

TRABAJO FIN DE GRADO

GRADO EN MEDICINA

**PROTOCOLO ANTICOAGULACIÓN
EN LA FIBRILACIÓN AURICULAR
NO VALVULAR**



Autor: Sergio Fabra Juana

Dirección: Manuel Ricardo Bañó Aracil

**DEPARTAMENTO DE SALUD DE LA PLANA
UNIVERSIDAD JAUME I**

ÚLTIMA ACTUALIZACIÓN: 5 ABRIL 2018

Autor:

- Sergio Fabra Juana. Estudiante de 6º curso del Grado en Medicina, Universidad Jaume I.

Dirección:

- Manuel Ricardo Bañó Aracil. Exjefe de Sección de Medicina Interna del Hospital De La Plana. Departamento de Salud de La Plana.

Colaboración:

- Jorge Gallego Peris. Médico adjunto del Servicio de Cardiología del Hospital De La Plana. Departamento de Salud de La Plana.

TRABAJO DE FIN DE GRADO (TFG) - MEDICINA

EL/LA PROFESOR/A TUTOR/A hace constar su **AUTORIZACIÓN** para la Defensa Pública del Trabajo de Fin de Grado y **CERTIFICA** que el/la estudiante lo ha desarrollado a lo largo de 6 créditos ECTS (150 horas).

TÍTULO del TFG: PROTOCOLO DE ANTICOAGULACIÓN EN LA FIBRILACIÓN AURICULAR NO VALVULAR

ALUMNO/A: SERGIO FABRA JUANA

DNI: 20905796-S

PROFESOR/A TUTOR/A: MANUEL RICARDO BAÑÓ ARACIL

Fdo (Tutor/a): 
Manuel R. Baño Aracil

COTUTOR/A INTERNO/A (Sólo en casos en que el/la Tutor/a no sea profesor/a de la Titulación de Medicina):

Fdo (CoTutor/a interno):

PROTOCOLO DE ANTICOAGULACIÓN EN LA FIBRILACIÓN AURICULAR NO VALVULAR

Manuel Ricardo Bañó Aracil, Sergio Fabra Juana.

RESUMEN:

La fibrilación auricular (FA) es la arritmia cardíaca sostenida más frecuente, estimándose una prevalencia del 1-2% que aumenta con la edad. Su principal complicación es el riesgo de ictus y otros episodios tromboembólicos incrementándose en 5 veces al de la población general. Si bien los antagonistas de la vitamina K (AVK) son eficaces para reducir este riesgo, existen ciertos inconvenientes como la necesidad de monitorización, ajuste frecuente de dosis, numerosas interacciones farmacológicas y alimenticias y, como consecuencia, mayor riesgo de trombosis y hemorragia. La aparición de nuevos anticoagulantes orales directos (NACO) basados en la inhibición de trombina o el factor Xa amplía considerablemente las opciones terapéuticas. El presente TFG ha consistido en la realización de un protocolo asistencial para el Servicio de Medicina Interna y Cardiología del Hospital La Plana. Dicho protocolo tiene el objetivo de estandarizar un adecuado manejo anticoagulante de la FA no valvular en pacientes cuya área de salud sea la de este hospital. Para ello, se ha realizado una búsqueda sistemática de la evidencia científica actual, para después aplicarla a nuestro departamento de salud. Se aborda el arsenal terapéutico del que disponemos actualmente basado en el riesgo tromboembólico y hemorrágico de cada paciente así como sus complicaciones y estrategias para un adecuado tratamiento. También se ha generado una versión reducida del protocolo.

PALABRAS CLAVE: “Fibrilación auricular no valvular”; “Antagonistas de la vitamina K”; “Anticoagulantes orales no antagonistas de la vitamina K”; “Inhibidores directos de trombina”; “Inhibidores directos del factor Xa”; “Protocolo asistencial”.

ABSTRACT:

Atrial fibrillation (AF) is the most frequent cardiac arrhythmia, estimating a prevalence of 1-2% that increases with the age. Its main complication is the risk of stroke and other embolic episodes, which is 5 times higher compared with the general population. Although vitamin K antagonists (VKA) are effective in reducing this risk, there are certain inconveniences such as the need of a monitoring, frequent dose adjustment, numerous pharmacological and food interactions and, as a consequence, an increased risk of thrombosis and hemorrhage. The appearance of new direct oral anticoagulants (NOAC) based on the inhibition of thrombin or Xa factor considerably extends the therapeutic options. This study has consisted in the realization of an assistance protocol for the internal medicine / cardiology Services of La Plana Hospital. This protocol has the objective of standardize an adequate anticoagulant management of non-valvular AF in patients whose health area is that of this hospital. For that, a systematic search of the current scientific evidence has been carried out, to then apply it for our health department area. This protocol addresses the therapeutic arsenal that we currently have, based on the embolic and hemorrhagic risk of each patient as well as their complications and strategies for an adequate treatment. A reduced version of the protocol has also been created.

KEY WORDS: “Non-valvular atrial fibrillation”; “Vitamin K antagonist”; “Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants”; “Direct thrombin inhibitors”; “Factor Xa inhibitors”; “Assistance protocol”.

EXTENDED SUMMARY:

Objectives:

The objective of this work has been the development of an assistance protocol for internal medicine/cardiology services of the La Plana Hospital in which the anticoagulant treatment of patients diagnosed with non-valvular AF based on current scientific evidence is collected.

Methods/elaboration process:

The protocol has been developed by two people:

- Manuel Ricardo Bañó Aracil. Former boss of internal medicine section in La Plana Hospital and supervisor of the final degree project.
- Sergio Fabra Juana, medical student (6th grade). Jaume I University.

At the beginning of the academic year 2017/2018, there was a first meeting between the supervisor and the student, where the basic structure and key points were planned and designed to carry out the current work. In such meeting, we also analyzed the main bibliographic sources that we were going to use to create the protocol. The bibliographic review would be supervised later on by the supervisor.

The bibliographic search began in October 2017. The objective of this research was to obtain synthesis resources, clinical practice guidelines, systematic reviews and meta-analysis since these publications provide the greatest possible evidence and have been developed from the best and most recent clinical trials. Based on the findings and results, using the best scientific evidence, the protocol was developed. All these studies and guides were obtained from different browsers with different search criteria (UpToDate, Cochrane Library, restricted search in PubMed according to the type of article, etc.). In addition, a detailed reading was made of the main experimental studies (RE-LY, ROCKET-AF, ARISTOTLE and ENGAGE AF-TIMI 48) comparing each of the NOACs versus the VKAs. The information of these clinical trials was contrasted with the data analyzed in the rest of the publications found. In fact, a recent meta-analysis summarizing all available evidence from high-quality observational studies on the efficacy and safety of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants compared to vitamin K antagonists was analyzed in patients with atrial fibrillation. This meta-analysis confirmed the main findings

of the randomized controlled trials of dabigatran, rivaroxaban and apixaban in the real-world context and, therefore, reinforced its validity.

On the other hand, we also analyzed protocols from societies and scientific institutions (European Society of Cardiology) that have helped us to further clarify the information found in the synthesis resources and the studies we mentioned before. After the search, the conclusions were sent to the supervisor, who made the necessary corrections and gave the approval.

With the results of the investigation, the student began to write the protocol. Each conclusion and recommendation written in the protocol is based on the bibliography and, therefore, shows where these conclusions were drawn from. The text also found indicators on the subjects on which there is insufficient evidence to recommend a certain action in a large part of the cases where there are not enough studies (or those that exist are of low quality) to promote such recommendations. This is due to the fact that most experimental studies that exist are based on the comparison of NOAC versus VKAs but no direct clinical trials have yet been developed among the new agents. Due to this, it is necessary to carry out, as far as possible, new randomized clinical trials with an adequate sample size that allows solid conclusions to be drawn about issues that have not yet been clarified (determine which NOAC is more effective and safer for long-term anticoagulant treatment).

The whole process for the preparation of the protocol has been supervised by the supervisor electronically and in several meetings. This way we decided the points to be improved, the algorithms and the tables introduced in this work.

Results/conclusions:

The result on this issue has been the creation of a protocol based on a solid bibliography adapted to the hospital and its service. It is difficult to summarize the main points in just a few lines, but the main aspects of interest are the following:

- Atrial fibrillation (AF) is the most frequent sustained cardiac arrhythmia, with a prevalence estimated in the general population of 1-2%, which increases considerably with the age.

- It is associated with a substantial risk of mortality and morbidity, largely derived from the development of stroke and other thromboembolic episodes, increasing the risk of this complication by 4 to 5 times.
- Regardless of the strategy followed (rhythm or frequency control), antithrombotic treatment should be present according to the thromboembolic risk assessed by the CHA₂DS₂-VASc score.
- Patients with risk factors for stroke (CHA₂DS₂-VASc \geq 1 point for men and \geq 2 points for women) may benefit from anticoagulant therapy which should be considered, taking into account individual characteristics and patient preferences.
- The risk of hemorrhage should be assessed in all patients who are candidates for oral anticoagulant therapy.
- The time in therapeutic range (TTR) during treatment with VKA is an important predictor of hemorrhage and therefore it is recommended to reach an INR (International Normalized Ratio) between 2.0 and 3.0 in patients treated with VKA and maintain a high TTR.
- Multicenter clinical trials showed that NOAC are at least as effective and safe as VKAs, with the advantage of being more comfortable, not requiring periodic coagulation controls and having less pharmacological and dietary interactions.
- Meta-analysis of these studies shows the benefits of NOAC consisting of the main subgroups of patients.
- The real life data on NOACs confirm the findings of the pivotal studies, strengthen their validity and do not raise doubts regarding the safety of these drugs.
- The choice of NOAC will depend on the characteristics of the patient (renal function, age, weight...) and clinical experience with the different agents.
- There is still a lot to improve regarding the adherence of the treatment, which is key to optimize the results.
- The education of patients, relatives and professionals improves the results of thromboembolic prevention strategies.

PRESENTACIÓN DEL PROTOCOLO AL SERVICIO

La fibrilación auricular (FA) se trata de una patología de elevada importancia debido a su elevado riesgo para el desarrollo de ictus y embolia sistémica. Su alta prevalencia e incidencia guarda una estrecha relación con la edad, incrementándose a lo largo de la vida. 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.

Dado la importancia del tema, se ha decidido elaborar un protocolo asistencial práctico y sencillo para el Servicio de Medicina Interna y Cardiología del Hospital De La Plana sobre las indicaciones y un manejo adecuado de la anticoagulación en pacientes con fibrilación auricular no valvular como Trabajo Final de Grado (TFG) en medicina.

El objetivo ha sido crear un protocolo a partir de una bibliografía sólida y actual, que permita un manejo adecuado de esta patología basado en la evidencia, y que sea aplicable al Departamento de Salud de La Plana.

Por todo ello, el personal implicado en la creación y elaboración de este protocolo ha considerado conveniente presentar dicho TFG a los Servicios de Medicina Interna y Cardiología del Hospital de La Plana para que valoren su inclusión en la lista de protocolos vigentes del servicio.

El presente protocolo ha pasado la comisión de calidad asistencial y de seguridad del paciente del Departamento de Salud de La Plana (UFCASP) y posterior aprobación por la comisión de dirección.

Sergio Fabra Juana
Manuel Ricardo Bañó Aracil

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	12
2. OBJETIVOS DEL PROTOCOLO	13
2.1. Objetivos generales	13
2.2. Objetivos específicos	13
3. PROCESO DE ELABORACIÓN.....	14
3.1. Búsqueda bibliográfica.....	14
3.2. Recursos de síntesis.....	14
3.3. Guías de práctica clínica.....	14
3.4. Biblioteca Cochrane Plus.....	15
3.5. Pubmed	15
3.6. Metabuscadores	15
3.7. Instituciones de referencia	16
3.8. Informes de agencias reguladoras	16
3.9. Proceso de elaboración del protocolo	16
4. FIBRILACIÓN AURICULAR	19
4.1. Definición.....	19
4.2. Tipos de fibrilación auricular	19
4.3. Etiología.....	20
4.4. Clínica	20
4.5. Tratamiento	22
4.5.1. Estrategia de control de ritmo.....	22
4.5.2. Estrategia de control de frecuencia	23
5. PREVENCIÓN DEL RIESGO DE ACCIDENTE CEREBROVASCULAR Y RIESGO HEMORRÁGICO	24
5.1. Evaluación de riesgo tromboembólico	24
5.2. Anticoagulación para pacientes con CHAD ₂ DS ₂ -VASc de 1 punto los varones y 2 puntos las mujeres	25
5.3. Evaluación del riesgo hemorrágico	26
6. ANTAGONISTAS DE LA VITAMINA K.....	27
7. ANTICOAGULANTES ORALES DIRECTOS	28
7.1. Dabigatrán	28
7.2. Rivaroxabán	29
7.3. Apixabán.....	29
7.4. Edoxaban	29

8. POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO DE LOS ANTICOAGULANTES ORALES CON INDICACIÓN EN FIBRILACIÓN AURICULAR NO VALVULAR.....	30
9. ESTRATEGIAS PARA MINIMIZAR EL RIESGO DE SANGRADO ASOCIADO AL TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE.....	31
9.1. Hipertensión no controlada	31
9.2. Antecedente de sangrado.....	31
9.3. INR lábil y dosis adecuadas de anticoagulantes orales no antagonistas de la vitamina K	32
9.4. Consumo excesivo de alcohol	32
9.5. Caídas y demencia	32
9.6. Pruebas genéticas.....	33
9.7. Terapia puente en los periodos de interrupción transitoria de la anticoagulación oral.....	33
10. TRATAMIENTO DE LAS COMPLICACIONES HEMORRÁGICAS DE LOS PACIENTES CON FIBRILACIÓN AURICULAR ANTICOAGULADOS	33
10.1. Tratamiento de sangrados leves, moderados y graves	33
10.2. Anticoagulación oral para pacientes con riesgo de hemorragia o evento hemorrágico.....	34
11. SITUACIONES ESPECIALES.....	35
11.1. Anticoagulación oral de pacientes con fibrilación auricular y enfermedad renal crónica	35
11.2. Tratamiento antitrombótico tras un síndrome coronario agudo e intervención coronaria percutánea en pacientes que requieren anticoagulación oral.....	35
12. ANEXOS.....	37
ANEXO I: Tablas y algoritmos	37
ANEXO II: Definiciones y conceptos	46
ANEXO III: Proceso de implantación	47
ANEXO IV: Proceso de monitoreo y evaluación.....	47
ANEXO V: Proceso de actualización del protocolo	47
ANEXO VI: Versión reducida del protocolo	48
13. DECLARACIÓN DE INTERESES DE LOS PARTICIPANTES	55
14. BIBLIOGRAFÍA	56

1. INTRODUCCIÓN

La fibrilación auricular (FA) es la arritmia cardiaca sostenida más frecuentemente descrita en la práctica clínica, estimándose una prevalencia en la población general del 1-2%, la cual se incrementa a lo largo de la vida suponiendo un 8,5% de la población Española con edad igual o superior a 60 años. Se asocia con un riesgo sustancial de mortalidad y morbilidad, en gran medida derivada del desarrollo de ictus y otros episodios tromboembólicos incrementando de 4-5 veces el riesgo de esta complicación.

