

## ANTICOAGULANTES ORALES DIRECTOS EN LA PREVENCIÓN DEL ICTUS Y LA EMBOLIA SISTÉMICA EN PACIENTES CON FIBRILACIÓN AURICULAR NO VALVULAR

**Eduardo Arellano Rodrigo, Ginés Escolar**

Servicio de Hemoterapia y Hemostasia,  
Hospital Clínic de Barcelona

### Resumen

La fibrilación auricular (FA) de origen no valvular es la causa más frecuente de ictus y embolismo sistémico y representa un importante problema de salud pública. El pilar fundamental de profilaxis, es un tratamiento anticoagulante oral eficaz. El tratamiento con antagonistas de la vitamina K (AVK) con un margen terapéutico óptimo se asocia a un menor riesgo trombótico y hemorrágico. Sin embargo, estos fármacos tienen importantes limitaciones prácticas, como la gran variabilidad en la respuesta, el estrecho margen terapéutico, las múltiples interacciones farmacológicas y dietéticas, así como la necesidad de un ajuste de la dosis mediante controles periódicos de la ratio internacional normalizada (INR, por sus siglas en inglés). En comparación, los anticoagulantes orales directos (ACOD) son inhibidores del factor II activado (dabigatrán) o del factor X activado (rivaroxabán, apixabán o edoxabán) y tienen un efecto predecible rápido, escasas interacciones farmacológicas y no necesitan control de laboratorio. Los ensayos clínicos han demostrado que son igual de eficaces o superiores a warfarina en la profilaxis de eventos tromboembólicos, reducen el riesgo de sangrado intracerebral, pero incrementan el riesgo de hemorragia gastrointestinal. En nuestro entorno se recomienda el uso de AVK, y si hay un mal control de INR (margen terapéutico <65%) durante al menos 6 meses, a pesar de un buen cumplimiento, se aconseja la utilización de un ACOD. Es importante valorar la edad, el peso, la función renal y hepática, además de los antecedentes y la medicación concomitante para establecer el ACOD más adecuado para un determinado paciente. Un seguimiento para valorar el cumplimiento, las posibles interacciones

medicamentosas, la función renal y las posibles complicaciones derivadas del tratamiento es esencial en estos pacientes.

**Palabras clave:** fibrilación auricular no valvular, antagonistas de la vitamina K, anticoagulantes orales directos y profilaxis antitrombótica.

### El problema clínico

La fibrilación auricular es un grave problema de salud pública, dado que es la arritmia más frecuente y se asocia a una alta morbilidad y mortalidad. En un reciente estudio poblacional en España que incluye a 8.343 pacientes se encontró una prevalencia del 4% en pacientes mayores de 40 años, alcanzando un 9% y 18% en aquellos mayores de 70 y 80 años, respectivamente.<sup>1</sup> La FA de origen no valvular (FANV) es la más prevalente y está definida por la ausencia de estenosis mitral, reparación de la válvula mitral o válvula cardiaca artificial.<sup>2</sup> La morbilidad y mortalidad de la FANV está relacionada con las complicaciones hemodinámicas y tromboembólicas centrales y periféricas. Así, la FANV es la causa más frecuente de ictus isquémico y el riesgo de padecerlo se incrementa por 5 veces en comparación con la población normal. El ictus\* por FA está asociado con una mayor gravedad, recurrencia e incapacidad, además de un ingreso más prolongado y una mortalidad elevada cuando se compara con otras etiologías.<sup>3</sup>

### Estado protrombótico en la FANV y escalas clínicas de riesgo trombótico y hemorrágico

El estado protrombótico en la FANV viene determinado por alteraciones en el flujo con el subsiguiente estasis sanguíneo en la aurícula y activación de la

(\*El término ictus se refiere al ictus secundario a tromboembolismo de origen cardíaco, a causa de una fibrilación auricular no valvular).

coagulación y las plaquetas, y disfunción endotelial.<sup>4</sup> Por otra parte, estos pacientes frecuentemente tienen otros factores clínicos de riesgo tromboembólico, como insuficiencia cardíaca, hipertensión, diabetes mellitus, ictus previo o edad avanzada.<sup>5</sup> Debido a esto, son necesarias estrategias adecuadas de diagnóstico precoz, escalas clínicas de riesgo tromboembólico y hemorrágico, y una terapia anticoagulante eficaz y segura a largo plazo. El riesgo de ictus y complicaciones tromboembólicas en la FANV depende de diversos factores de riesgo que han sido incorporados en escalas clínicas de predicción. A una mayor puntuación, el riesgo de ictus y tromboembolismo aumenta. La escala CHADS<sub>2</sub> (insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión, edad > 75 años, diabetes mellitus: 1 punto para cada uno, e ictus: 2 puntos) era la más utilizada, pero actualmente se preconiza el uso de la CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-Vasc (véase la tabla 1), dado que discrimina de forma menor los grupos de riesgo trombótico.

