraindicación	Acenocumarol (24)	Warfarina (23)	Dabigatrán (19)	Rivaroxabán (20)
	<ul style="list-style-type: none"> - Diátesis hemorrágica o discrasia sanguínea hemorrágica. - Intervenciones quirúrgicas recientes o previstas en el sistema nervioso central, operaciones oftalmológicas e intervenciones traumatizantes que pongan al descubierto grandes superficies de tejidos. - Úlcera péptica o hemorragias en el tracto gastrointestinal, urogenital o del sistema respiratorio, así como hemorragias cerebrovasculares, pericarditis aguda y derrames pericárdicos, y endocarditis infecciosa. - Hipertensión grave, enfermedades hepáticas o renales graves. - Aumento de la actividad fibrinolítica (ej: tras operaciones de pulmón, próstata, útero, etc.). 	<ul style="list-style-type: none"> de sangrar. - Intervenciones quirúrgicas recientes o previstas en el sistema nervioso central, operaciones oftalmológicas e intervenciones traumatizantes que pongan al descubierto grandes superficies de tejidos. - Úlcera gastroduodenal o hemorragias manifiestas en los tractos gastrointestinal, urogenital o respiratorio, hemorragias cerebrovasculares, pericarditis y derrames pericárdicos, endocarditis lenta. - Hipertensión grave; lesiones de los parénquimas hepático y renal. - Actividad fibrinolítica aumentada (ej: después de operaciones de pulmón, próstata, etc.). 	<ul style="list-style-type: none"> hemorragia. - Alteración espontánea o farmacológica de la hemostasia. <p>Precaución especial en todas aquellas situaciones en las que exista un riesgo elevado de hemorragia, tales como:</p> <ul style="list-style-type: none"> - ≥ 75 años, insuficiencia renal moderada, peso corporal < 50 Kg. - Tratamiento concomitante con inhibidores de la glicoproteína-P, uso de ácido acetilsalicílico, clopidogrel o antiinflamatorios no esteroideos. - Trastornos de la coagulación congénitos o adquiridos, trombocitopenia o defectos funcionales de las plaquetas, enfermedad ulcerosa gastrointestinal activa, hemorragia gastrointestinal reciente, biopsia reciente o trauma mayor, hemorragia intracraneal reciente, cirugía cerebral, espinal u oftálmica, endocarditis bacteriana. - Esofagitis, gastritis o reflujo gastroesofágico, que requieren tratamiento con inhibidores de la bomba de protones o antagonistas de los receptores H2 de la histamina. 	<ul style="list-style-type: none"> clínicamente relevante de hemorragia, incluidos los pacientes cirróticos con Child Pugh B y C. <p>Precaución especial en pacientes con riesgo aumentado de hemorragia, tales como:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Trastornos de la coagulación, congénitos o adquiridos. - Hipertensión arterial grave no controlada. - Enfermedad ulcerosa gastrointestinal activa. - Úlcera gastrointestinal reciente. - Retinopatía vascular. - Hemorragia intracraneal o intracerebral reciente. - Anomalías vasculares intramedulares o intracerebrales. - Cirugía cerebral, espinal u oftálmica reciente. - Bronquiectasia o antecedentes de hemorragia pulmonar.
Hipersensibilidad al principio activo y/o excipientes	Contraindicado.	Contraindicado.	Contraindicado.	Contraindicado.
Falta de cooperación por parte del enfermo	Contraindicado en pacientes que no cooperen o que no estén bajo	Contraindicado.	En la ficha técnica no se hace mención al respecto.	En la ficha técnica no se hace mención al respecto.