El beneficio de los antagonistas de la vitamina K (AVK) en el manejo de pacientes con fibrilación auricular no valvular (FANV) para disminuir de manera significativa el riesgo de embolia ha llegado a convertirse en el estándar de manejo. Pese a las dificultades para mantener el INR (Razón Normalizada Internacional) en un rango estrecho (entre 2 y 3) debido a sus múltiples interacciones medicamentosas y alimenticias, aún en grupos especializados el tiempo en rango terapéutico (TRT) es apenas del 60%. La aparición de nuevos anticoagulantes orales directos (ACOD/NACO) basados en la inhibición de la trombina (dabigatrán) o el factor Xa (rivaroxabán, apixabán, edoxabán) durante el curso de los últimos años y la experiencia de uso adquirida, han permitido profundizar en el conocimiento de las ventajas y las limitaciones de estos medicamentos en relación a la estrategia de anticoagulación clásica con AVK, aportando todo ello mayor solidez a la valoración de su posicionamiento terapéutico.

Por todo ello, es necesario establecer unas recomendaciones de uso para los anticoagulantes orales directos (ACOD), basadas en la evidencia científica actual, identificando aquellos pacientes en los que las ventajas de estos nuevos tratamientos sean mayores y asegurando que el incremento del número de pacientes tratados se produce de una forma prudente y acompasada con el conocimiento científico, siguiendo una estrategia racional para su uso en el Sistema Nacional de Salud (SNS).

Población diana: Departamento de salud 3 (Hospital De La Plana).

Usuarios diana: Todos los pacientes diagnosticados de fibrilación auricular no valvular (FANV) con indicación de tratamiento anticoagulante y cuyo centro de referencia sea el Hospital De La Plana en los Servicios de Medicina Interna y Cardiología.

2. OBJETIVOS DEL PROTOCOLO

2.1. Objetivos generales

- Elaborar un protocolo clínico asistencial para los Servicios de Medicina Interna y Cardiología del Hospital De La Plana que consiga estandarizar un correcto tratamiento anticoagulante de la fibrilación auricular no valvular (FANV).
- Exponer las opciones terapéuticas existentes para establecer una profilaxis tromboembólica adecuada y así evitar en la medida de lo posible la aparición de episodios de embolia sistémica (ictus) y de hemorragias.
- Aportar una guía práctica para decidir el agente más adecuado en función de las características intrínsecas de cada paciente.

2.2. Objetivos específicos

- Determinar en qué pacientes con FANV en tratamiento con antagonistas de la vitamina K (AVK) debe recomendarse la continuidad con dichos fármacos o la sustitución por alguno de los nuevos anticoagulantes orales directos (ACOD).
- Determinar en qué pacientes con FANV e indicación de tratamiento anticoagulante que van a iniciar terapia antitrombótica debe recomendarse el inicio con AVK o con los nuevos ACOD.
- Identificar a los pacientes con FANV que sean candidatos al tratamiento con los nuevos ACOD el fármaco que se debe recomendar de forma preferente así como la pauta posológica.
- Determinar en qué pacientes con FANV en tratamiento con los nuevos ACOD debe recomendarse la sustitución del tratamiento con dichos fármacos por un AVK.

3. PROCESO DE ELABORACIÓN

3.1. Búsqueda bibliográfica

Para la elaboración de este protocolo se realizó una búsqueda bibliográfica exhaustiva que comenzó en Octubre de 2017. El criterio de inclusión común a toda búsqueda fue que el idioma del documento fuera Inglés/Español. A continuación, se detallan las principales fuentes bibliográficas utilizadas así como los criterios de inclusión o exclusión aplicados para seleccionar los estudios utilizados en la elaboración del protocolo.

3.2. Recursos de síntesis

- **UpToDate:** Se realizaron varias búsquedas simples debido a que dicha web no tiene tesoro. Se utilizaron las fórmulas “atrial fibrillation”, “direct oral anticoagulants”, “anticoagulant therapy”, “thromboembolic risk”. También se obtuvieron artículos a partir de enlaces presentes dentro de los mismos artículos seleccionados. De los resultados obtenidos, finalmente se seleccionaron siete publicaciones, puesto que las otras no eran de utilidad para el protocolo.

3.3. Guías de práctica clínica (GPC)

- **Biblioteca de Guías de Práctica Clínica del Sistema Nacional de Salud:** Se utilizó la GPC de la AETSA para la elección de tratamiento anticoagulante oral en la prevención de las complicaciones tromboembólicas asociadas a la FA no valvular. En esta guía se clasifica la evidencia y la fuerza de recomendación mediante el sistema GRADE.
- **National Guideline Clearinghouse:** Se realizó una búsqueda mediante términos MeSH buscando en los diferentes apartados las siguientes fórmulas: “non-valvular atrial fibrillation”, “antithrombotic therapy”, “stroke prevention”.
- **Infobase:** Se realizó búsqueda simple con la búsqueda “atrial fibrillation” y “stroke prevention”. Se obtuvo una GPC, la cual cuantifica la evidencia y la fuerza de recomendación mediante el sistema desarrollado por la “Canadian Task Force on Preventive Health Care”.

3.4. Biblioteca Cochrane Plus

Se hicieron búsquedas de revisiones sistemáticas sobre el tratamiento anticoagulante de la fibrilación auricular en el registro especializado del Grupo Cochrane de Accidentes Cerebrales Vasculares (Cochrane Stroke Group) y el Grupo Cochrane de Corazón (Cochrane Heart Group) encontrándose 3 revisiones sistemáticas^{10,19,20} que analizan los distintos agentes empleados en el tratamiento preventivo de la enfermedad tromboembólica en pacientes con FA no valvular.

3.5. PubMed

Se realizó una búsqueda mediante términos MeSH (((("Atrial Fibrillation"[Mesh]) AND "Anticoagulants"[Mesh]) AND "Stroke prevention"[Mesh]) AND "Warfarin"[Mesh]) AND "Dabigatran"[Mesh]) AND "Factor Xa Inhibitors" [Pharmacological Action]), restringiendo la búsqueda a ensayos clínicos aleatorizados, revisiones sistemáticas y meta-análisis publicados en los últimos 5 años. De los resultados se excluyeron los artículos que no eran útiles para nuestro protocolo (ej. ensayos clínicos no significativos: toxicidad hepática ximelagatrán). Se realizó una lectura detallada de los principales estudios experimentales (RE-LY²⁸, ROCKET-AF²⁹, ARISTOTLE³⁰ y ENGAGE AF-TIMI 48³¹) que comparaban cada uno de los NACO frente a los AVK. La información de dichos ensayos clínicos fue contrastada con los datos analizados en el resto de publicaciones encontradas. No obstante, en la bibliografía también hay dos artículos de síntesis^{22,23}, los cuales fueron analizados para comprender mejor la división de opiniones sobre el tema. También se incluyen dos estudios observacionales que analizan la adherencia terapéutica de los nuevos anticoagulantes con respecto a la warfarina¹³ así como la anticoagulación en la población muy anciana²⁵, la cual está infrarrepresentada en los ensayos clínicos. Dichos estudios se obtuvieron por búsqueda bibliográfica directa.

3.6. Metabuscadores

- **Epistemotikos:** Se realizó una búsqueda simple mediante la fórmula “anticoagulants in atrial fibrillation”.
- **Trip Database:** Se realizó una búsqueda simple mediante la fórmula “anticoagulation atrial fibrillation”.
- **SUMSearch 2:** Se realizó una búsqueda simple mediante la fórmula “non-valvular atrial fibrillation AND stroke prevention”. Utilizando los filtros “Adults” “Human only” “English only” y “Require abstracts”.

3.7. Instituciones de referencia

Se realizó una búsqueda en las principales instituciones de referencia (nacionales e internacionales) en búsqueda de protocolos sobre el tema a tratar:

- European Society of Cardiology (ESC) sobre el diagnóstico y tratamiento de la fibrilación auricular, desarrollada en colaboración con European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS).
- European Heart Rhythm Association (EHRA). Incluye la última guía práctica (abril 2018) sobre el uso de anticoagulantes orales no antagonistas de la vitamina K en pacientes con fibrilación auricular
- Sociedad Española de Cardiología (SEC), en la que se ha seguido su revista así como los directos online, donde se ha analizado la anticoagulación de la FA no valvular en España en la vida real (datos y perspectivas).
- American College of Cardiology / American Heart Association / Heart Rhythm Society (AHA / ACC / HRS), de las que se obtuvo la guía para el manejo anticoagulante de pacientes con fibrilación auricular.
- Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia / Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia sobre los anticoagulantes orales de acción directa.
- Sociedad Española de Medicina Interna. Se incluye su protocolo: nuevos retos en fibrilación auricular.

3.8. Informes de agencias reguladoras

Se ha utilizado el último informe de posicionamiento terapéutico publicado por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios sobre los criterios y recomendaciones para el uso de los anticoagulantes orales directos (ACOD) en la prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con FA no valvular.

3.9. Proceso de elaboración del protocolo

Preguntas clínicas estructuradas que llevaron a la búsqueda de evidencia:

Preguntas referentes al protocolo:

- ¿Existe evidencia para realizar un tratamiento anticoagulante preventivo en pacientes que presenten FA no valvular? ¿Qué parámetros hay que analizar para valorar la indicación de dicho tratamiento?
- ¿Existe evidencia de cuándo debemos anticoagular a un paciente con un CHA₂DS₂-VASC de 1?
- ¿Hay evidencia de un beneficio-riesgo favorable de los ACOD para prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con FANV en comparación con los AVK?
- ¿Hay evidencia sobre una clara preferencia de los ACOD sobre los AVK en todos los pacientes que padecen FA no valvular?
- ¿Con respecto a los ACOD, existe evidencia de si alguno de los fármacos es superior a los demás o si es preferible usar uno u otro en los diferentes escenarios clínicos?
- ¿En caso de pacientes con FA no valvular, con indicación de inicio tratamiento anticoagulante, existe evidencia para la elección del agente más apropiado según la situación clínica de nuestro paciente?

Preguntas referentes a la bibliografía:

- ¿Existen revisiones sistemáticas, meta-análisis o recursos de síntesis sobre el abordaje de la terapia anticoagulante para prevenir la embolización en pacientes con FA no valvular?
- ¿Están dichas publicaciones actualizadas y basadas en ensayos clínicos aleatorizados?
- ¿Son dichas publicaciones aplicables a nuestra población diana?
- ¿Existen guías de práctica clínica así como protocolos asistenciales realizados por instituciones de referencia sobre el manejo de la terapia anticoagulante para la prevención de las complicaciones tromboembólicas asociadas a la FA no valvular?
- ¿Están dichas publicaciones basadas en una bibliografía sólida con la mejor evidencia posible?

Métodos utilizados para formular las recomendaciones:

Las recomendaciones del presente protocolo fueron redactadas basándose en la lectura de la bibliografía, especialmente los recursos de síntesis (principalmente de uno de los siete sumarios de evidencia obtenidos de UpToDate⁶, debido a que recopila toda la evidencia presente respecto al tema, resumiendo en muchos casos las revisiones sistemáticas de Cochrane) y la última guía de práctica clínica de la ESC¹. Todas las

actuaciones del protocolo están basadas en alguna de las fuentes bibliográficas mencionadas anteriormente y están debidamente referenciadas. Todos los niveles de evidencia y las clases de recomendación del protocolo se han obtenido de las guías de práctica clínica de la Sociedad Europea de Cardiología y aparecen indicados al lado de cada actuación. En el texto también han quedado indicados los temas sobre los que no hay evidencia suficiente para recomendar una determinada actuación debido en gran parte de las ocasiones a que no existen suficientes estudios (o los que existen son de baja calidad) como para promover dichas recomendaciones. Para valorar la calidad de la evidencia en la bibliografía empleada, se utilizó el sistema de jerarquización GRADE para GPC así como el “programa de lectura crítica CASPe” para revisiones sistemáticas. Además, en la versión completa de estas se puede encontrar en su apartado de “métodos” los pasos que siguieron para buscar y valorar críticamente su bibliografía; siguiendo la mayoría de ellas el “Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions”, lo cual aporta cierto grado de seguridad de que hayan sido bien estructuradas. Cabe mencionar también que algunas de las fuentes contienen información repetida de las guías de la ESC, así como de la AHA/ACC y se han utilizado con la finalidad de estructurar mejor el protocolo, aunque después no aparezcan las referencias concretas a esos artículos, ya que en su lugar se emplearán las referencias a dichas guías oficiales.

Se utilizaron métodos de consenso informal:

El presente trabajo ha sido supervisado por el director del protocolo. Se realizó una sesión entre el Servicio de Medicina Interna y el Servicio de Cardiología para presentar el protocolo a dichos servicios y que éstos aportaran también su perspectiva en lo relacionado a la profilaxis tromboembólica en pacientes con FA no valvular.

Proceso de validación del protocolo:

El protocolo ha sido expuesto a los servicios de Medicina Interna y Cardiología del Hospital de la Plana, los cuales han dado su aprobación.

Existe una versión reducida del protocolo (Anexo VI) que también estará disponible en el intranet del Hospital Universitario de La Plana.

No ha existido financiamiento externo. Los autores declaran no tener conflicto de intereses en la formulación de las recomendaciones y acciones.