Se recomienda iniciar anticoagulación oral en aquellos pacientes con una puntuación superior o igual a 2 en la escala CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-Vasc (2,2% de riesgo anual de ictus), según las guías clínicas disponibles. Aunque la escala HAS-BLED valora el riesgo hemorrágico (ver tabla 1) no es un criterio excluyente de la indicación de anticoagulación propiamente dicha.<sup>3,5</sup>

## Diferencias entre los anticoagulantes orales disponibles

La terapia anticoagulante oral a largo plazo es el tratamiento fundamental en la FANV para prevenir las complicaciones tromboembólicas. Los anticoagulantes orales clásicos incluyen los antagonistas de la vitamina K (AVK), como warfarina y acenocumarol, este último es el más habitualmente prescrito en nuestro medio. Estudios clásicos han demostrado que el tratamiento con AVK en estos pacientes previene de forma eficaz el ictus y el embolismo sistémico.<sup>6</sup> Sin embargo, las principales limitaciones que presentan estos fármacos son la gran variabilidad interindividual e intraindividual en la respuesta, el estrecho margen terapéutico, la necesidad de un ajuste de dosis mediante controles periódicos del INR y las múltiples interacciones con la dieta, medicamentos y comorbilidad.<sup>7,8</sup> El tiempo en margen terapéutico (INR entre 2 y 3) se asocia con la mejor eficacia y seguridad (menor incidencia de ictus y hemorragia) de la terapia anticoagulante con AVK.<sup>9</sup>

A pesar de sus limitaciones inherentes, durante más de 50 años, los AVK han sido los únicos anticoagulantes orales disponibles en la práctica clínica diaria.<sup>7,9,10</sup> La llegada de los llamados nuevos anticoa-

**Tabla 1. Escala de riesgo trombótico CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-Vasc y de riesgo hemorrágico HAS-BLED en fibrilación auricular no valvular**

Escala	Puntuación
<b>Riesgo trombótico</b>	
<b>CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-Vasc</b>	
Insuficiencia cardíaca congestiva	1
Hipertensión	1
Edad > 75 años	2
Diabetes	1
Ictus, AIT ó embolismo periférico previo ( <i>stroke</i> )	2
Enfermedad vascular (arteriopatía periférica, cardiopatía isquémica, placa aórtica)	1
Edad entre 65 y 74 años	1
Sexo femenino	1
<b>Riesgo hemorrágico</b>	
<b>HAS-BLED</b>	
Hipertensión	1
Alteración de función renal ó hepática	1 ó 2
Ictus, AIT ó embolismo periférico previo ( <i>stroke</i> )	1
Antecedentes de sangrado ( <i>bleeding</i> )	1
INR lábil	1
Edad > 65 años	1
Alcohol ó fármacos que interfieran en la hemostasia ( <i>drugs</i> )	1 ó 2

AIT: accidente isquémico transitorio. Adaptado de Lip y Lane<sup>3</sup>.

gulantes orales ha supuesto un cambio en la práctica del tratamiento anticoagulante con ciertas ventajas para determinados pacientes.<sup>8,11</sup> Los términos para designarlos son variados, aunque los recomendados son anticoagulantes orales directos (ACOD) o anticoagulantes orales no antagonistas de la vitamina K dependiendo de las diferentes sociedades científicas.<sup>12,13</sup> A diferencia de los AVK, su diana terapéutica está dirigida contra el factor II activado (IIa o trombina) o el factor X activado (Xa), que inhibe de este modo la cascada de la coagulación. Dadas sus propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas, estos anticoagulantes tienen un efecto predecible y no necesitan control de laboratorio para ajustar la dosis.<sup>8,11</sup> Además, los ACOD en comparación con los AVK, tienen un efecto rápido, una semivida corta y escasas interacciones farmacológicas (véase la tabla 2). Sin embargo, se debe realizar un seguimiento clínico y farmacoterapéutico periódico debido a su semivida más corta, el olvido de una dosis, podría ocasionar una menor eficacia por una disminución de la concentración del fármaco.

En la tabla 3 se resumen las propiedades farmacológicas los ACOD.<sup>8,11,14,15</sup> En nuestro país, actualmente están autorizados para su uso, un inhibidor directo de la trombina, dabigatrán, y tres inhibidores directos del factor Xa, rivaroxabán, apixabán y edoxabán. En la actualidad, edoxabán está pendiente de comercialización. Únicamente dabigatrán es un profármaco y tiene baja biodisponibilidad. Todos ellos llegan a la Cmax en aproximadamente 2 horas y tienen una semivida de aproximadamente 12 horas. La eliminación renal varía ampliamente, es mayor para dabigatrán y sigue un orden decreciente para edoxabán, rivaroxabán y apixabán. Aunque hay pocas interacciones medicamentosas con los ACOD, los fármacos inhibidores o inductores de la CYP3A4 y de la glicoproteína P influyen en el metabolismo de rivaroxabán y apixabán, mientras que los inhibidores de la glicoproteína P afectan el metabolismo de dabigatrán y edoxabán.