Contraindicación	Acenocumarol (24)	Warfarina (23)	Dabigatrán (19)	Rivaroxabán (20)
	supervisión (por ejemplo: pacientes seniles no vigilados, alcohólicos y pacientes con trastornos psiquiátricos).			
Pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosa o galactosa.	Contraindicado.	Contraindicado.	No contiene lactosa.	Contraindicado.
Tratamiento concomitante con otros medicamentos	<p>Se desaconseja el uso de acenocumarol junto con otros medicamentos que potencien la actividad anticoagulante y/o puedan alterar la hemostasia y, por tanto, aumentar el riesgo de hemorragia (heparina, inhibidores de la agregación plaquetaria, fenilbutazona u otros derivados pirazolónicos, otros antiinflamatorios no esteroideos, dosis elevadas de metilprednisolona intravenosa). En caso de administración concomitante, se aconseja realizar con más frecuencia las pruebas de coagulación.</p> <p>Existen numerosos fármacos que pueden potenciar o reducir el efecto anticoagulante de acenocumarol, por lo que es preciso vigilar estrechamente la coagulación cuando se prescribe un medicamento en combinación con éste, o cuando se interrumpe su administración.</p>	<p>Contraindicado en caso de tratamiento concomitante con dosis elevada de antiinflamatorios no esteroideos, miconazol (vía general y gel bucal), fenilbutazona (vía general), dosis elevada de ácido acetilsalicílico y, por extrapolación, otros salicilatos a dosis elevadas.</p> <p>Existen numerosos fármacos que pueden potenciar o reducir el efecto anticoagulante de warfarina, por lo que es preciso vigilar estrechamente la coagulación cuando se prescribe un medicamento en combinación con ésta, o cuando se interrumpe su administración.</p>	<p>Contraindicado en caso de tratamiento concomitante con ketoconazol por vía sistémica, ciclosporina, itraconazol y tacrolimus. Tampoco se recomienda su coadministración con posaconazol, ni dronedarona. Precaución con otros inhibidores de la glicoproteína-P (amiodarona, quinidina, verapamilo).</p> <p>Se aconseja también evitar el uso concomitante de inductores de la glicoproteína-P (rifampicina, hierba de San Juan, carbamazepina o fenitoína), así como de inhibidores de la proteasa (incluyendo ritonavir y sus combinaciones).</p> <p>Precaución en caso de tratamiento concomitante con ácido acetilsalicílico, clopidogrel o antiinflamatorios no esteroideos.</p>	<p>Contraindicado en pacientes que reciben tratamiento sistémico concomitante con antimicóticos azólicos (ketoconazol, itraconazol, voriconazol y posaconazol) o inhibidores de la proteasa del VIH (ej: ritonavir). También debe evitarse la administración concomitante con dronedarona.</p> <p>Precaución en caso de administración concomitante de inductores potentes del CYP3A4 (rifampicina, carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, hierba de San Juan).</p> <p>Precaución en caso de administración concomitante de medicamentos que afectan a la hemostasia, como los antiinflamatorios no esteroideos (incluyendo ácido acetilsalicílico), inhibidores de la agregación plaquetaria y otros anticoagulantes.</p>

Anexo VII: Acrónimos y abreviaturas

AAS	Ácido acetilsalicílico
ACCF	American College of Cardiology Foundation
ACCP	American College of Chest Physician
ACOs	Anticoagulantes orales
AEMPS	Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios
AETSA	Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía
AHA	American Heart Association
AVKs	Antagonistas de la vitamina K
CCS	Canadian Cardiovascular Society
CEI	Coste eficacia incremental
CRD	Centre for Reviews and Dissemination
DERP	Drug Effectiveness Review Project
ECA	Ensayo aleatorizado controlado
EMA	European Medicines Agency (Agencia Europea del Medicamento)
EP	Embolia pulmonar
ES	Embolia sistémica
ESC	European Society of Cardiology
FA	Fibrilación auricular
FDA	Food and Drug Administration
FEVI	Fracción de eyección ventricular izquierda
GPC	Guías de práctica clínica
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HRS	Heart Rhythm Society
IC95%	Intervalo de confianza al 95%
INAHTA	International Network of Agencies for Health Technology Assessment
INE	Instituto Nacional de Estadística
INR	International normalized ratio
ISTH	International Society on Thrombosis and Haemostasis
ITT	Intención de tratar
ITTm	Intención de tratar modificado
IVA	Impuesto sobre el valor añadido
NNT	Número necesario de pacientes a tratar