4. FIBRILACIÓN AURICULAR

4.1. Definición

La fibrilación auricular (FA) es la arritmia cardíaca sostenida más frecuente y se calcula que afecta a un 1-2% de la población¹. Su prevalencia se incrementa con la edad, de modo que se estima que la padece un 8,5% de la población española mayor de 60 años^{1,3}. Considerando el progresivo envejecimiento de la población en los países desarrollados y la optimización del tratamiento en fase aguda de las enfermedades cardíacas, se prevé que su prevalencia aumentará considerablemente, y se estima que el porcentaje de pacientes con FA se duplicará en las próximas décadas, siendo el 50% mayores de 80 años^{1,2}. Dicha arritmia presenta las siguientes características electrocardiográficas (ECG)²:

1. Intervalos R-R absolutamente irregulares o que no siguen un patrón repetitivo (por ello, la FA se conoce a veces como la “arritmia absoluta” o “irregularmente irregular”).
2. Ausencia de ondas P definidas en el ECG de superficie. Se puede observar una cierta actividad eléctrica auricular regular en algunas derivaciones del ECG, con más frecuencia en la derivación V1.
3. La longitud del ciclo auricular (cuando es visible), es decir, el intervalo entre dos activaciones auriculares o intervalo P-P, no es regular e inferior a 200 ms (lo que traduce una frecuencia auricular > 300 lat./min).

4.2. Tipos de fibrilación auricular

En función de su naturaleza temporal, se distinguen cinco tipos de FA^{1,2}:

1. **FA diagnosticada por primera vez.** La FA no ha sido diagnosticada antes, independientemente de la duración de la arritmia o la presencia y la gravedad de los síntomas relacionados con ella.
2. **FA paroxística.** Autolimitada, en la mayoría de los casos en 48 h. Algunos episodios de FA paroxística pueden durar hasta 7 días. Los episodios de FA que se revierten en los primeros 7 días se considerarán paroxísticos.
3. **FA persistente.** Se mantiene durante más de 7 días, incluidos los episodios que se terminan por cardioversión farmacológica o eléctrica después de 7 o más días.

4. **FA persistente de larga duración.** FA continua de duración ≥ 1 año tras adoptar la estrategia de control del ritmo cardiaco.
5. **FA permanente.** El paciente (y el médico) asume la FA. Por lo tanto, por definición no se adoptan intervenciones para el control del ritmo cardiaco de pacientes con FA permanente. En caso de aplicarse medidas para el control del ritmo, la arritmia se reclasificaría como «FA persistente de larga duración».

4.3. Etiología

El factor predisponente más frecuente es la HTA y el mecanismo más ampliamente aceptado hoy en día como elemento esencial en el mantenimiento de la arritmia es la reentrada, lo que explica que la fibrilación auricular pueda terminarse con cardioversión eléctrica¹. La fibrilación auricular puede aparecer tanto en individuos con cardiopatía estructural como en corazones estructuralmente normales. De hecho, la fibrilación auricular focal designa a un grupo de pacientes generalmente jóvenes sin cardiopatía estructural, con múltiples episodios de fibrilación auricular paroxística que, generalmente no se sostienen, y suelen ser bastante resistentes a los antiarrítmicos, que presentan focos automáticos generalmente en las venas pulmonares¹.

Por ello, en función de su naturaleza etiológica, podemos subdividir la FA en valvular o no valvular. Se habla de fibrilación auricular no valvular cuando se produce en ausencia de estenosis mitral reumática, u otra valvulopatía significativa que precise valvuloplastia o implante de una prótesis valvular cardiaca^{1,2,3}, condiciones que, sin embargo, acostumbran a tener un papel protagonista en la fibrilación auricular valvular. Esta división es de particular importancia en la elección de la terapia antitrombótica debido a que actualmente los ACOD solo están indicados para pacientes diagnosticados de FA no valvular^{1,3,8}. Actualmente se recomienda abandonar el término “FA no valvular” y hacer referencia a la lesión específica subyacente^{1,27}.

4.4. Clínica

La fibrilación auricular puede ser desde asintomática hasta producir marcada intolerancia hemodinámica con síncope o edema agudo de pulmón. Los pacientes con fibrilación auricular tienen una mortalidad de aproximadamente el doble a la de los controles, y su morbimortalidad depende de varios factores:

- Respuesta ventricular: si es excesiva puede provocar hipotensión, disnea por insuficiencia cardíaca, angina, etc. La fibrilación auricular con respuesta ventricular rápida mantenida puede producir taquimiocardiopatía (disfunción ventricular en relación a frecuencias ventriculares altas mantenidas).
- La pausa tras la FA paroxística puede provocar síncope, sobre todo en el contexto de enfermedad del nodo sinusal.
- La FA puede desencadenar episodios de tromboembolia sistémica. Esto se produce por la estasis sanguínea, sobre todo en la orejuela izquierda.

En relación con este último punto, la FA confiere a los pacientes que la padecen un riesgo de ictus y embolia sistémica superior en 5 veces al de la población general³. Se estima que 1 de cada 5 ictus isquémicos está asociado a la presencia de FA³.

Por otra parte, cabe mencionar que el ictus asociado a FA es más grave, incapacitante y con una mayor mortalidad que el asociado a otras patologías^{1,4}. Se estima que la mortalidad asociada al ictus por FA es del 25% a los 30 días del evento, y del 50% a los 12 meses de este⁴. Asimismo, las recurrencias tras un primer ictus por FA presentan mayores tasas de recurrencia que aquellos pacientes con ictus por patología carotídea⁴. Además, la FA también representa una importante carga económica para los sistemas sanitarios. Se estima que aproximadamente el 50% del coste anual se debe a la hospitalización, seguida del gasto farmacéutico, que supone entre un 15 y un 23%, y el resto es atribuible a consultas médicas, pruebas complementarias y pérdida de productividad por inactividad laboral⁵. La coexistencia de insuficiencia cardíaca congestiva (ICC), enfermedad coronaria o hipertensión arterial (HTA) se asocia a un gasto más elevado, ya que la FA favorece la aparición de complicaciones en estos pacientes¹. A los costes directos que supone la FA debemos añadir algunos indirectos como el coste de la rehabilitación y el consumo de recursos sociosanitarios asociados al ictus⁵.

Con todo ello, por su elevada frecuencia, morbimortalidad y coste sanitario, el manejo terapéutico de la FA, especialmente en cuanto a la prevención del ictus cardioembólico, es de suma importancia. Dicha prevención de las complicaciones tromboembólicas se basa en el tratamiento antitrombótico con anticoagulantes orales. 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 (véase apartado 5: prevención del riesgo de accidente cerebrovascular y riesgo hemorrágico)^{1,6,7}.

4.5. Tratamiento

El tratamiento de la FA comprende dos estrategias complementarias^{1,7}. La primera de ellas tiene como objeto recuperar y mantener el ritmo sinusal (control del ritmo) mediante cardioversión eléctrica (CVE) o farmacológica, que a menudo es seguida de tratamiento antiarrítmico de mantenimiento (FA paroxística recurrente o FA persistente). En segundo lugar, en fases más evolucionadas o situaciones donde el control del ritmo no es una opción posible o se ha desestimado (FA permanente o crónica), la terapéutica se dirige al control de la frecuencia cardiaca, minimizando así la repercusión clínica de la FA.

Diversos ensayos clínicos han demostrado que ninguna estrategia es superior a la otra en términos de supervivencia, aunque estudios poblacionales recientes indican que el mantenimiento del ritmo sinusal podría ser beneficioso en términos de supervivencia y reducción del riesgo tromboembólico con respecto a la persistencia de fibrilación auricular¹. Independientemente de la estrategia seguida, dado que la complicación más importante de la FA por su frecuencia e impacto en la mortalidad prematura y en la discapacidad es el ictus, el tratamiento antitrombótico debe acompañar a ambas estrategias, preferentemente basándose en la puntuación CHA₂DS₂-VASc^{1,6}.

4.5.1. Estrategia de control de ritmo

La eficacia de la cardioversión y, sobre todo, las posibilidades de mantener ritmo sinusal estable están en relación con la duración de la fibrilación auricular (es menos eficaz si lleva más de 6 meses de evolución) y con el tamaño de la aurícula izquierda (es poco eficaz si mide más de 5 cm de eje anteroposterior). La cardioversión de la fibrilación auricular se puede realizar mediante cardioversión eléctrica (CVE) sincronizada con alta energía (eficacia mayor del 90%) o con fármacos antiarrítmicos (eficacia en torno al 70%) para FA de reciente comienzo, siendo los más eficaces flecainida, propafenona y vernakalant (*Clase de recomendación I, nivel de evidencia A*). Siempre que el paciente presente inestabilidad hemodinámica en relación con la arritmia, se realizará cardioversión eléctrica inmediata (*Clase de recomendación I, nivel de evidencia B*). Si la tolerancia hemodinámica es aceptable, se pueden distinguir dos situaciones, recogidas en la **figura 1**, en base al tiempo de evolución (menos o más de 48 horas)¹.

Por otra parte, cabe destacar que la cardioversión conlleva un riesgo inherente de ACV (accidente cerebrovascular) en pacientes no anticoagulados, lo cual se puede reducir sustancialmente con la administración de tratamiento anticoagulante. Es importante

iniciar inmediatamente la anticoagulación de pacientes programados para cardioversión (*Clase de recomendación IIa, nivel de evidencia B*). Los pacientes que se han mantenido en FA durante más de 48 horas deben comenzar la anticoagulación al menos 3 semanas antes de la cardioversión y después continuar el tratamiento durante 4 semanas en el caso de que no presenten riesgo de ACV (*Clase de recomendación I, nivel de evidencia B*). La decisión de mantener la ACO (anticoagulantes orales) tras la cardioversión de la FA de forma crónica e indefinida va estar marcada por la presencia o no de factores de riesgo embólicos. Cuando se desea realizar una cardioversión precoz, la ecocardiografía transesofágica (ETE) puede excluir la mayoría de los trombos en la aurícula izquierda y permitir la cardioversión inmediata (*Clase de recomendación I, nivel de evidencia B*). Actualmente existe evidencia sobre la seguridad y la eficacia de los nuevos tratamientos con NACO en comparación con AVK en pacientes programados para cardioversión^{1,6}.

Independientemente del tratamiento antiarrítmico y la terapia antitrombótica en los pacientes con FA es importante controlar de forma estricta los factores de riesgo cardiovascular y comorbilidades (por ejemplo síndrome de apnea obstructiva del sueño), que se asocian con disminución de recurrencias (*Clase de recomendación IIa, nivel de evidencia B*).

4.5.2. Estrategia de control de frecuencia ventricular

En todos los casos se recomienda realizar un control adecuado de la frecuencia ventricular (salvo que esté espontáneamente controlada). Para ello se pueden emplear fármacos “frenadores” del nodo AV: β -bloqueantes, verapamilo, diltiazem o digoxina en aquellos pacientes que presenten FA y FEVI $\geq 40\%$ (*Clase de recomendación I, nivel de evidencia B*). Aquellos pacientes que presenten FA y FEVI $< 40\%$ se recomiendan los bloqueadores beta y la digoxina para el control de la frecuencia cardíaca (*Clase de recomendación I, nivel de evidencia B*). A pesar de dichas recomendaciones, recientemente se han publicado estudios sobre el posible riesgo de muerte relacionado con la concentración sérica de digoxina en pacientes diagnosticados de FA²⁶.

El objetivo es conseguir una frecuencia cardíaca < 110 lpm en reposo o incluso menor (80 lpm) si persisten los síntomas (*Clase de recomendación IIa, nivel de evidencia B*). En unos pocos casos, pacientes que no responden o no toleran el tratamiento intensivo para el control del ritmo y la frecuencia, se recurre a producir un bloqueo AV completo mediante ablación por catéter del nodo AV e implante de marcapasos definitivo (*Clase de recomendación IIa, nivel de evidencia B*).

5. PREVENCIÓN DEL RIESGO DE ACCIDENTE CEREBROVASCULAR Y RIESGO HEMORRÁGICO

El tratamiento con anticoagulantes orales (ACO) puede prevenir la mayoría de los ACV isquémicos a los pacientes con FA y prolongarles la vida^{1,6,7}. Este tratamiento es superior a la ausencia de tratamiento o el tratamiento con ácido acetilsalicílico (AAS) para pacientes con distintos perfiles de riesgo de ACV^{1,6,7}. El beneficio clínico neto es prácticamente universal, con la excepción de los pacientes con un riesgo muy bajo de ACV, por lo que se debe emplear ACO en la mayoría de los pacientes con FA (véase anexos, **figura 2**^{1,6}). A pesar de la evidencia disponible, sigue siendo frecuente la infrutilización o la interrupción prematura de los ACO. Las complicaciones hemorrágicas, tanto graves como leves, el alto riesgo «percibido» de sangrado con los ACO y los esfuerzos necesarios para monitorizar y ajustar la dosis de AVK son las razones más comunes para interrumpir o no prescribirlos^{1,6,9}. Sin embargo, el riesgo de ACV sin ACO normalmente excede el riesgo de sangrado, incluso en pacientes de edad avanzada, pacientes con disfunción cognitiva o con frecuentes caídas o fragilidad^{1,6,9}. El riesgo de sangrado con AAS es similar al del tratamiento con AVK o con NACO, mientras que estos, pero no el AAS, previenen de manera eficaz los ACV en pacientes con FA^{1,6,7}.

5.1. Evaluación del riesgo tromboembólico

El uso de la escala CHA₂DS₂-VASc (véase anexos, **tabla 3**⁶) para predecir el riesgo embólico y decidir la terapia a utilizar queda estrictamente consolidado^{1,6,7} (*Clase de recomendación I, nivel de evidencia A*). Por lo general, los pacientes sin factores clínicos de riesgo de ACV no necesitan tratamiento antitrombótico^{1,6,7}, mientras que los que tienen factores de riesgo (CHA₂DS₂-VASc \geq 1 punto los varones y \geq 2 puntos las mujeres) se pueden beneficiar de los ACO y se debe considerar el tratamiento anticoagulante, teniendo en cuenta las características individuales y las preferencias del paciente^{1,6} (véase anexos, **figura 2**^{1,6}).