**Tabla 2. Comparación de las características de los antagonistas de la vitamina K y los anticoagulantes orales directos**

Característica	Antagonistas de la vitamina K	Anticoagulantes orales directos
Diana	Epóxido reductasa de la vitamina K	Factor IIa o factor Xa
Inicio del efecto	Lento	Rápido*
Dosis	Muy variable	Fija*
Interacción con dieta	Sí	No
Interacción con fármacos	Frecuente	Infrecuente*
Monitorización	Sí	No
Semivida	Prolongada	Corta*
Coste	Bajo	Alto
Antídoto	Sí Vitamina K Plasma fresco Complejo protrombínico	Sí Idarucizumab

\*Véase los valores en la tabla 3. Elaborada por los autores a partir de las citas 7, 8 y 11.

**Tabla 3. Comparación de las características farmacológicas de los anticoagulantes orales directos aprobados por la Agencia Europea del Medicamento**

Característica	Dabigatrán	Rivaroxabán	Apixabán	Edoxabán
Nombre comercial	Pradaxa®	Xarelto®	Eliquis®	Lixiana®
Diana	Factor IIa	Factor Xa	Factor Xa	Factor Xa
Profármaco	Sí	No	No	No
Dosis	150 o 110 mg/12 h	20 o 15 mg/24 h	5 o 2,5 mg/12 h	60 o 30 mg/24 h
Biodisponibilidad	7%	> 80%	50%	62%
Cmax media	1-2 horas	2-4 horas	3-4 horas	1-2 horas
Semivida	12-14 horas	9-12 horas	10-14 horas	10-14 horas
Eliminación renal	80%	66%	25%	40%
Metabolismo por CYP3A4	No	Sí	Sí	No
Metabolismo por glicoproteína P	Sí	Sí	Sí	Sí

Adaptado de las citas <sup>8, 11, 14</sup> 15.

## Evidencia científica derivada de los ensayos clínicos y de la práctica clínica habitual

El tratamiento con AVK reduce en un 65% (IC 95%: 49-74%) el riesgo de ictus y tromboembolismo sistémico en pacientes con FANV.<sup>6</sup> Es por ello que en los ensayos clínicos de fase III, la eficacia y seguridad de los ACOD fue comparada con warfarina en más de 71.000 pacientes con FANV.<sup>16-19</sup> El objetivo primordial de todos los ensayos era demostrar la no-inferioridad de los ACOD en comparación con warfarina. De esta manera, todos los fármacos estudiados han demostrado su no-inferioridad respecto a warfarina. Algunos de ellos incluso han demostrado superioridad, es decir que reducen el riesgo trombótico o hemorrágico en comparación con warfarina. Únicamente dabigatrán 150 mg o apixabán son capaces de reducir el riesgo de ictus o embolismo, mientras que dabigatrán 110 mg, apixabán o edoxabán reducen el riesgo hemorrágico mayor.<sup>16,19</sup> Hay que destacar que todos estos fármacos reducen de forma significativa el riesgo de ictus hemorrágico. Sin embargo, las complicaciones hemorrágicas derivadas del tratamiento siguen existiendo y los pacientes tratados con dabigatrán 150 mg, rivaroxabán o edoxabán 60 mg sufren más hemorragias digestivas que aquellos tratados con warfarina.<sup>16,19</sup> Dado que los ensayos principales son heterogéneos por su diseño, poblaciones estudiadas, tiempo en margen terapéutico (que oscila entre el 55% y el 68%) y otras variables, varios autores han realizado metanálisis de estos estudios para valorar la eficacia y seguridad global. Uno de los más recientes<sup>21</sup> ha demostrado que en comparación con warfarina, los ACOD reducen de forma significativa el riesgo de ictus o embolia sistémica (riesgo

relativo [RR] 0,81; IC 95%: 0,73-0,91), hemorragia intracraneal (RR 0,48; IC 95%: 0,39-0,59) y mortalidad (RR 0,90; IC 95%: 0,85-0,95), pero aumentan el riesgo de hemorragia digestiva (RR 1,25; IC 95%: 1,01-1,55).

Aunque con una validez científica menor que los resultados de los ensayos principales, su subanálisis nos aporta datos relevantes del papel de los ACOD en determinados subgrupos de pacientes. Como regla general, los resultados obtenidos después de un subanálisis posterior demuestran que son consistentes con los resultados principales y no son dependientes de variables como el ictus previo, la enfermedad coronaria, la edad, la escala CHADS<sub>2</sub>, el control de INR o la insuficiencia renal.<sup>16-19,20</sup>

Considerando que los ensayos clínicos de los ACOD son muy restrictivos en los criterios de inclusión y exclusión, existe la posibilidad de que sus resultados de seguridad y eficacia no se reflejen en la práctica clínica diaria. En este sentido, en un estudio americano en la práctica clínica con 134.414 pacientes, en comparación con warfarina, el tratamiento con dabigatrán 150 mg se asociaba con un menor riesgo de ictus isquémico, hemorragia intracraneal y muerte, aunque con un mayor riesgo de hemorragia digestiva, hallazgos similares a los encontrados en el ensayo RELY.<sup>22</sup> Del mismo modo, otros estudios han demostrado que rivaroxabán tiene una eficacia y seguridad similar en su correspondiente ensayo.<sup>23,24</sup> El riesgo de hemorragia gastrointestinal fue similar en pacientes anticoagulados con warfarina en comparación con dabigatrán o rivaroxabán, pero este riesgo era mayor en aquellos pacientes que recibían ACOD con una edad > 75 años en un estudio en la práctica clínica.<sup>25</sup> Otros estudios están pendientes de resultados para el resto de ACOD.