OR	Odds ratio
PICO	Paciente, Intervención, Comparador, Resultados (Outcomes)
PP	Por protocolo
PVP	Precio de venta al público
RAR	Reducción absoluta del riesgo
RR	Riesgo relativo
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SSPA	Sistema Sanitario Público de Andalucía
TEC	Technology Evaluation Center
TEV	Tromboembolismo venoso
TRTc	Tiempo en rango terapéutico por centro
TV	Trombosis venosa

Bibliografía

- (1) GRADE Working Group Web. [Internet]. [s.l.]: GRADE Working Group; c2005-2010 [Acceso junio 2012]. Grading the quality of evidence and the strength of recommendations. Disponible en: <http://www.gradeworkinggroup.org/>
- (2) Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, 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(19):2369-429.
- (3) Heeringa J, van der Kuip DA, Hofman A, Kors JA, van HG, Stricker BH, et al. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *Eur Heart J* 2006;27(8):949-53.
- (4) Cea-Calvo L, Redon J, Lozano JV, Fernandez-Perez C, Marti-Canales JC, Llisterri JL, et al. Prevalence of atrial fibrillation in the Spanish population aged 60 years or more. The PREV-ICTUS study. *Rev Esp Cardiol* 2007;60(6):616-24.
- (5) Singer DE, Albers GW, Dalen JE, Fang MC, Go AS, Halperin JL, et al. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133(6 Suppl):546S-92S.
- (6) Lip GY. Stroke in atrial fibrillation: epidemiology and thromboprophylaxis. *J Thromb Haemost* 2011;9 Suppl 1:344-51.
- (7) Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1991;22(8):983-8.
- (8) Lin HJ, Wolf PA, Kelly-Hayes M, Beiser AS, Kase CS, Benjamin EJ, et al. Stroke severity in atrial fibrillation. The Framingham Study. *Stroke* 1996;27(10):1760-4.
- (9) Manning W, Singer DE. Risk of embolization in atrial fibrillation. En: Basow DS, editor. UpToDate. Waltham: UpToDate; 2012.
- (10) Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boechler M, Rich MW, Radford MJ. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA* 2001;285(22):2864-70.
- (11) Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA, et al. 2011 ACCF/AHA/HRS focused updates incorporated into the ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation* 2011;123(10):e269-e367.
- (12) You JJ, Singer DE, Howard PA, Lane DA, Eckman MH, Fang MC, 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-e575S.