Entre los criterios considerados en la escala CHA₂DS₂-VASc, la edad es el factor de riesgo asociado de manera más robusta a un mayor riesgo tromboembólico^{1,6}. Otros factores de riesgo de ACV menos establecidos son: una razón internacional normalizada (INR) lábil o un tiempo en rango terapéutico (TRT) corto en pacientes tratados con AVK, historia de sangrado o anemia, abuso de alcohol y otros marcadores de falta de adherencia al tratamiento, dilatación auricular, enfermedad renal crónica (ERC),

concentraciones elevadas de troponina de alta sensibilidad y concentraciones elevadas de la fracción aminoterminal de propéptido natriurético cerebral (NT-proBNP)¹.

Por otra parte, es importante tener en cuenta que la estratificación de riesgo no es necesaria en los casos en los que el riesgo tromboembólico es alto de base, como en el contexto de una FA asociada a estenosis mitral y prótesis valvulares, o en el contexto de una miocardiopatía hipertrófica^{1,6}. En estos casos la anticoagulación oral crónica es necesaria independientemente del valor obtenido en la escala CHA₂DS₂-VASc.

5.2. Anticoagulación para pacientes con CHA₂DS₂-VASc de 1 punto los varones y 2 puntos las mujeres

La indicación de anticoagulación en el paciente con FANV y CHA₂DS₂-VASc = 1, que son algo más del 10% del total de pacientes con FANV, es una de las decisiones más complicadas en el manejo del paciente con esta patología, ya que el balance entre el riesgo de sangrado por el anticoagulante y el beneficio de la protección frente al ictus permanece en el límite^{1,6}. En estos casos se debe individualizar la indicación, teniendo en cuenta las distintas características de nuestros pacientes^{1,6,7}.

Existe evidencia convincente de que los pacientes con CHA₂DS₂-VASc ≥ 2 puntos los varones y ≥ 3 puntos las mujeres se benefician de los ACO (*Clase de recomendación I, nivel de evidencia A*). Sin embargo, las tasas de ACV y tromboembolia varían considerablemente (entre 0,7 y 2%) en pacientes con CHA₂DS₂-VASc de 1 o 2 puntos debido a las diferencias en los factores de riesgo, las poblaciones y el estado de anticoagulación^{1,6}. Se debe considerar los ACO para varones con CHA₂DS₂-VASc de 1 punto y mujeres con 2 puntos, y buscar un equilibrio entre la reducción esperada del riesgo de ACV, el riesgo de sangrado y las preferencias del paciente^{1,6} (*Clase de recomendación IIa, nivel de evidencia B*).

Hay que señalar que no todos los factores de riesgo de la escala CHA₂DS₂-VASc tienen el mismo peso en el riesgo embólico, por lo que a la hora de decidir a qué pacientes iniciarles tratamiento anticoagulante con solo uno de ellos, es importante conocer que factores de riesgo del CHA₂DS₂-VASc tienen mayor o menor riesgo asociado de ictus^{1,6}. La edad (≥ 65 años) conlleva un riesgo de ACV relativamente alto y en continuo aumento que, además, potencia otros factores de riesgo (como la IC y el sexo)^{1,6}. De ahí que la evaluación individualizada del riesgo, además de las preferencias del paciente, debe ser la base para decidir sobre la indicación de tratamiento anticoagulante a pacientes con 1

solo factor de riesgo de la escala CHA₂DS₂-VASc, aparte del sexo femenino^{1,6}. No parece que el sexo femenino aumente el riesgo de ACV en ausencia de otros factores de riesgo^{1,6}.

La determinación de troponinas cardiacas (troponina T o I de alta sensibilidad) y péptidos natriuréticos (NT-proBNP) puede proporcionar información pronóstica adicional de algunos pacientes con FA¹ (*Clase de recomendación IIb, nivel de evidencia B*). En el futuro, las escalas de riesgo basadas en biomarcadores podrían ser útiles para la estratificación de los pacientes (p. ej., pacientes con un riesgo de ACV realmente bajo)⁶.

5.3. Evaluación del riesgo hemorrágico

El riesgo de hemorragia se debe valorar en todos los pacientes candidatos a la terapia anticoagulante oral (*Clase de recomendación IIa, nivel de evidencia B*). Se han desarrollado varias escalas de riesgo de sangrado, fundamentalmente en pacientes tratados con AVK. Entre ellas se incluye la escala HAS-BLED (hipertensión, función renal/hepática anormal [1 punto cada una], ictus, historia o predisposición al sangrado, INR lábil, ancianos [> 65 años], consumo concomitante de drogas/alcohol [1 punto cada uno]); la escala ORBIT (Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation); y, más recientemente, la escala ABC (edad, biomarcadores e historia clínica, de sus siglas en inglés), que emplea algunos biomarcadores (véase anexos, **tabla 4**¹). Los factores de riesgo de ACV y sangrado se superponen (compare las tablas 3 y 4). Por ejemplo, la edad avanzada es uno de los predictores de riesgo más importantes tanto de ACV isquémico como de sangrado en pacientes con FA⁶. En general, una puntuación de riesgo de sangrado alta no debería ser una contraindicación a los ACO. En su lugar, se debe identificar los factores de riesgo y corregir los factores que sean tratables. La tabla 4 proporciona información sobre los factores de riesgo de sangrado modificables.

La escala HAS-BLED es la más utilizada en la práctica clínica pero tiene diversas limitaciones. Por una parte, es difícil diferenciar el riesgo embólico del hemorrágico, ya que varios de los factores de riesgo hemorrágico lo son también de riesgo embólico. Por otra parte, de la evaluación del riesgo hemorrágico por la escala HAS-BLED no se derivan recomendaciones terapéuticas más allá de realizar un seguimiento más estrecho en pacientes con alto riesgo hemorrágico. Por todo ello, se incluyen otras escalas de riesgo y se recomienda la determinación de biomarcadores para mejorar la estimación del riesgo de ACV y sangrado¹ (*Clase de recomendación IIa, nivel de evidencia B*).

6. ANTAGONISTAS DE LA VITAMINA K (AVK)

Los antagonistas de la vitamina K (AVK) [acenocumarol (Sintrom®) y warfarina (Aldocumar®)] han sido durante décadas la única opción disponible para la terapia anticoagulante oral (TAO) en la prevención de las complicaciones tromboembólicas de la FA⁶. El tratamiento con AVK reduce en 2 tercios el riesgo de ACV y en 1 cuarto la mortalidad comparado con un grupo de control (AAS o sin tratamiento)^{1,6}.

A pesar de la extensa evidencia respecto a la eficacia de los AVK, su uso está limitado por un estrecho intervalo terapéutico y ajuste de dosis que requiere la monitorización del tiempo de protrombina (TP), habitualmente expresado como cociente internacional normalizado (INR) que debe estar entre 2,0 y 3,0^{6,9}. Además, el ajuste se ve dificultado porque estos fármacos muestran múltiples interacciones con medicamentos y alimentos⁹. Asimismo, situaciones como infecciones intercurrentes y otras situaciones clínicas también pueden modificar los controles del INR^{5,6}. De hecho, los datos muestran que sólo alrededor del 65% de los pacientes anticoagulados por FA tienen un INR en rango^{4,6,9}. Todos estos factores han llevado tradicionalmente a la infrautilización de los AVK en la FA³. Las ventajas de los AVK comparados con los ACOD se muestran en la **tabla 5** (véase anexos).

Los parámetros clínicos pueden ayudar a identificar a los pacientes que pueden alcanzar un buen TRT mediante el tratamiento con AVK. Estos parámetros están incluidos en la escala SAME-TT₂R₂, cuya finalidad es predecir la calidad de la anticoagulación de los pacientes con fibrilación auricular no valvular en tratamiento con AVK^{6,9}. Dicha escala atiende a numerosas variables clínicas: sexo femenino, edad <60 años, antecedentes médicos (más de 2 comorbilidades: hipertensión arterial, diabetes mellitus, enfermedad coronaria, vasculopatía periférica, insuficiencia cardíaca, ictus previo, enfermedad pulmonar crónica, insuficiencia renal o hepática), tratamiento (fármacos que puedan interferir con la anticoagulación), tabaquismo activo y raza⁹. Los pacientes que presentan una puntuación con SAME-TT₂R₂>2 tienen mayor probabilidad de tener un control pobre de la anticoagulación, estimado por medio del TRT (< 65%); en cambio, aquellos con una puntuación SAME-TT₂R₂ de 0-1 tienen una mayor probabilidad de presentar un adecuado control de la anticoagulación^{1,6,9}.

Actualmente, los AVK son el único tratamiento probadamente seguro en pacientes con FA y valvulopatía mitral reumática (estenosis mitral moderada/grave) o prótesis valvular mecánica^{6,9} (*Clase de recomendación I, nivel de evidencia B*).

7. ANTICOAGULANTES ORALES DIRECTOS (ACOD)

Los NACO, como el inhibidor directo de la trombina (dabigatrán) y los inhibidores del factor Xa (apixabán, edoxabán y rivaroxabán), son una alternativa adecuada a los AVK para la prevención de ACV en la FA. Actualmente, cuando se inicia la anticoagulación oral de un paciente con FA candidato a tratamiento con NACO (estenosis mitral moderada/grave o prótesis mecánica son contraindicaciones bien establecidas), este tratamiento es preferible a un AVK^{1,6} (*Clase de recomendación I, nivel de evidencia A*). Las características farmacocinéticas de cada uno de estos fármacos quedan recogidas en la **tabla 6**^{6,14}. La posología habitual, ajuste de dosis, contraindicaciones así como interacciones están presentes en la **tabla 7**^{3,14}(véase anexos).

Todos los NACO superan en gran medida las desventajas que clásicamente se han asociado a los antagonistas de la vitamina K. Estos nuevos fármacos se caracterizan por tener una respuesta anticoagulante predecible (inicio y fin de la acción rápidos), sin interferencias con los alimentos, y muy escasas interacciones con otros fármacos, permitiendo una anticoagulación constante y previsible, sin necesidad de monitorización periódica de la respuesta anticoagulante ni de ajustes de dosis repetitivos^{1,6}. Se han desarrollado estudios de fase III con dosis de NACO cuidadosamente seleccionadas y normas claras para la reducción de la dosis que se deben seguir en la práctica clínica^{1,6} (tabla 7).

7.1. Dabigatrán

En el estudio RE-LY²⁸, el dabigatrán (150 mg 2 veces al día) redujo la tasa de ACV y embolia sistémica en un 35%, comparado con warfarina, sin una diferencia significativa en las complicaciones de sangrado mayor. El dabigatrán en dosis de 110 mg 2 veces al día no fue inferior a la warfarina para la prevención de ACV y embolia sistémica, con un 20% de menos complicaciones de sangrado mayor. Ambas dosis de dabigatrán redujeron significativamente el ACV hemorrágico y la hemorragia intracraneal. El dabigatrán (150 mg 2 veces al día) redujo significativamente la tasa de ACV en un 24% y de mortalidad vascular en un 12%, mientras que el sangrado gastrointestinal aumentó significativamente en un 50%. Se observó un incremento numérico no significativo en la tasa de infarto de miocardio con ambas dosis de dabigatrán, que no se ha repetido en los análisis de grandes estudios posautorización. Estos datos observacionales también muestran el beneficio del dabigatrán frente a los AVK observado en el estudio RE-LY, fundamentalmente en pacientes tratados con la dosis más alta de dabigatrán⁶.

7.2. Rivaroxabán

En el estudio ROCKET-AF²⁹, se aleatorizó a los pacientes a tratamiento con rivaroxabán 20 mg/día o AVK, con ajuste de dosis a 15 mg/ día para los pacientes con un AclCr estimado de 30-49 ml/min calculado mediante la fórmula de Cockcroft-Gault. El rivaroxabán fue no inferior a la warfarina para la prevención de ACV y embolia sistémica en el análisis «por intención de tratar», mientras que en el análisis «por protocolo» alcanzó superioridad estadística, con una reducción del 21% de la tasa de ACV o embolia sistémica frente a warfarina. Se observó un aumento de las complicaciones de sangrado gastrointestinal, pero también una reducción del ACV hemorrágico y la hemorragia intracraneal comparado con warfarina. Se han comunicado similares tasas de complicaciones en los análisis posautorización que forman parte del proceso de control de riesgos tras la aprobación de un fármaco⁶.

7.3. Apixabán

En el estudio ARISTOTLE³⁰, el apixabán (5 mg 2 veces al día) redujo la tasa de ACV o embolia sistémica en un 21%, comparado con warfarina, combinado con una reducción del 31% en sangrados mayores y del 11% en la mortalidad por todas las causas (porcentajes estadísticamente significativos). Las tasas de ACV hemorrágico y hemorragia intracraneal (pero no de ACV isquémico) fueron más bajas con apixabán. Las tasas de sangrado gastrointestinal fueron similares entre los 2 grupos de tratamiento. El apixabán es el único NACO que se ha comparado con el AAS en pacientes con FA; el apixabán redujo significativamente las tasas de ACV o embolia sistémica en un 55%, comparado con el AAS, sin diferencia o solo con una pequeña diferencia en las tasas de sangrado mayor o hemorragia intracraneal⁶.

7.4. Edoxabán

En el estudio ENGAGE AF-TIMI 48³¹, el edoxabán, en dosis de 60 o 30 mg 1 vez al día (con reducción de la dosis en algunos pacientes) se comparó con warfarina en dosis ajustadas. El edoxabán (60 mg/24 h) fue no inferior a la warfarina. En un análisis «por protocolo», la dosis de edoxabán de 60 mg/24 h redujo significativamente la tasa de ACV o embolia sistémica en un 21% y las complicaciones de sangrado mayor en un 20%, comparado con warfarina, mientras que la dosis de edoxabán de 30 mg/24 h fue no inferior a warfarina para la prevención de ACV y embolia sistémica, pero redujo

significativamente la tasa de complicaciones de sangrado mayor en un 53%. La tasa de muerte CV se redujo en los pacientes aleatorizados al tratamiento con edoxabán (60 o 30 mg al día), comparado con la warfarina.

8. POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO DE LOS ANTICOAGULANTES ORALES CON INDICACIÓN EN FIBRILACIÓN AURICULAR NO VALVULAR

Las evidencias procedentes de los ensayos clínicos anteriormente analizados poseen una gran utilidad y han permitido la autorización de los NACO por las agencias reguladoras. Tienen unos criterios de inclusión y exclusión estrictos, así como un seguimiento estrecho, lo que disminuye el riesgo de que aparezcan posibles factores de confusión. De esta forma permiten valorar la eficacia y la seguridad de estos fármacos en condiciones “ideales”. Así, en un reciente meta-análisis¹¹ de los estudios RE-LY, ROCKET-AF, ARISTOTLE y ENGAGE AF-TIMI 48, se objetiva que, en comparación con warfarina, los NACO reducen significativamente el riesgo de ictus o embolia sistémica en un 19% (RR = 0,81; IC95%, 0,73-0,91; $p < 0,0001$), la mortalidad total en un 10% (RR = 0,90; IC 95%, 0,85-0,95; $p = 0,0003$) y el riesgo de hemorragia intracraneal en un 52% (RR = 0,48; IC 95%, 0,39-0,59; $p < 0,0001$), mientras que las complicaciones de sangrado gastrointestinal fueron más frecuentes (RR = 1,25; IC 95%, 1,01-1,55; $p = 0,04$). La reducción de los ACV fue constante en todos los subgrupos analizados, mientras que se observó una mayor reducción relativa de las complicaciones de sangrado en pacientes tratados con NACO, beneficio especialmente importante en los sujetos con peor control del INR.

Sin embargo, el paciente de “vida real” no siempre se encuentra representado en los ensayos clínicos. En este contexto, la información procedente de los estudios de práctica clínica es muy importante, ya que permite conocer si la información obtenida en los ensayos clínicos es aplicable a diferentes grupos de pacientes de “vida real”. Así, en un reciente metanálisis¹² sobre diferentes estudios de “vida real” a nivel mundial ha ayudado a clarificar aún más el papel de los NACO en el tratamiento del paciente con FA. Los datos de vida real sobre dabigatrán, rivaroxabán y apixaban confirman los hallazgos de los estudios pivotaes, fortalecen su validez y no generan dudas con respecto a la seguridad de estos fármacos, resultando “mejor retratado” el apixabán. A pesar de ello, actualmente no existen pruebas definitivas para determinar qué ACOD es más efectivo y más seguro para el tratamiento anticoagulante a largo plazo en pacientes con FA no valvular debido a que aún no se han realizado estudios directos entre los diferentes fármacos^{6,27}. La elección del NACO dependerá de las características del paciente, la

disponibilidad y la experiencia clínica con los diferentes agentes^{6,14,27}. En la **figura 9**^{14,23} (véase anexos) queda esquematizada la elección del anticoagulante basada en los distintos subgrupos de pacientes y hallazgos obtenidos en los metaanálisis y diversos estudios anteriormente analizados.

En el apartado de anexos, queda resumido el algoritmo de anticoagulación de la fibrilación auricular (**figura 2**^{1,6}) y la pauta de actuación para cuando esté indicado el cambio de anticoagulante o la interrupción temporal de los NACO a nivel perioperatorio (**tabla 8**^{6,14,27}).

9. ESTRATEGIAS PARA MINIMIZAR EL RIESGO DE SANGRADO ASOCIADO AL TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE

Es fundamental minimizar los factores de riesgo de sangrado tratables (tabla 4) para reducir la tasa de sangrado asociado a la anticoagulación.

9.1. Hipertensión no controlada

La hipertensión no controlada aumenta el riesgo hemorrágico de los pacientes tratados con ACO. Por ello es particularmente importante mantener un buen control de la presión arterial sistólica de los pacientes con FA en tratamiento anticoagulante (*Clase de recomendación IIa, nivel de evidencia B*).

9.2. Antecedente de sangrado

La historia de episodios de sangrado y la presencia de anemia son elementos importantes en la evaluación de los pacientes que reciben ACO. La mayoría de los episodios de sangrado son gastrointestinales. En comparación con la warfarina, el riesgo de sangrado gastrointestinal aumentó con dabigatrán (150 mg/12 h), rivaroxabán (20 mg/24 h) y edoxabán (60 mg/24 h). El riesgo de sangrado gastrointestinal fue comparable al de la warfarina con dabigatrán en dosis de 110 mg/12 h y apixabán en dosis de 5 mg/12 h¹¹. Los pacientes cuya causa del sangrado se ha identificado y corregido pueden reiniciar los ACO. Esto parece ser aplicable también a los pacientes que han tenido una hemorragia intracraneal, una vez que se han corregido los factores de riesgo de sangrado modificables (véase anexos, **tabla 4**¹).

9.3. INR lábil y dosis adecuadas de anticoagulantes orales no antagonistas de la vitamina K

El TRT durante el tratamiento con AVK es un importante predictor de hemorragias mayores^{1,6}. Por lo tanto, se recomienda alcanzar una INR entre 2,0 y 3,0 en los pacientes tratados con AVK y mantener un TRT alto (*Clase de recomendación I, nivel de evidencia A*); en caso de que no se pueda mantener un TRT alto, se considerará cambiar el AVK por un NACO (*Clase de recomendación IIb, nivel de evidencia A*). El tratamiento con NACO debe seguir el criterio de «reducción de la dosis» que se ha evaluado en los estudios clínicos, teniendo en cuenta la función renal, la edad y el peso⁶. La información del paciente y su capacidad de autocuidado, que deberían encuadrarse preferiblemente en un programa de atención integral de la FA, son aspectos fundamentales para alcanzar este objetivo¹.

9.4. Consumo excesivo de alcohol

El consumo excesivo de alcohol es un factor de riesgo de sangrado en pacientes anticoagulados y se asocia a mala adherencia, enfermedad hepática, sangrado varicoso y riesgo de traumatismo mayor. Se debe corregir el consumo excesivo y el ocasional consumo masivo de alcohol en los pacientes candidatos a tratamiento con ACO (*Clase de recomendación IIa, nivel de evidencia C*).

9.5. Caídas y demencia

Las caídas y la demencia se asocian con un aumento de la mortalidad de pacientes con FA, sin que haya evidencia de que estas condiciones aumenten significativamente el riesgo de hemorragia intracraneal. Por ello, la anticoagulación solo se debe evitar en pacientes con caídas graves no controladas (como los pacientes epilépticos o con atrofia multisistémica avanzada con caídas hacia atrás) o pacientes con demencia seleccionados cuyos cuidadores no pueda asegurar la adherencia al tratamiento^{1,9}. La aparición de los ACOD, con similar beneficio que los AVK pero con mayor seguridad, incluso en población muy anciana²⁵, nos abre una nueva posibilidad de estrategia terapéutica en la práctica clínica. Así, en pacientes de alto riesgo trombótico y moderado riesgo hemorrágico, sobre todo si se presuponen dificultades personales o sociales para monitorizar el INR, hay que tener muy en cuenta este tipo de fármacos.

9.6. Pruebas genéticas

Además de las interacciones con alimentos y fármacos (tabla 7), las variaciones genéticas múltiples afectan al metabolismo de los AVK. La información de las pruebas genéticas tiene un efecto menor en el TRT o en el riesgo de sangrado asociado al tratamiento con AVK y actualmente no se recomienda su uso en la práctica clínica (*Clase de recomendación III, nivel de evidencia B*).

9.7. Terapia puente en los periodos de interrupción transitoria de la anticoagulación oral

La mayoría de las intervenciones cardiovasculares (como las intervenciones coronarias percutáneas o el implante de marcapasos), extracciones dentarias o biopsias se pueden realizar con seguridad sin interrumpir la anticoagulación^{1,14,27}. Cuando es necesario interrumpir la ACO, la terapia puente no parece beneficiosa, excepto en pacientes con válvulas cardíacas mecánicas⁶. Se debe minimizar la interrupción de la anticoagulación oral para prevenir los ACV (*Clase de recomendación IIa, nivel de evidencia B*).

10. TRATAMIENTO DE LAS COMPLICACIONES HEMORRÁGICAS DE LOS PACIENTES CON FIBRILACIÓN AURICULAR ANTICOAGULADOS

10.1. Tratamiento de sangrados leves, moderados y graves

La evaluación general de un paciente con FA anticoagulado que sufre un evento hemorrágico debe incluir la evaluación de la zona de sangrado, la presentación y la gravedad de este, el momento de la última toma de ACO y otros fármacos antitrombóticos, además de otros factores que puedan influir en el riesgo de sangrado, como la ERC, el abuso de alcohol y la medicación concomitante. Las pruebas de laboratorio deben incluir la determinación de hemoglobina, hematocrito, recuento plaquetario, función renal y, para los pacientes tratados con AVK, el tiempo de protrombina, el tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa) y la INR⁶. Las pruebas de coagulación no proporcionan demasiada información en pacientes tratados con NACO, excepto el TTPa de los pacientes que reciben dabigatrán¹⁸. Existen pruebas de coagulación más específicas, como el tiempo de trombina diluida para el dabigatrán y el test calibrado cuantitativo del antifactor Xa para los inhibidores del factor Xa. Sin embargo, estas pruebas no siempre están disponibles y frecuentemente son innecesarias para el tratamiento de los sangrados¹⁸.

Se propone un esquema simple para el tratamiento de los eventos hemorrágicos de los pacientes tratados con ACO (véase anexos, **figura 10**^{1,18}). Los sangrados menores deben tratarse con medidas de apoyo, como la compresión mecánica o la cirugía menor para lograr la hemostasia. En pacientes tratados con AVK, se puede posponer la siguiente dosis del fármaco¹. Los NACO tienen una vida media plasmática corta, de aproximadamente 12 h, por lo que se puede esperar una mejoría de la hemostasia de 12 a 24 h después de la interrupción de la dosis. El tratamiento de los eventos hemorrágicos moderados podría requerir una transfusión sanguínea y reemplazo de fluidos. Se debe tomar medidas diagnósticas y terapéuticas con prontitud (p. ej., gastroscopia) para identificar y tratar la causa del sangrado. Si la toma de un NACO es reciente (< 2-4 h), la administración de carbón activado o el lavado gástrico reducirán la exposición al fármaco^{3,18}. La diálisis aclara el dabigatrán, pero es menos efectiva para otros NACO^{3,18}.

En caso de complicaciones de sangrado graves o potencialmente mortales, está indicada la reversión inmediata del efecto antitrombótico¹⁸. Para los AVK, la administración de plasma fresco congelado restaura la coagulación más rápidamente que la vitamina K y los concentrados de complejo de protrombina son todavía más rápidos¹. La administración de concentrados de complejo de protrombina de 4 factores (FFP) o el factor VIIa recombinante también se puede considerar en caso de sangrado grave en pacientes tratados con NACO, si no se dispone de antídotos específicos^{1,3,18}. Actualmente están en desarrollo varios antídotos para los NACO. El idarucizumab es un fragmento de anticuerpo monoclonal humanizado que se une al dabigatrán y revierte su efecto rápidamente en dependencia de la dosis, sin corrección excesiva o generación de trombina, y está disponible para uso clínico^{1,3,18}. El andexanet alfa, un factor Xa humano recombinante modificado que carece de actividad enzimática, revierte la actividad anticoaguladora de los antagonistas del factor Xa en sujetos sanos a los pocos minutos de su administración y mientras dure la infusión, con un aumento transitorio de los marcadores de la actividad coaguladora cuya relevancia clínica es incierta^{1,18}. Otro compuesto que se está desarrollando es el ciraparantag (PER977), un antídoto diseñado para revertir tanto la inhibición directa de la trombina y del factor Xa como la inhibición indirecta de la enoxaparina^{1,18}.

10.2. Anticoagulación oral para pacientes con riesgo de hemorragia o evento hemorrágico

Si bien se debe interrumpir el tratamiento anticoagulante para controlar un sangrado activo, las contraindicaciones absolutas para los ACO a largo plazo tras un evento

hemorrágico son raras. Cuando los sangrados muy leves son la razón para suspender el ACO, parece razonable considerar el cambio de un anticoagulante a otro. Muchas de las causas o factores desencadenantes de episodios de sangrado mayor se pueden tratar o eliminar, incluida la hipertensión no controlada, las úlceras gastrointestinales y los aneurismas intracraneales. La reanudación de la anticoagulación tras un evento hemorrágico normalmente está justificada clínicamente. Un equipo multidisciplinario debe valorar las decisiones difíciles, como la interrupción y reanudación del ACO, ponderando el riesgo estimado de recurrencia del ACV y sangrado y considerando el riesgo de sangrado con los distintos tratamientos para la prevención del ACV. Para algunos pacientes seleccionados, la oclusión o exclusión de la OI puede ser una alternativa (*Clase de recomendación IIb, nivel de evidencia B*).

11. SITUACIONES ESPECIALES

11.1. Anticoagulación oral de pacientes con fibrilación auricular y enfermedad renal crónica

La ERC se asocia con los ACV y las complicaciones hemorrágicas. La anticoagulación con AVK se puede emplear con seguridad en pacientes con FA y ERC moderada o moderada-grave (tasa de filtrado glomerular [TFG] ≥ 15 ml/min)¹⁵. En un metanálisis²⁴ de los estudios más importantes sobre el tratamiento con NACO, los pacientes con ERC leve o moderada (tasa de filtrado glomerular [TFG] ≥ 30 ml/min) sufrieron menos ACV, embolia sistémica o complicaciones de sangrado mayor que con AVK. La función renal de los pacientes con FA tratados con ACO se debe monitorizar regularmente para ajustar la dosis en los pacientes que reciben NACO (tabla 7) y mejorar la estimación del riesgo²⁷.