**Tabla 4. Guías clínicas y recomendaciones de la terapia anticoagulante en la fibrilación auricular no valvular<sup>5,29-33</sup>**

Sociedad/organismo/institución	Recomendaciones
ACCP, 2012 <sup>29</sup>	Preferencia de dabigatrán 150 mg sobre AVK.
ESC, 2012 <sup>5</sup>	Preferencia d'ACOD (dabigatrán, rivaroxabán o apixabán) sobre AVK.
Ministerio de Sanidad, 2013 <sup>30</sup>	Considerar ACOD cuando: hipersensibilidad conocida o con contraindicación específica al uso de AVK; antecedentes de hemorragia intracranial; ictus isquémico que presente criterios clínicos y de neuroimagen de alto riesgo de hemorragia intracranial; episodios tromboembólicos arteriales graves a pesar de un buen control de INR; control de INR inadecuado cuando el porcentaje de tiempo en margen terapéutico sea inferior al 65% a pesar de un buen cumplimiento; imposibilidad de acceso al control de INR.
CCS, 2014 <sup>31</sup>	Preferencia d'ACOD (dabigatrán, rivaroxabán, apixabán o edoxabán) sobre AVK.
AHA/ACC/HRS, 2014 <sup>32</sup>	Preferencia de warfarina sobre ACOD (dabigatrán, rivaroxabán o apixabán)  Si el INR está fuera del margen terapéutico se debe considerar ACOD.
NICE, 2014 <sup>33</sup>	Considerar ACOD (apixabán, dabigatrán o rivaroxabán) o AVK: discutir riesgos-beneficios.  Considerar otras alternativas cuando hay mal control anticoagulante (durante 6 meses): dos INR > 5 o un INR > 8; 2 INR < 1,5; tiempo en margen terapéutico < 65%.

ACCP: American College of Chest Physicians; ESC: European Society of Cardiology; CCS: Canadian Cardiovascular Society; AHA/ACC/HRS: American Heart Association, American College of Cardiology y Heart Rhythm Society; NICE: National Institute for Health and Care Excellence; AVK: antagonistas de la vitamina K; ACOD: anticoagulantes orales directos.

## Guías clínicas y elección del tipo de anticoagulante oral

Los ACOD ofrecen una similar o mayor eficacia, seguridad y conveniencia para la tromboprolifaxis del ictus en comparación con los AVK, pero tienen un mayor riesgo hemorrágico gastrointestinal<sup>21</sup> y su precio es superior. Aunque no todos los estudios lo han confirmado, el tratamiento con ACOD en comparación con warfarina o acenocumarol es coste-efectivo en nuestro medio y otros países.<sup>26-28</sup> Como se describe en la tabla 4, determinadas guías clínicas internacionales recomiendan utilizar los ACOD de primera elección sobre los AVK (ACCP, ESC y CCS), de primera elección compartida con los AVK (NICE) y, finalmente, de segunda elección después del tratamiento con AVK (AHA).<sup>5,29,33</sup> En nuestro medio, el uso de los ACOD sólo está recomendado de primera elección cuando hay antecedente de hemorragia intracerebral o alto riesgo de padecerla o imposibilidad del control de INR.<sup>30</sup> Por este motivo, es habitual iniciar AVK como primera opción de tratamiento en estos pacientes. Después de 6 meses de tratamiento con AVK, hay que valorar el tiempo en rango terapéutico de INR, que debería ser igual o superior a 65%, para considerarlo como adecuado. Únicamente si el paciente tiene un rango terapéutico inferior al 65% sería tributario de ACOD como segunda elección de tratamiento anticoagulante.<sup>30</sup> Sin embargo, algunos autores han criticado esta estrategia debido a su escasa evidencia científica y al alto riesgo tromboembólico asociado en este periodo inicial de anticoagulación.<sup>34</sup> En un intento de identificar aquellos pacientes de nuevo diagnóstico de FANV y sin tratamiento anticoagu-

lante actual que tendrían una mayor probabilidad de obtener un tiempo en margen terapéutico adecuado, se ha creado la escala clínica SAME-TT<sub>2</sub>R<sub>2</sub>.<sup>35</sup> Esta escala necesita estudios de validación más amplios en la práctica clínica habitual y no está incluida aún en las guías clínicas, aunque que está recomendada por la European Society of Cardiology.<sup>3,36</sup> La Sociedad Española de Cardiología ha propuesto modificar las indicaciones para el tratamiento con ACOD, incluyendo las siguientes: un alto riesgo hemorrágico (HAS-BLED > 3) o trombótico (CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-Vasc > 3), la realización de una cardioversión, reducir a 3 meses la valoración del margen terapéutico y la utilización de la escala SAME-TT<sub>2</sub>R<sub>2</sub>.<sup>37</sup>