- (13) Skanes AC, Healey JS, Cairns JA, Dorian P, Gillis AM, McMurtry MS, et al. Focused 2012 update of the Canadian Cardiovascular Society atrial fibrillation guidelines: recommendations for stroke prevention and rate/rhythm control. *Can J Cardiol* 2012;28(2):125-36.
- (14) Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest* 2010;137(2):263-72.
- (15) Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJ, Lip GY. 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(5):1093-100.
- (16) Olesen JB, Lip GY, Hansen PR, Lindhardsen J, Ahlehoff O, Andersson C, et al. Bleeding risk in 'real world' patients with atrial fibrillation: comparison of two established bleeding prediction schemes in a nationwide cohort. *J Thromb Haemost* 2011;9(8):1460-7.
- (17) Bereznicki LR, Peterson GM. New antithrombotics for atrial fibrillation. *Cardiovasc Ther* 2010;28(5):278-86.
- (18) Schulman S, Crowther MA. How I treat with anticoagulants in 2012: new and old anticoagulants, and when and how to switch. *Blood* 2012;119(13):3016-23.
- (19) European Medicines Agency. Pradaxa-H-C-289-X-13: EPAR - Assessment Report - Variation. [Internet]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Assessment_Report_Variation/human/000829/WC500110875.pdf. [Acceso: 02 mayo 2012]. (Archivado por WebCite® en <http://www.webcitation.org/67M9ldcfO>).
- (20) European Medicines Agency. Xarelto-H-C-000944-II-0012: EPAR - Assessment Report - Variation. [Internet]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Assessment_Report_Variation/human/000944/WC500120735.pdf. [Acceso: 02 mayo 2012]. (Archivado por WebCite® en <http://www.webcitation.org/67M8rNPus>).
- (21) Becattini C, Vedovati MC, Agnelli G. Old and new oral anticoagulants for venous thromboembolism and atrial fibrillation: a review of the literature. *Thromb Res* 2012;129(3):392-400.
- (22) Grupo Génesis. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Anticoagulantes orales. Prevención de eventos tromboembólicos en pacientes con fibrilación auricular no valvular. Borrador para consulta pública. Disponible en: [http://www.google.es/search?q=Anticoagulantes orales. Prevenci%C3%B3n de eventos tromboemb%C3%B3licos en pacientes con fibrilaci%C3%B3n auricular no valvular. Borrador para consulta p%C3%BAblica. &ie=utf-8&oe=utf-8&aq=t&rls=org.mozilla:es-ES:official&client=firefox-a](http://www.google.es/search?q=Anticoagulantes+orales.+Prevenci%C3%B3n+de+eventos+tromboemb%C3%B3licos+en+pacientes+con+fibrilaci%C3%B3n+auricular+no+valvular.+Borrador+para+consulta+p%C3%BAblica.+&ie=utf-8&oe=utf-8&aq=t&rls=org.mozilla:es-ES:official&client=firefox-a) [Acceso 02 mayo 2012]. (Archivado por WebCite® en <http://www.webcitation.org/67M6ciZKW>).
- (23) Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica de Aldocumar. [Internet]. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=63062&formato=pdf&formulario=FICHAS&file=ficha.pdf> [Acceso 02 mayo 2012]. (Archivado por WebCite® en <http://www.webcitation.org/67MBHYnbn>).
- (24) Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica de Sintrom. [Internet]. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=58994&formato=pdf&formulario=FICHAS>

- &file=ficha.pdf. [Acceso: 02 mayo 2012]. (Archivado por WebCite® en <http://www.webcitation.org/67MBgb1S9>).
- (25) BotPLUS Web [Internet]. Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos; 2012 [Acceso 2 Agosto 2012]. Disponible en: <https://botplusweb.portalfarma.com/>
- (26) Grupo de trabajo sobre GPC. Elaboración de Guías de Práctica en el Sistema Nacional de Salud. Manual Metodológico. Madrid: Plan Nacional para el SNS del MSC. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud-I+CS; 2007. Guías de Práctica Clínica en el SNS: I+CS N° 2006/0I.
- (27) Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Methodology Checklist 2: Randomised Controlled Trials. [Internet]. Edinburgh: SIGN; 2012 [Acceso 14 junio 2012]. Disponible en: <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/50/checklist2.html>
- (28) Wells GA, Sultan SA, Chen L, Khan M, Coyle D. Indirect Evidence: Indirect Treatment Comparisons in Meta-Analysis. [Internet]. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2009 [Acceso 14 junio 2012]. Disponible en: http://www.cadth.ca/media/pdf/H0462_itc_tr_e.pdf
- (29) Abdel-Kader Martín L, Vega Coca MD, Márquez Peláez S, Navarro Caballero JA, Rodríguez López R, Beltrán Calvo C, et al. Nuevos anticoagulantes orales para la prevención del ictus y la embolia sistémica en fibrilación auricular no valvular. Informe de evaluación del medicamento. Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía; 2012. Pendiente de publicación.
- (30) AGREE Next Steps Consortium (2009). El Instrumento AGREE II. Versión electrónica. Consultado 18-10-2012, de <http://www.agreetrust.org>; Versión en español: <http://www.guiasalud.es>;
- (31) Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Criterios y recomendaciones generales para el uso de nuevos anticoagulantes orales en la prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular. Madrid: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios; 2012. Informe de utilidad terapéutica UT/V1/26062012.
- (32) Grupo de trabajo sobre actualización de GPC. Actualización de Guías de Práctica Clínica en el Sistema Nacional de Salud. Manual Metodológico. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad y Política Social. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud-I+CS; 2009. Guías de Práctica Clínica en el SNS: I+CS N° 2007/02-01.
- (33) MacLean S, Mulla S, Akl EA, Jankowski M, Vandvik PO, Ebrahim S, et al. Patient values and preferences in decision making for antithrombotic therapy: a systematic review: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141(2 Suppl):e1S-23S.
- (34) Gonzalez-Rojas N, Gimenez E, Fernandez MA, Heineger AI, Martinez JL, Villar J, et al. [Preferences for oral anticoagulant treatment in the medium and long term prevention of stroke in non valvular atrial fibrillation]. *Rev Neurol* 2012;55(1):11-9.
- (35) Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *New England Journal of Medicine* 2009;361(12):1139-51.