11.2. Tratamiento antitrombótico tras un síndrome coronario agudo e intervención coronaria percutánea en pacientes que requieren anticoagulación oral

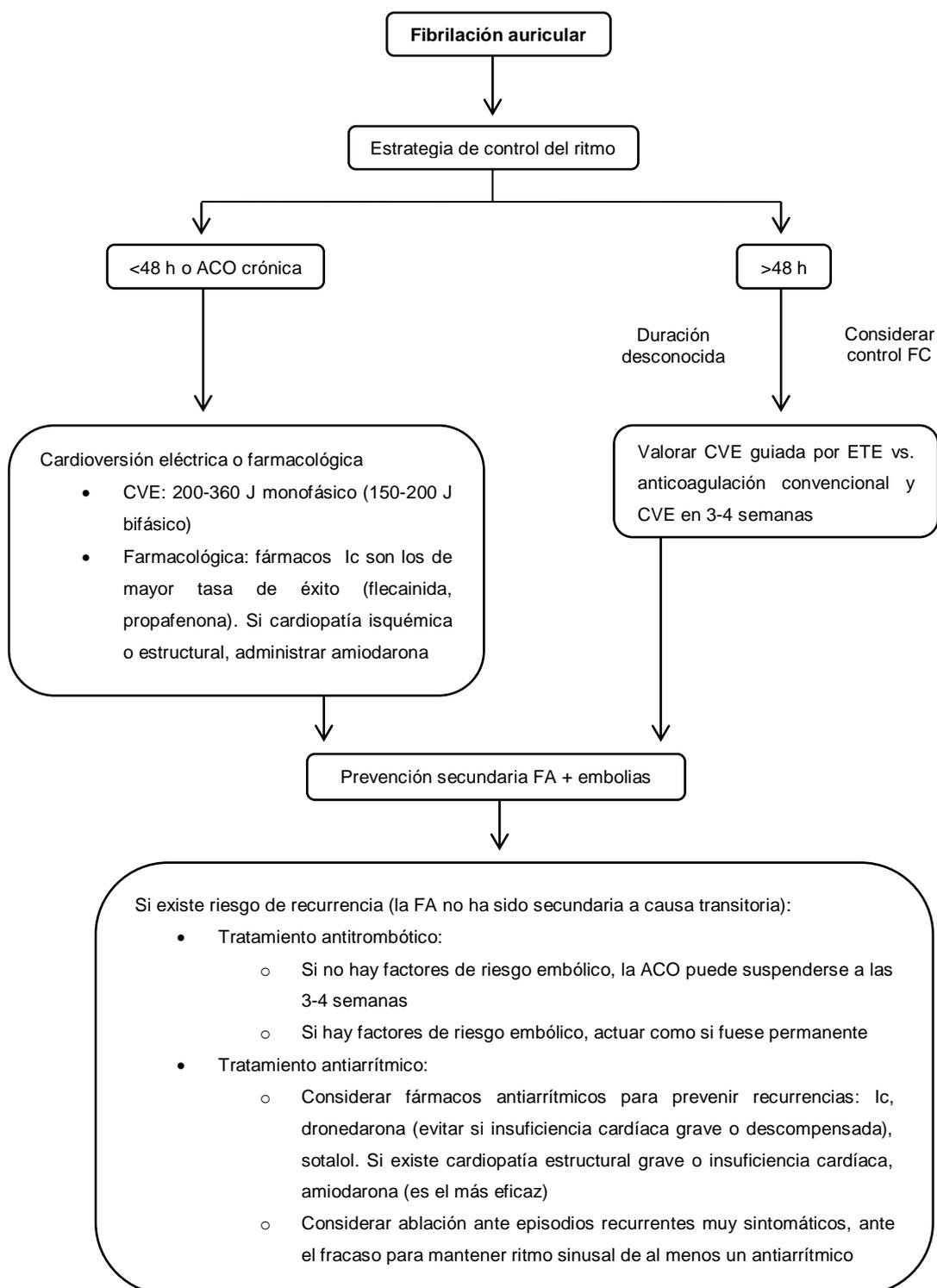
Aproximadamente el 15% de los pacientes con FA tienen antecedentes de infarto de miocardio. Un 5-15% de los pacientes con FA requieren el implante de un stent en algún momento de su vida. Esta situación precisa que se valore cuidadosamente el tratamiento antitrombótico, buscando un equilibrio entre los riesgos de sangrado, ACV y síndrome coronario agudo (SCA)¹. La combinación de la anticoagulación oral con el tratamiento antiagregante, especialmente el tratamiento triple, aumenta el riesgo absoluto de hemorragia mayor. Se recomiendan ACO en monoterapia, y no combinados con

tratamiento antiagregante, para los pacientes con FA y EAC estable, pero sin SCA o una intervención coronaria en los últimos 12 meses (*Clase de recomendación I, nivel de evidencia B*). Para los pacientes tratados por un SCA o que se someten a implante de stents, está justificado el tratamiento triple a corto plazo (1-6 meses) con un ACO, clopidogrel y AAS (*Clase de recomendación IIa, nivel de evidencia B*), seguido de un periodo de tratamiento doble (ACO y un antiagregante) hasta los 12 meses (*Clase de recomendación IIa, nivel de evidencia C*) (figura 2). Cuando se emplea un NACO, la recomendación consensuada es que se considere la dosis efectiva más baja para la prevención del ACV en pacientes con FA¹. No se recomienda la combinación de AAS, clopidogrel y rivaroxabán en dosis bajas (2,5 mg/12 h) para la prevención del ACV en los pacientes con FA¹. Se debe evitar el uso de prasugrel o ticagrelor como parte del tratamiento triple, excepto cuando haya una necesidad clara para ello (p. ej., trombosis del stent en pacientes tratados con AAS y clopidogrel), debido a la falta de evidencia y al mayor riesgo de sangrado mayor que con clopidogrel¹.

12. ANEXOS

ANEXO 1. TABLAS Y ALGORITMOS

Figura 1. Estrategia de control del ritmo en la FA según el tiempo de evolución¹



ACO: anticoagulantes orales; FA: fibrilación auricular; CVE: cardioversión eléctrica; ETE: ecocardiografía transesofágica

ACO: anticoagulantes orales; AVK: antagonistas de la vitamina K; FA: fibrilación auricular; NACO: nuevos anticoagulantes orales no dependientes de la vitamina K; TRT: tiempo en rango terapéutico; DTPA: doble terapia antiplaquetaria.

^aCHA₂DS₂-VASc: insuficiencia cardiaca congestiva o disfunción ventricular izquierda, hipertensión, edad ≥ 75 años (doble), diabetes, ictus (doble)-enfermedad vascular, edad 65-74 años y sexo (mujer).

^bIncluye a mujeres sin otros factores de riesgo de ACV.

^cRazón para evitar NACO:

- ACr <30 ml/min.
- Interacciones farmacológicas significativas, tales como rifampicina o fármacos antiepilépticos inductores de enzimas (carbamazepina, fenitoína, algunas terapias para el VIH).
- Paciente con factores de riesgo para la acumulación de NACOs, tales como ACr ≤ 80 ml/min con bajo peso corporal.
- Paciente con obesidad mórbida, peso corporal < 60 kg o edad > 80 años en los que el uso de NACO no se ha estudiado adecuadamente.
- NACO no disponible, no cubierto por el seguro del paciente u otras preocupaciones de costes.
- Problema por la falta de un agente específico de reversión en la mayoría de ellos (idarucizumab está disponible para dabigatrán).
- Paciente embarazada o en periodo de lactancia.

^dIla B para mujeres con un solo factor de riesgo de ACV adicional.

^eTratamiento triple a corto plazo (1-6 meses) con un ACO, clopidogrel y AAS; seguido de un periodo de tratamiento doble (ACO y un antiagregante) hasta los 12 meses.

^fTRT <65% con el método de Rosendaal: calcula el porcentaje de tiempo que el paciente se encuentra dentro del rango 2-3 asumiendo una progresión lineal entre los valores de INR consecutivos y calculando el INR específico para cada día.

Tabla 3. Evaluación del riesgo tromboembólico⁶

CHA ₂ DS ₂ -VASc	Descripción	Puntos
C ("Congestive heart failure")	<i>Insuficiencia cardiaca congestiva</i> Signos/síntomas de IC o evidencia objetiva de FEVI reducida	+1
H ("Hypertension")	<i>Hipertensión</i> Presión arterial en reposo >140/190 mmHg en al menos 2 ocasiones o tratamiento antihipertensivo en curso	+1
A ("Age 75 years or older")	<i>Edad ≥ 75 años</i>	+2
D ("Diabetes mellitus")	<i>Diabetes mellitus</i> Glucosa en ayunas > 125 mg/dl o tratamiento hipoglucemiante oral y/o insulina	+1
S ("Stroke")	<i>ACV, AIT o tromboembolia previos</i>	+2
V ("Vascular disease")	<i>Enfermedad vascular</i> Infarto de miocardio, enfermedad arterial periférica o placa aórtica previos	+1
A ("Age 65-74")	<i>Edad entre 65 y 74 años</i>	+1
S ("Sex category: female")	<i>Categoría de sexo (femenino)</i>	+1
Puntuación máx.		9

ACV: accidente cerebrovascular; AIT: accidente isquémico transitorio; CHA₂DS₂-VASc: insuficiencia cardiaca congestiva o disfunción ventricular izquierda, hipertensión, edad ≥ 75 años (doble), diabetes, ictus (doble)-enfermedad vascular, edad 65-74 años y sexo (mujer); FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IC: insuficiencia cardiaca.

Tabla 4. Factores de riesgo de sangrado modificables y no modificables de los pacientes anticoagulados según las escalas de riesgo hemorrágico¹

<i>Hipertensión (especialmente cuando la presión arterial sistólica es > 160 mmHg)^{a,c}</i>
<i>INR lábil o tiempo en rango terapéutico < 60% en pacientes tratados con antagonistas de la vitamina K^a</i>
<i>Medicación que predispone al sangrado, como fármacos antiagregantes y antiinflamatorios no esteroideos^{a,d}</i>
<i>Consumo excesivo de alcohol (≥ 8 bebidas por semana)^{a,b}</i>
<i>Anemia^{b,d}</i>
<i>Función renal afectada^{a,d}</i>
<i>Función hepática afectada^{a,b}</i>
<i>Recuento o función plaquetaria reducida^b</i>
<i>Edad^e (> 65 años^a, ≥ 75 años)^{b,d}</i>
<i>Antecedente de sangrado mayor^{a,d}</i>
<i>ACV previo^{a,b}</i>
<i>Enfermedad renal dependiente de diálisis o trasplante renal^{a,c}</i>
<i>Enfermedad hepática cirrótica^a</i>
<i>Malignidad^b</i>
<i>Factores genéticos^b</i>
<i>Factores de riesgo hemorrágico según biomarcadores</i>
<i>Troponina de alta sensibilidad^e</i>
<i>Factor 15 de diferenciación de crecimiento^e</i>
<i>Creatinina sérica/AclCr estimado^e</i>

AclCr: aclaramiento de creatinina; AVK: antagonistas de la vitamina K; ERC: enfermedad renal crónica; INR: razón internacional normalizada; TRT: tiempo en rango terapéutico.

^aDerivado de la escala HAS-BLED.

^bDerivado de la escala HEMORR₂HAGES.

^cDerivado de la escala ATRIA.

^dDerivado de la escala ORBIT.

^eDerivado de la escala de riesgo hemorrágico ABC.

Tabla 5. Ventajas comparativas de los AVK y los ACOD⁶

VENTAJAS AVK	VENTAJAS ACOD
Años de experiencia	No necesitan monitorización
Conocimiento de sus efectos a largo plazo	No requieren ajuste de dosis frecuente
Mayor facilidad en el manejo del sangrado grave como complicación (vitamina K)	Efecto anticoagulante estable y con respuesta predecible
INR permite evaluar grado de anticoagulación / cumplimiento	Mínimas interacciones farmacológicas y con alimentos
Vida media larga (posibles olvidos hacen que el paciente esté menos tiempo sin efecto anticoagulante)	Inicio y final de acción rápidos
Mayor conocimiento en situaciones muy concretas (obesidad, insuficiencia renal o hepática, ancianos, etc.)	Menor riesgo de hemorragias intracraneales ^{1,6,10}
Bajo precio	Mayor adherencia terapéutica ¹³

Tabla 6. Características farmacocinéticas de los AVK vs NACOs en la prevención de ictus y embolia sistémica en pacientes con FA no valvular¹⁴

	AVK	Dabigatrán (Pradaxa®)	Rivaroxabán (Xarelto®)	Apixabán (Eliquis®)	Edoxabán (Lixiana®)
Mecanismo de acción	Antagonista vitamina K	Inhibidor directo de la trombina (factor IIa)	Inhibidor del factor Xa	Inhibidor del factor Xa	Inhibidor del factor Xa
Profármaco	No	Sí	No	No	No
Biodisponibilidad	60%	6,5%	80%	50-60%	62%
T_{MÁX}*	1-3 horas	0,5-2 horas	2-4 horas	3-4 horas	1-2 horas
Vida media	8-11 horas	12-17 horas	5-9 horas	8-15 horas	10-14 horas
% Excreción renal**	0,12-0,18%	80%	33%	25%	35-40%
% Unión a proteínas plasmáticas	98,7%	35%	95%	87%	55%
Antídoto	Vitamina K	Idarucizumab	No	No	No

*A pesar de que no hay diferencias significativas en el T_{máx} entre los distintos anticoagulantes, cuando se comienza o se reanuda un tratamiento con un AVK (a diferencia de los NACO) se produce un retraso en su respuesta terapéutica. Esto se debe a su mecanismo de acción, basado en impedir la carboxilación de los factores de coagulación, por lo que hay que esperar a que los factores activos ya carboxilados se eliminen del organismo.

**Parte de la eliminación de los anticoagulantes es por vía renal (80% dabigatrán). Se debe vigilar el aclaramiento de creatinina al comienzo del tratamiento con NACOs en todos los pacientes y posteriormente cuando esté clínicamente indicado^{14,15}.