Cuando se deba iniciar el tratamiento con un ACOD, habrá que valorar, en primer lugar, el filtrado glomerular, dado el diferente perfil de eliminación renal para cada uno de estos anticoagulantes. Dabigatrán está contraindicado si hay un filtrado inferior a 30 mL/min, mientras que para el resto, cuando el filtrado es inferior a 15 mL/min (ver tabla 6). También el antecedente de hepatopatía moderada o grave y la toma de ciertos fármacos contraindican su uso. Hay que reducir la dosis habitual en determinadas situaciones clínicas que figuran en la tabla 5. La preferencia de una dosis o dos dosis al día puede ser importante en la elección para un determinado paciente. No existen estudios comparativos directos entre los diferentes ACOD, aunque se han realizado estudios indirectos que tienen importantes limitaciones metodológicas.<sup>3,38</sup> Se acepta que dabigatrán 150 mg tiene una mayor eficacia, un menor riesgo hemorrágico intracraneal, pero mayor sangrado digestivo, mientras que apixabán tiene un perfil de eficacia y seguridad más adecuado.<sup>16</sup> Si tenemos un paciente con alto riesgo hemorrágico

**Tabla 5. Guía de prescripción de los anticoagulantes orales directos aprobados por la Agencia Europea del Medicamento**

Característica	Dabigatrán	Rivaroxabán	Apixabán	Edoxabán
Dosis habitual	150 mg/12 h	20 mg/24 h	5 mg/12 h	60 mg/24 h
Dosis reducida	110 mg/12 h: - Edad ≥ 80 años - Insuficiencia renal moderada (Acr: 30-49 mL/min) - Edad entre 75-79 años con riesgo hemorrágico alto (peso < 50kg, uso de AAS, clopidogrel o AINE) - Tratamiento con verapamilo	15 mg/24 h: - Insuficiencia renal moderada (Acr: 30-49 mL/min) o grave (Acr: 15-29 mL/min) - Edad ≥ 75 años o peso < 50kg o uso de AAS, clopidogrel o AINE	2,5 mg/12 h: - Dos de los factores siguientes: - Edad ≥ 80 años - Peso < 50kg - Creatinina ≥ 1,5 mg/dL - Insuficiencia renal grave (Acr: 15-29 mL/min)	30 mg/24 h: - Insuficiencia renal moderada (Acr: 30-49 mL/min) o grave (Acr: 15-29 mL/min) - Peso < 60kg - Uso de ciclosporina, dronedarona, eritromicina o ketoconazol
Contraindicaciones				
- Insuficiencia renal	Si Acr < 30 mL/min	Si Acr < 15mL/min	Si Acr < 15mL/min	Si Acr < 15mL/min
- Fármacos	Ketoconazol, itraconazol, ciclosporina, tacrolimus, ritonavir, dronedarona, rifampicina, carbamazepina, hierba de San Juan	Ketoconazole, itraconazole, voriconazole, posaconazole, ritonavir, dronedarona	Ketoconazole, itraconazole, voriconazole, posaconazole, ritonavir, dronedarona	Rifampicina
- Insuficiencia hepática	Child B o C	Child B o C	Child C	Child C

Acr: aclaramiento de creatinina. Adaptado de las citas 8, 11, 14 i 15.

en general, las opciones más adecuadas serían dabigatrán 110 mg, apixabán o edoxabán para tener un menor riesgo hemorrágico.<sup>16,19</sup> En aquellos pacientes con síntomas digestivos o antecedentes de patología gástrica, dabigatrán no sería una opción adecuada, dado que causa dispepsia en el 10% de los casos<sup>16</sup> y podría utilizarse rivaroxabán, apixabán o edoxabán. Hay aplicaciones informáticas que pueden ser particularmente útiles en la toma de decisiones en la práctica diaria, tales como la AppCO de la Sociedad Española de Cardiología o la *Anticoag Evaluator* de la *American College of Cardiology*.

### Recomendaciones prácticas de manejo clínico

El tratamiento con anticoagulantes orales requiere un adiestramiento del paciente en el manejo de la anticoagulación tanto a corto como a largo plazo. De esta manera, es necesario un adiestramiento sobre el motivo de la anticoagulación, duración, signos de alarma de hemorragia o isquemia y la necesidad de control clínico periódico. El seguimiento a largo plazo implica una formación del paciente de forma continuada, una valoración de las posibles interacciones medicamentosas, la función renal o hepática y una vigilancia de la adherencia.<sup>7,8,11,39</sup> En determinadas situaciones deberemos realizar el paso de un fármaco a otro o su interrupción por cirugía. Por regla general, si tenemos que prescribir un ACOD a un paciente anticoagulado con AVK, empezaremos el tratamiento cuando tengamos un INR inferior o igual a 2. Por el contrario, si tenemos que suspender el ACOD, comenzaremos con acenocumarol o warfarina y heparina de bajo peso molecular hasta alcanzar un INR en margen terapéutico.<sup>11,39</sup> Las interrupciones del tratamiento para realizar procedimientos quirúrgicos son frecuentes en estos pacientes. Habrá que valorar la función renal del paciente y, por tanto, la semivida del fármaco, y el riesgo de sangrado del procedimiento. Así, tal como figura en la tabla 6, deberemos suspender el tratamiento varios días por un procedimiento

de bajo riesgo de sangrado, que corresponden a 2 o 3 semividas del fármaco, mientras que para un alto riesgo serán necesarias 4 o 5 semividas.<sup>39,40</sup> En principio no hay que sobreponer la heparina de bajo peso molecular durante estos procedimientos. El manejo postoperatorio depende del tipo de procedimiento o cirugía, complicaciones, función renal y riesgo trombótico.<sup>11,39,40</sup>