- (36) Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *New England Journal of Medicine* 2011;365(10):883-91.
- (37) Hart RG, Tonarelli SB, Pearce LA. Avoiding central nervous system bleeding during antithrombotic therapy: recent data and ideas. *Stroke*. 2005;36(7):1588-93.
- (38) Gorter J. Major bleeding during anticoagulation after cerebral ischemia: Patterns and risk factors. *Neurology*. 1999;53(6):1319-27.
- (39) Smith EE, Rosand J, Knudsen Ka, Hylek EM, Greenberg SM. Leukoaraiosis is associated with warfarin-related hemorrhage following ischemic stroke. *Neurology*. 2002;59(2):193-7.
- (40) Fan YH, Zhang L, Lam WWM, Mok VCT, Wong KS. Cerebral microbleeds as a risk factor for subsequent intracerebral hemorrhages among patients with acute ischemic stroke. *Stroke*. 2003;34(10):2459-62.
- (41) Lee SH, Ryu WS, Roh JK. Cerebral microbleeds are a risk factor for warfarin-related intracerebral hemorrhage. *Neurology*. 2009;72(2):171-6.
- (42) Rosendaal FR, Cannegieter SC, van der Meer FJ, Briët E. A method to determine the optimal intensity of oral anticoagulant therapy. *Thromb Haemost*. 1993; 69:236-9.
- (43) Jutabha R, Jensen D. Major causes of upper gastrointestinal bleeding in adults. En: Basow DS, editor. *UpToDate*. Waltham: UpToDate; 2012..
- (44) Strate L. Etiology of lower gastrointestinal bleeding in adults. En: Basow DS, editor. *UpToDate*. Waltham: UpToDate; 2012.
- (45) Boehringer Ingelheim. Dabigatran Etxilate. FDA Advisory Committee Briefing Document. [Internet]. Disponible en: <http://www.fda.gov/downloads/advisorycommittees/committeesmeetingmaterials/drugs/cardiovascularandrenaldrugsadvisorycommittee/ucm226009.pdf>. [Acceso: 02 mayo 2012]. (Archivado por WebCite® en <http://www.webcitation.org/67MOyZ2hq>).
- (46) Uchino K, Hernandez AV. Dabigatran association with higher risk of acute coronary events: meta-analysis of noninferiority randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2012;172(5):397-402.
- (47) Lip GY, Lane DA. Does warfarin for stroke thromboprophylaxis protect against MI in atrial fibrillation patients? *Am J Med* 2010;123(9):785-9.
- (48) Hohnloser SH, Oldgren J, Yang S, Wallentin L, Ezekowitz M, Reilly P, et al. Myocardial ischemic events in patients with atrial fibrillation treated with dabigatran or warfarin in the RE-LY (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy) trial. *Circulation* 2012;125(5):669-76.
- (49) Wallentin L, Yusuf S, Ezekowitz MD, Alings M, Flather M, Franzosi MG, et al. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin at different levels of international normalised ratio control for stroke prevention in atrial fibrillation: an analysis of the RE-LY trial. *Lancet*. 2010 8;376(9745):975-83.

AGENCIA DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS
SANITARIAS DE ANDALUCÍA (AETSA)

Avda. Luis Montoto, 89. 4ª planta
41007 Sevilla. España (Spain)
Tlf. +34 955 921 581 / Fax +34 955 923 572

www.juntadeandalucia.es/salud/AETSA