Tabla 7. Otras características de los AVK vs NACOs en la prevención de ictus y embolia sistémica en pacientes con FA no valvular^{3,14}

	AVK	Dabigatrán (Pradaxa®)	Rivaroxabán (Xarelto®)	Apixabán (Eliquis®)	Edoxabán (Lixiana®)
Posología habitual	Según pauta hematología	150 mg BID	20 mg OD con la comida	5 mg BID	60 mg OD
Ajuste de dosis	Según INR	110 mg BID: - Edad ≥ 80 a - IR moderada (ACr: 30-49 ml/min) y/o edad 75-79 a cuando riesgo hemorrágico alto (peso < 50 kg, AAS, AINE, clopidogrel) - Tratamiento con verapamil.	15 mg OD con la comida: - IR moderada (ACr: 30-49 ml/min). - IR grave (ACr: 15-29 ml/min).	2,5 mg BID: 2 de los 3 criterios: - Edad ≥ 80 a - Peso ≤ 60 kg - Creatinina sérica ≥ 1,5 mg/dl - IR grave (ACr: 15-29 ml/min)	30 mg OD: 1 de los 3 criterios: - IR moderada o grave (ACr: 15-50 ml/min). - Peso ≤ 60 kg - Tratamiento con inhibidores de la P-gp: ciclosporina, dronedarona, eritromicina, ketoconazol
Contraindicaciones	- Hemorragia activa clínicamente significativa. - Riesgo significativo hemorragia mayor.* - Tratamiento concomitante con otro fármaco anticoagulante** - Insuficiencia hepática grave - HiperTA grave no controlada - Embarazo (1º trimestre)	- IR grave (ACr < 30 ml/min). - Hemorragia activa clínicamente significativa. - Riesgo significativo de hemorragia mayor.* - Tratamiento concomitante con otro fármaco anticoagulante** - Enfermedad hepática que pueda afectar a la supervivencia. - Ketoconazol sistémico, ciclosporina, itraconazol, y dronedarona. - Embarazo y lactancia	- Hemorragia activa clínicamente significativa. - Riesgo significativo de hemorragia mayor.* - Tratamiento concomitante con otro anticoagulante** - Hepatopatía asociada a coagulopatía y con riesgo clínicamente relevante de hemorragia, cirróticos con Child Pugh B- C - Embarazo y lactancia.	- Hemorragia activa clínicamente significativa. - Riesgo significativo de hemorragia mayor.* - Hepatopatía asociada a coagulopatía y con riesgo clínicamente relevante de hemorragia. - Tratamiento concomitante con otro fármaco anticoagulante** - Embarazo y lactancia	- Hemorragia activa clínicamente significativa. - Riesgo significativo de hemorragia mayor.* - Hepatopatía asociada a coagulopatía y con riesgo clínicamente relevante de hemorragia. - Tratamiento concomitante con cualquier otro fármaco anticoagulante** - Hipertensión grave no controlada. - Embarazo y lactancia.
Interacciones	- Alimentos con vitamina K (hortalizas hoja verde) - Muchas interacciones farmacológicas	- Evitar inductores P-gp - Estrecha monitorización con amiodarona, quinidina, claritromicina	- Evitar inhibidores potentes del CYP3A4 y de la P-gp - Precaución con inductores potentes del CYP3A4 y de la P-gp	- Evitar inhibidores potentes del CYP3A4 y de P-gp - Precaución con inductores potentes del CYP3A4 y de la P-gp	- Precaución inhibidores potentes del CYP3A4 y de P-gp - Precaución con inductores potentes del CYP3A4 y de la P-gp

*Lesiones o enfermedades con riesgo significativo de hemorragia mayor: úlcera gastrointestinal actual o reciente, presencia de neoplasias malignas con alto riesgo de sangrado, lesión espinal o cerebral reciente, cirugía espinal u ocular, hemorragia intracraneal reciente, varices esofágicas conocidas o sospechadas, malformaciones arteriovenosas, aneurismas vasculares o anomalías vasculares intraespinales o intracerebrales importantes.

** Excepto bajo las circunstancias concretas de cambio de tratamiento anticoagulante oral o cuando se administre HNF a las dosis necesarias para mantener un catéter venoso o arterial central permeable.

Tabla 8. Cambio de anticoagulantes^{6,14,27}

CONVERSIÓN	Dabigatrán (Pradaxa®)	Rivaroxabán (Xarelto®)	Apixabán (Eliquis®)	Edoxabán (Lixiana®)
De AVK a NACO	INR < 2	INR < 3	INR < 2	INR ≤ 2,5
De NACO a AVK	- CICr ≥50 ml/min: iniciar AVK 3 días antes de suspender dabigatrán. - CICr 30-50 ml/ min: iniciar AVK 2 días antes de suspender dabigatrán - CICr 15-30 ml/ min: iniciar AVK 1 día antes de suspender dabigatrán	- AVK cuando corresponda próxima dosis de rivaroxabán - Administración conjunta hasta que INR ≥ 2	- AVK cuando corresponda próxima dosis de apixabán - Administración conjunta hasta que INR ≥ 2	- AVK cuando corresponda próxima dosis de edoxabán - Administración conjunta hasta que INR ≥ 2
De NACO a parenteral	- CICr ≥30 ml/min: iniciar a las 12 horas de la última dosis de dabigatrán. - CICr ≤30 ml/min: iniciar a las 24 horas de la última dosis de dabigatrán.	Empezar en el momento en que se tomaría la siguiente dosis de rivaroxabán	Empezar en el momento en que se tomaría la siguiente dosis de apixabán	Empezar en el momento en que se tomaría la siguiente dosis de edoxabán
De parenteral a NACO	- Iniciar dabigatrán de 0 a 2 horas antes del momento previsto de la siguiente dosis de HBPM. - HNF iv: iniciar dabigatrán al suspender la perfusión continua.	- HBPM: interrumpir e iniciar rivaroxabán de 0 a 2 horas antes de la siguiente administración programada - Administrar rivaroxabán en el momento de la suspensión de la perfusión continua del anticoagulante parenteral.	En la siguiente dosis programada	- Interrumpir el anticoagulante subcutáneo e iniciar edoxabán a la hora de la siguiente dosis programada del anticoagulante subcutáneo. - HNF iv: interrumpir la perfusión e iniciar edoxabán 4 horas después.
De NACO a NACO	Con la próxima dosis valorando CICr	Con la próxima dosis	Con la próxima dosis	Con la próxima dosis
Suspensión temporal NACO*	- CICr ≥50: 24 – 48 horas antes - CICr ≤50: 3 – 5 días antes	- Moderado o alto riesgo sangrado: 48 horas antes - Bajo riesgo: 24 horas antes	- Moderado o alto riesgo sangrado: 48 horas antes - Bajo riesgo: 24 horas antes	Interrumpir preferiblemente un mínimo de 24 horas antes de la intervención.

*En cirugía urgente, se recomienda esperar al menos 12 h tras la última dosis. Solo en caso de hemorragia significativa con amenaza vital se considerará la administración de un antídoto específico (idarucizumab en el caso de dabigatrán) o concentrado de complejo protrombínico o factor VIIa (cuando no haya antídoto específico; ej.: inhibidores del FXa), ya que su uso no está exento de riesgo trombótico. La reanudación de la terapia anticoagulante dependerá del riesgo hemorrágico y se realizará tan pronto como sea posible (generalmente 6-8 h post-intervención).

Figura 9. Elección de NACO basado en subgrupos de pacientes y metaanálisis^{14,23}

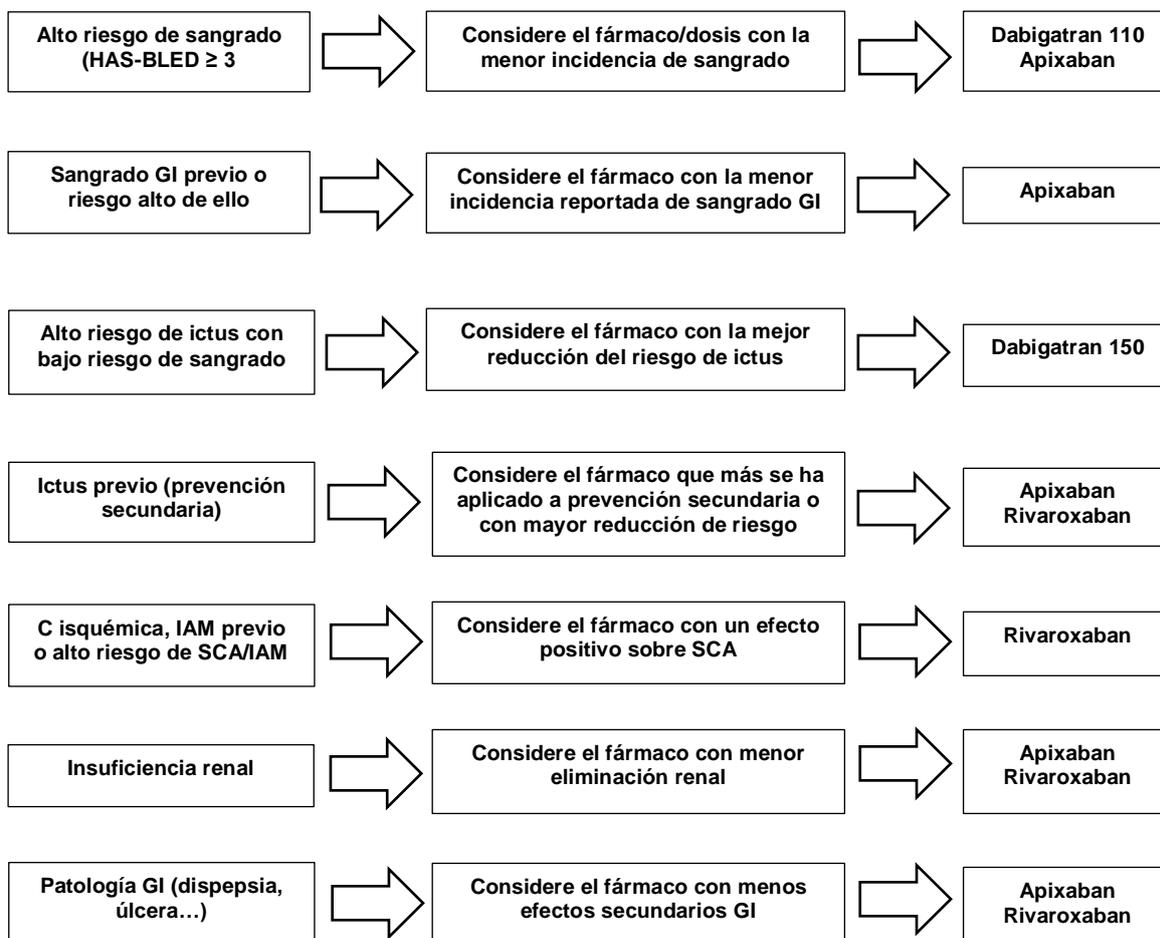
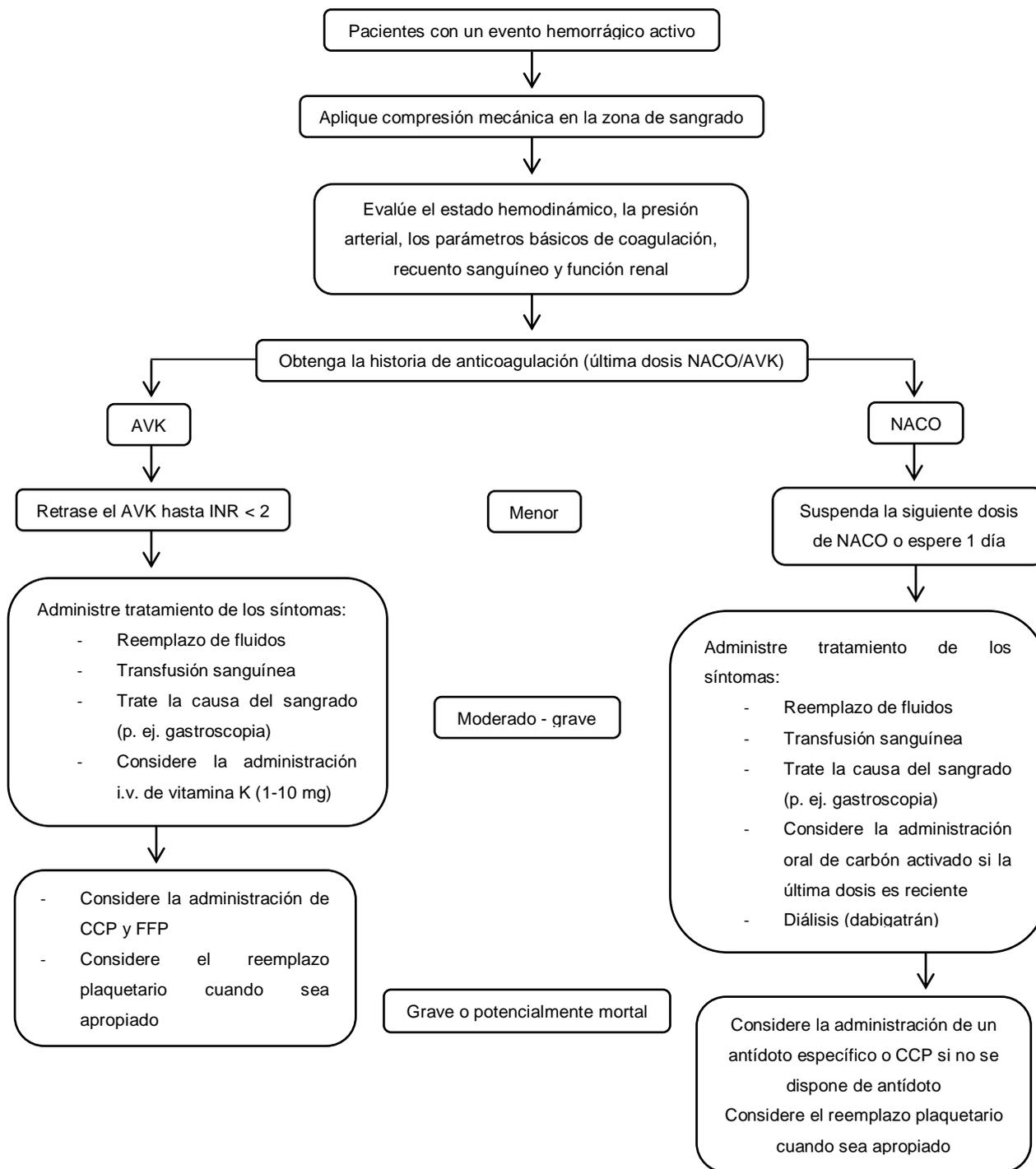


Figura 10. Tratamiento del sangrado activo en pacientes que reciben anticoagulación^{1,18}



AVK: antagonistas de la vitamina K; CCP: concentrados de complejo de protrombina; FFP: concentrados de complejo de protrombina de 4 factores; INR: razón internacional normalizada; i.v.: intravenoso; NACO: nuevos anticoagulantes orales no dependientes de la vitamina K.