### Conclusiones

La FANV es un grave problema de salud pública debido a su frecuencia, alto riesgo cardioembólico y su elevada asociación con morbilidad y mortalidad. El pilar fundamental del tratamiento reside en una eficaz profilaxis antitrombótica del ictus y del tromboembolismo periférico. Las escalas clínicas nos ayudan a valorar el riesgo trombótico y hemorrágico. A pesar de sus limitaciones inherentes, durante más de 50 años, los AVK han sido los únicos anticoagulantes orales eficaces en la práctica clínica diaria. Los ACOD tienen una diana terapéutica definida, un efecto predecible y no necesitan control de laboratorio para ajustar la dosis. Sin embargo, dada su semivida corta, la falta de adherencia podría causar una disminución en la eficacia del fármaco. En nuestro entorno y en determinadas guías internacionales deben utilizarse después de valorar una respuesta inadecuada a AVK (tiempo en margen terapéutico < 65%) durante al menos 6 meses. Ciertas particularidades clínicas (riesgo trombótico o hemorrágico relativo, la edad, peso, antecedentes clínicos o toma de determinados fármacos) y de función renal o hepática nos orientarán sobre la dosis y el ACOD más adecuado cuando éste esté indicado. Se recomienda un seguimiento clínico periódico para valorar la adherencia, función renal o hepática, efectos adversos y posibles interacciones medicamentosas para estos anticoagulantes. Futuros resultados de eficacia y seguridad de los ACOD en la práctica clínica nos aportarán datos interesantes sobre el posicionamiento de estos fármacos en el tratamiento anticoagulante de la FANV en el siglo XXI.

**Tabla 6. Manejo preoperatorio de los anticoagulantes orales directos según la función renal y riesgo hemorrágico del procedimiento**

Fármaco y aclaramiento de creatinina	Bajo riesgo de sangrado*	Alto riesgo de sangrado
<i>Dabigatrán</i>		
> 50 mL/min	1-2 días	3 días
30-50 mL/min	3 días	4-5 días
<i>Rivaroxabán, apixabán o edoxabán</i>		
> 30 mL/min	1-2 días	3 días
< 30 mL/min	3 días	4 días

\*Incluye la cirugía cutánea, procedimientos odontológicos, endoscopia, cirugía ortopédica menor y cateterismo, entre otros. Adaptado de las citas<sup>39,40</sup>.

## Bibliografía

1. Doblaz JJ, Muniz J, Alonso Martin JJ, Rodríguez-Roca G, Lobos JM, Awamleh P, et al. Prevalencia de fibrilación auricular en España. Resultados del estudio OFRECE. *Rev Esp Cardiol*. 2014; 67:259-69.
2. Fauchier L, Philippart R, Clementy N, Bourguignon T, Angoulvant D, Ivanov F, et al. How to define valvular atrial fibrillation? *Arch Cardiovasc Dis*. 2015 Jul 13;doi: 10.1016/j.acvd.2015.06.002.
3. Lip GYH, Lane DA. Stroke prevention in atrial fibrillation. A Systematic review. *JAMA*. 2015;313:1950-1962.
4. Iwasaki YK, Nishida K, Kato T, Nattel S. Atrial fibrillation pathophysiology: implications for management. *Circulation*. 2011;124:2264-74.
5. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, et al. ESC Committee for Practice Guidelines-CPG; Document Reviewers. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. *Europace*. 2012;14:1385-1413.
6. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med*. 2007;146(12):857-867.
7. Schulman S. Care of patients receiving long-term anticoagulant therapy. *N Engl J Med* 2003; 349:675-683.
8. Yeh CH, Hogg K, Weitz J. Overview of the new oral anticoagulants: opportunities and challenges. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2015;35:1056-1065.
9. Wan Y, Heneghan C, Perera R, Roberts N, Hollowell J, Glasziou P, et al. Anticoagulation control and prediction of adverse events in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2008;1(2):84-91.
10. Navarro JL, Cesar JM, Fernandez MA, Fontcuberta J, Reverter JC, Gol-Freixa J. Morbilidad y mortalidad en pacientes con tratamiento anticoagulante oral. *Rev Esp Cardiol* 2007; 60: 1226-32.
11. Gonsalves WI, Pruthi RK, Patnaik MM. The new oral anticoagulants in clinical practice. *Mayo Clin Proc* 2013; 88:495-511.
12. Husted S, de Caterina R, Andreotti F, Arnesen H, Bachmann F, Huber K, et al; ESC Working Group on Thrombosis Task Force on Anticoagulants in Heart Disease. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs): No longer new or novel. *Thromb Haemost*. 2014 May 5;111(5):781-2.
13. Barnes GD, Agno W, Ansell J, Kaatz S; Subcommittee on the Control of Anticoagulation. Recommendation on the nomenclature for oral anticoagulants: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*. 2015 Jun;13(6):1154-6.
14. Pujadas-Mestres L, Escolar G, Arellano-Rodrigo E, Galan AM. Apixaban in the prevention of stroke and systemic embolism in nonvalvular atrial fibrillation. *Drugs Today (Barc)*. 2013 Jul;49(7):425-36.
15. Escolar G, Carne X, Arellano-Rodrigo E. Dosing of rivaroxaban by indication: getting the right dose for the patient. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2015 Oct;11(10):1665-77.
16. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361(12):1139-51.
17. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al. ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365(10):883-91.
18. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al. ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365(11):981-92.
19. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, et al. ENGAGE AF-TIMI 48 Investigators. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2013;369(22):2093-104.
20. Martínez-Rubio A, Martínez-Torrecilla R. Evidencias actuales de los nuevos anticoagulantes orales en el tratamiento de la fibrilación auricular no valvular: comparación de subestudios. *Rev Esp Cardiol*. 2015 Mar;68(3):185-9.
21. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomized trials. *Lancet*. 2014;383(9921):955-962.
22. Graham DJ, Reichman ME, Wernecke M, Zhang R, Southworth MR, Levenson M, et al. Cardiovascular, bleeding, and mortality risks in elderly Medicare patients treated with dabigatran or warfarin for nonvalvular atrial fibrillation. *Circulation*. 2015 Jan 13;131(2):157-64.
23. Beyer-Westendorf J, Forster K, Pannach S, Ebertz F, Gelbrich V, Thieme C, et al. Rates, management, and outcome of rivaroxaban bleeding in daily care: results from the Dresden NOAC registry. *Blood*. 2014 Aug 7;124(6):955-62.
24. Camm AJ, Amarencio P, Haas S, Hess S, Kirchhof P, Kuhls S, et al. XANTUS: a real-world, prospective, observational study of patients treated with rivaroxaban for stroke prevention in atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2015 Sep 1. pii: ehv466.
25. Abraham NS, Singh S, Alexander GC, Heien H, Haas LR, Crown W, Shah ND. Comparative risk of gastrointestinal bleeding with dabigatran, rivaroxaban, and warfarin: population based cohort study *BMJ*. 2015 Apr 24;350:h1857. doi: 10.1136/bmj.h1857.
26. Kansal AR, Zheng Y, Pokora T, Sorensen SV. Cost-effectiveness of new oral anticoagulants in the prevention of stroke in patients with atrial fibrillation. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2013 Jun;26(2):225-37.
27. González-Juanatey JR, Álvarez-Sabin J, Lobos JM, Martínez-Rubio A, Reverter JC, Oyaguez I, et al. Análisis coste-efectividad de dabigatran para la prevención de ictus y embolia sistémica en fibrilación auricular no valvular en España. *Rev Esp Cardiol* 2012;65(10):901-10.
28. Baron Esquivias G, Escolar Albaladejo G, Zamorano JL, Betegon Nicolas L, Canal Fontcuberta C, de Salas-Cansado M, et al. Análisis coste-efectividad de apixabán frente a acenocumarol en la prevención del ictus en pacientes con fibrilación auricular no valvular en España. *Rev Esp Cardiol*. 2015 Aug;68(8):680-90.
29. You JJ, Singer DE, Howard PA, Lane DA, Eckman MH, Fang MC, et al; American College of Chest Physicians. 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.
30. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Criterios y recomendaciones generales para el uso de nuevos anticoagulantes orales (NACO) en la prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular. 23 de diciembre de 2013. [Disponible en: [www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/criterios-anticoagulantes-orales.pdf](http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/criterios-anticoagulantes-orales.pdf). Acceso: 4 de octubre de 2015].
31. Verma A, Cairns JA, Mitchell LB, Macle L, Stiell IG, Gladstone D, et al; CCS Atrial Fibrillation Guidelines Committee. 2014 focused update of the Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the management of atrial fibrillation. *Can J Cardiol*. 2014;30(10):1114-1130.
32. January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, Cigarroa JE, Cleveland JC Jr, et al; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol*. 2014; 64(21):e1-e76.
33. National Institute for Health and Care Excellence. Atrial fibrillation: the management of atrial fibrillation. Published June 2014. [Disponible en: <http://guidance.nice.org.uk/CG180>. Acceso: 4 de octubre de 2015]
34. Azoulay L, Dell'Aniello S, Simon TA, Renoux C, Suissa S. Initiation of warfarin in patients with atrial fibrillation: early effects on ischaemic strokes. *Eur Heart J*. 2014;35(28):1881-1887.
35. Apostolakis S, Sullivan RM, Olshansky B, Lip GY. Factors affecting quality of anticoagulation control among patients with atrial fibrillation on warfarin: the SAME-TT2R2 score. *Chest*. 2013;144(5):1555-1563.
36. Abumuaileq RR, Abu-Assi E, Raposeiras-Roubin S, López-López A, Redondo-Dieguez A, Álvarez-Iglesias D, et al. Evaluation of SAME-TT2R2 risk score for predicting the quality of anticoagulation control in a real-world cohort of patients with non-valvular atrial fibrillation on vitamin-K antagonists. *Europace*. 2015; 17: 711-717.
37. Roldan I, Marin F, Tello-Montoliu A, Roldan V, Anguita M, Ruiz Nodar JM, et al. Propuesta de modificación de posicionamiento terapéutico para uso de NACO. Sociedad Española de Cardiología. 9 de julio de 2015. [Disponible en: <http://www.secardiologia.es/institucional/comunicados/comunicados-oficiales/6541-propuesta-de-modificacion-de-posicionamiento-terapeutico-para-uso-de-naco>. Acceso: 4 de octubre de 2015]
38. Skjøth F, Larsen TB, Rasmussen LH. Indirect comparison studies-are they useful? insights from the novel oral anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation. *Thromb Haemost*. 2012;108(3):405-406.
39. Kovacs RJ, Flaker GC, Saxonhouse SJ, Doherty JU, Birtcher KK, Cuker A, et al. Practical management of anticoagulation in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2015 Apr 7;65(13):1340-60.
40. Spyropoulos AC, Douketis JD. How I treat anticoagulated patients undergoing an elective procedure or surgery. *Blood*. 2012 Oct 11;120(15):2954-62.

## En un clic...

### Armonización farmacoterapéutica

Informe y dictámenes del Programa de armonización farmacoterapéutica del Servei Català de la Salut:

- a) **Canagliflozina/metformina.** Tratamiento de la diabetes mellitus de tipo 2: en pacientes que no alcanzan un control suficiente con las dosis máximas toleradas de metformina en monoterapia; en pacientes que, a pesar de recibir la dosis máxima tolerada de metformina conjuntamente con otros hipoglucemiantes (incluida la insulina), no logran un control glucémico adecuado, y en pacientes que están en tratamiento con la combinación de canagliflozina y metformina en comprimidos separados.

### Recomendaciones, evaluaciones y guías

- a) **Broncodilatadores en lactantes con bronquiolitis.** La bronquiolitis en lactantes no se debería tratar rutinariamente con broncodilatadores beta 2 adrenérgicos. Recomendaciones Esencial.
- b) **Antibióticos en bronquiolitis en lactantes.** La bronquiolitis en lactantes no se debe tratar rutinariamente con antibióticos, excepto que haya una infección bacteriana concomitante o una fuerte sospecha de ésta. Recomendaciones Esencial.
- c) **Uso de anticoagulantes orales después de una cirugía bariátrica. Ginseng y ginecomastia. Uso de tanato de gelatina para el manejo de diarreas en población pediátrica. Biblioteca de consultas.** CIM virtual del CedimCat.

### Seguridad en el uso de medicamentos

- a) **Riesgo de hipertensión arterial por mirabegron. Artralgia grave en pacientes tratados con gliptinas. Riesgo de miopía y glaucoma por zonisamida.** Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya.

Data de redacció: **Noviembre 2015**

En el próximo número: **Consideraciones sobre el tratamiento farmacológico en la enfermedad de Parkinson.**

**Butlletí d'Informació Terapèutica del Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya.**

**Direcció:** Francesc Brosa Llinares

**Subdirecció:** Antoni Gilabert i Perramon

**Coordinació editorial:** Xavier Bonafont i Pujol

**Coordinació de la Comissió d'Informació Terapèutica:** Pilar López Calahorra

**Comitè científic:** Rafel Albertí, Xavier Bonafont, Jordi Camarasa, Xavier Carné, Arantxa Catalán, Joan Costa, Laura Diego, Núria Escoda, Anna Feliu, Francesc de B. Ferrer, Pilar López, Roser Llop, Josep Manuel Llop, Rosa Madridejos, Eduardo L. Mariño, Carlos Martín, Alba Prat, Manel Rabanal, Laia Robert, Emília Sánchez, Mónica Sanmartín, Amelia Troncoso, Noemí Villén

**Secretaria Tècnica:**

**Suport tècnic:** CedimCat

ISSN: 1579-9441

Per a la reproducció total o parcial d'aquesta publicació, cal fer-ne la sol·licitud a la **Secretaria Tècnica de la Comissió d'Informació Terapèutica, Gerència de Farmàcia i del Medicament**, Travessera de les Corts, 131-159, 08007 Barcelona.

Es poden consultar tots els números publicats des de l'any 1999 a:

<http://medicaments.gencat.cat/ca/professionals/butlletins/butlleti-d-informacio-terapeutica-bit/>

El Butlletí d'Informació Terapèutica és membre de la **INTERNATIONAL SOCIETY OF DRUG BULLETINS**