ANEXO II: DEFINICIONES Y CONCEPTOS

- AAS: ácido acetilsalicílico
- AclCr: aclaramiento de creatinina
- ACO: anticoagulantes orales
- ACOD/NACO: nuevos anticoagulantes orales directos no dependientes de vitamina K
- ACV: accidente cerebrovascular
- AI: aurícula izquierda
- AVK: antagonistas de la vitamina K
- CCP: concentrados de complejo de protrombina
- CHA₂DS₂-VASc: insuficiencia cardiaca congestiva o disfunción ventricular izquierda, hipertensión, edad ≥ 75 (doble), diabetes, ictus (doble)-enfermedad vascular, edad 65-74 años y sexo (mujer)
- ERC: enfermedad renal crónica
- ETE: ecocardiografía transesofágica
- FA: fibrilación auricular
- FANV: fibrilación auricular no valvular
- FFP: concentrados de complejo de protrombina de 4 factores
- HAS-BLED: hipertensión, función renal/hepática anormal (1 punto cada una), ictus, historia o predisposición al sangrado, INR lábil, ancianos (> 65 años), consumo concomitante de drogas/alcohol (1 punto cada uno)
- HEMORR₂HAGES: enfermedad hepática o renal, abuso de etanol, historia de malignidad, edad > 75 años, trombocitopenia, riesgo de nueva hemorragia (doble), hipertensión no controlada, anemia, factores genéticos, riesgo excesivo de caídas, ictus previo
- HNF: heparina no fraccionada
- i.v.: intravenoso
- INR: razón internacional normalizada
- OI: orejuela izquierda
- SAME-TT2R2: sexo (mujer), edad (< 60 años), historia médica (2 de los siguientes: hipertensión, diabetes, IM, EAP, insuficiencia cardiaca congestiva, ictus previo, enfermedad pulmonar, enfermedad renal o hepática), tratamiento (interacción de fármacos, como amiodarona), fumador (en los últimos 2 años; doble puntuación), raza (no caucásico; doble puntuación)
- TRT: tiempo en rango terapéutico
- TTPa: tiempo de tromboplastina parcial activado

ANEXO III: PROCESO DE IMPLANTACIÓN

El protocolo se presentará a los Servicios de Medicina Interna y/o Cardiología mediante una presentación que realizará el alumno ante los médicos adjuntos y residentes. Una vez realizada ésta, y aprobado por la Comisión de Calidad del Hospital, se procederá a colgar en la red del Hospital el protocolo para que pueda ser utilizado por todo el personal.

ANEXO IV: PROCESO DE MONITOREO Y EVALUACIÓN

Los datos derivados de la aplicación del protocolo deben ser monitorizados y evaluados con el objetivo de asegurar el funcionamiento y éxito del mismo. A continuación se propone una lista de datos que sería conveniente monitorizar, pudiendo ser modificada convenientemente según considere el personal encargado de este proceso:

- Número y porcentaje de pacientes con FANV anticoagulados con un AVK.
- Número y porcentaje de pacientes con FANV anticoagulados con un NACO.
- Porcentaje de pacientes con FANV anticoagulados con AVK y que tienen un TRT > 65%.
- Número y porcentaje de pacientes con FANV que sufren un evento embólico y/o hemorrágico estando anticoagulados con un AVK.
- Número y porcentaje de pacientes con FANV que sufren un evento embólico y/o hemorrágico estando anticoagulados con un NACO.

Sería interesante también comparar dichos datos con los previos a la implantación del protocolo para ver si este genera cambios en los resultados para los pacientes y el sistema.

ANEXO V: PROCESO DE ACTUALIZACIÓN DEL PROTOCOLO

Se ha decidido que el protocolo se revisará en primer lugar al año de su implantación con el objetivo de llevar a cabo una revisión precoz de los resultados del protocolo y, una vez realizada esta primera revisión, se realizarán las subsiguientes cada dos años. Para ello, se creará una comisión formada por médicos especializados tanto del Servicio de Medicina Interna como del Servicio de Cardiología del Hospital de la Plana, los cuales se encargaran de:

- Evaluar en dichas revisiones los resultados obtenidos con la implantación y uso del protocolo, mediante los métodos descritos en el apartado anterior.
- Comprobar la aparición de nueva bibliografía sobre el tema y compararla en términos de evidencia a la empleada por el protocolo, siendo posible su modificación en caso de que esta última haya quedado obsoleta.
- En caso de la aparición de nueva evidencia que afecte de forma considerable a las recomendaciones del protocolo, será modificado tan pronto como sea posible, aunque no hayan pasado los dos años establecidos entre revisiones.
- Una vez valorados y realizados los cambios pertinentes, el equipo deberá escoger la siguiente fecha para la nueva actualización del protocolo.

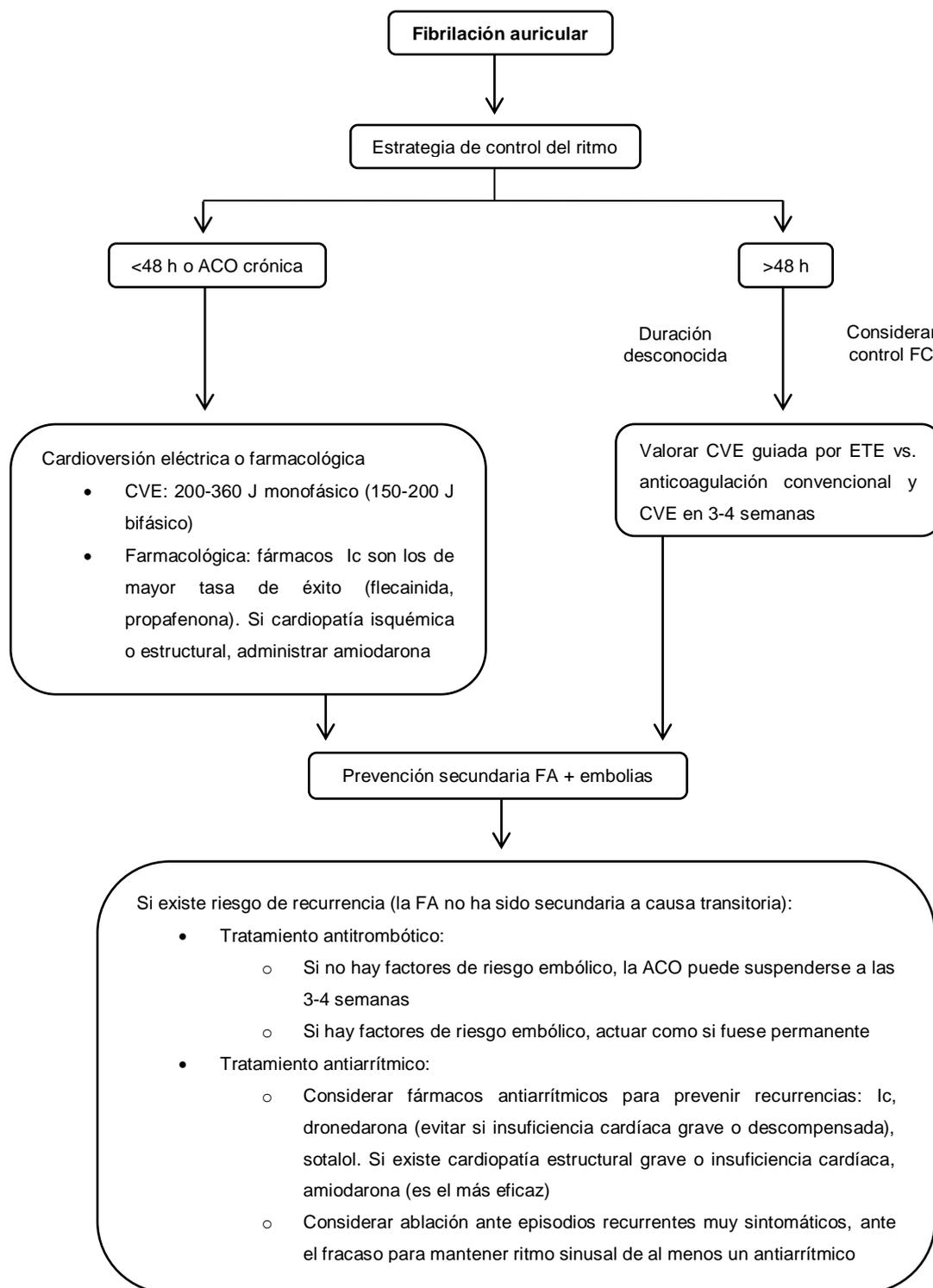
ANEXO VI: PROTOCOLO ASISTENCIAL: ANTICOAGULACIÓN EN LA FIBRILACIÓN AURICULAR NO VALVULAR (VERSIÓN REDUCIDA)

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

Dicha arritmia se caracteriza por presentar en el ECG intervalos R-R absolutamente irregulares o que no siguen un patrón repetitivo; ausencia de ondas P definidas; y una longitud del ciclo auricular (cuando es visible), es decir, el intervalo entre dos activaciones auriculares o intervalo P-P, irregular e inferior a 200 ms (lo que traduce una frecuencia auricular > 300 lat./min).

El tratamiento de la FA comprende dos estrategias complementarias. La primera de ellas tiene como objeto recuperar y mantener el ritmo sinusal (control del ritmo) mediante cardioversión eléctrica o farmacológica, que a menudo es seguida de tratamiento antiarrítmico de mantenimiento (FA paroxística recurrente o FA persistente). En segundo lugar, en fases más evolucionadas o situaciones donde el control del ritmo no es una opción posible o se ha desestimado (FA permanente o crónica), la terapéutica se dirige al control de la frecuencia cardíaca, minimizando así la repercusión clínica de la FA.

Siempre que el paciente presente inestabilidad hemodinámica en relación con la arritmia, se realizará cardioversión eléctrica inmediata. Si la tolerancia hemodinámica es aceptable, se pueden distinguir dos situaciones, recogidas en la siguiente figura, en base al tiempo de evolución (menos o más de 48 horas).



ACO: anticoagulantes orales; FA: fibrilación auricular; CVE: cardioversión eléctrica; ETE: ecocardiografía transesofágica

Independientemente de la estrategia seguida, dado que la complicación más importante de la FA por su frecuencia e impacto en la mortalidad prematura y en la discapacidad es el ictus, el tratamiento antitrombótico debe acompañar a ambas estrategias, preferentemente basándose en la puntuación CHA₂DS₂-VASc.

Por lo general, los pacientes sin factores clínicos de riesgo de ACV no necesitan tratamiento antitrombótico, mientras que los que tienen factores de riesgo (CHA₂DS₂-VASc \geq 1 punto los varones y \geq 2 puntos las mujeres) se pueden beneficiar de los ACO y se debe considerar el tratamiento anticoagulante, teniendo en cuenta las características individuales y las preferencias del paciente. Las características de esta escala están presentes en la siguiente tabla:

CHA ₂ DS ₂ -VASc	Descripción	Puntos
C ("Congestive heart failure")	<i>Insuficiencia cardiaca congestiva</i> Signos/síntomas de IC o evidencia objetiva de FEVI reducida	+1
H ("Hypertension")	<i>Hipertensión</i> Presión arterial en reposo >140/190 mmHg en al menos 2 ocasiones o tratamiento antihipertensivo en curso	+1
A ("Age 75 years or older")	<i>Edad \geq 75 años</i>	+2
D ("Diabetes mellitus")	<i>Diabetes mellitus</i> Glucosa en ayunas > 125 mg/dl o tratamiento hipoglucemiante oral y/o insulina	+1
S ("Stroke")	<i>ACV, AIT o tromboembolia previos</i>	+2
V ("Vascular disease")	<i>Enfermedad vascular</i> Infarto de miocardio, enfermedad arterial periférica o placa aórtica previos	+1
A ("Age 65-74")	<i>Edad entre 65 y 74 años</i>	+1
S ("Sex category: female")	<i>Categoría de sexo (femenino)</i>	+1
Puntuación máx.		9

ACV: accidente cerebrovascular; AIT: accidente isquémico transitorio; CHA₂DS₂-VASc: insuficiencia cardiaca congestiva o disfunción ventricular izquierda, hipertensión, edad \geq 75 años (doble), diabetes, ictus (doble)-enfermedad vascular, edad 65-74 años y sexo (mujer); FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IC: insuficiencia cardiaca.

Por otra parte, el riesgo de hemorragia se debe valorar en todos los pacientes candidatos a la terapia anticoagulante oral. Se han desarrollado varias escalas de riesgo de sangrado (ver siguiente tabla). En general, una puntuación de riesgo de sangrado alta no debería ser una contraindicación a los ACO. En su lugar, se debe identificar los factores de riesgo y corregir los factores que sean tratables.

<i>Hipertensió (especialmente cuando la presión arterial sistólica es > 160 mmHg)^{a,c}</i>
<i>INR lábil o tiempo en rango terapéutico < 60% en pacientes tratados con antagonistas de la vitamina K^a</i>
<i>Medicación que predispone al sangrado, como fármacos antiagregantes y antiinflamatorios no esteroideos^{a,d}</i>
<i>Consumo excesivo de alcohol (≥ 8 bebidas por semana)^{a,b}</i>
<i>Anemia^{b,d}</i>
<i>Función renal afectada^{a,d}</i>
<i>Función hepática afectada^{a,b}</i>
<i>Recuento o función plaquetaria reducida^b</i>
<i>Edad^e (> 65 años^a, ≥ 75 años)^{b,d}</i>
<i>Antecedente de sangrado mayor^{a,d}</i>
<i>ACV previo^{a,b}</i>
<i>Enfermedad renal dependiente de diálisis o trasplante renal^{a,c}</i>
<i>Enfermedad hepática cirrótica^a</i>
<i>Malignidad^b</i>
<i>Factores genéticos^b</i>
<i>Factores de riesgo hemorrágico según biomarcadores</i>
<i>Troponina de alta sensibilidad^e</i>
<i>Factor 15 de diferenciación de crecimiento^e</i>
<i>Creatinina sérica/AclCr estimado^e</i>

AclCr: aclaramiento de creatinina; AVK: antagonistas de la vitamina K; ERC: enfermedad renal crónica; INR: razón internacional normalizada; TRT: tiempo en rango terapéutico.

^aDerivado de la escala HAS-BLED.

^bDerivado de la escala HEMORR₂HAGES.

^cDerivado de la escala ATRIA.

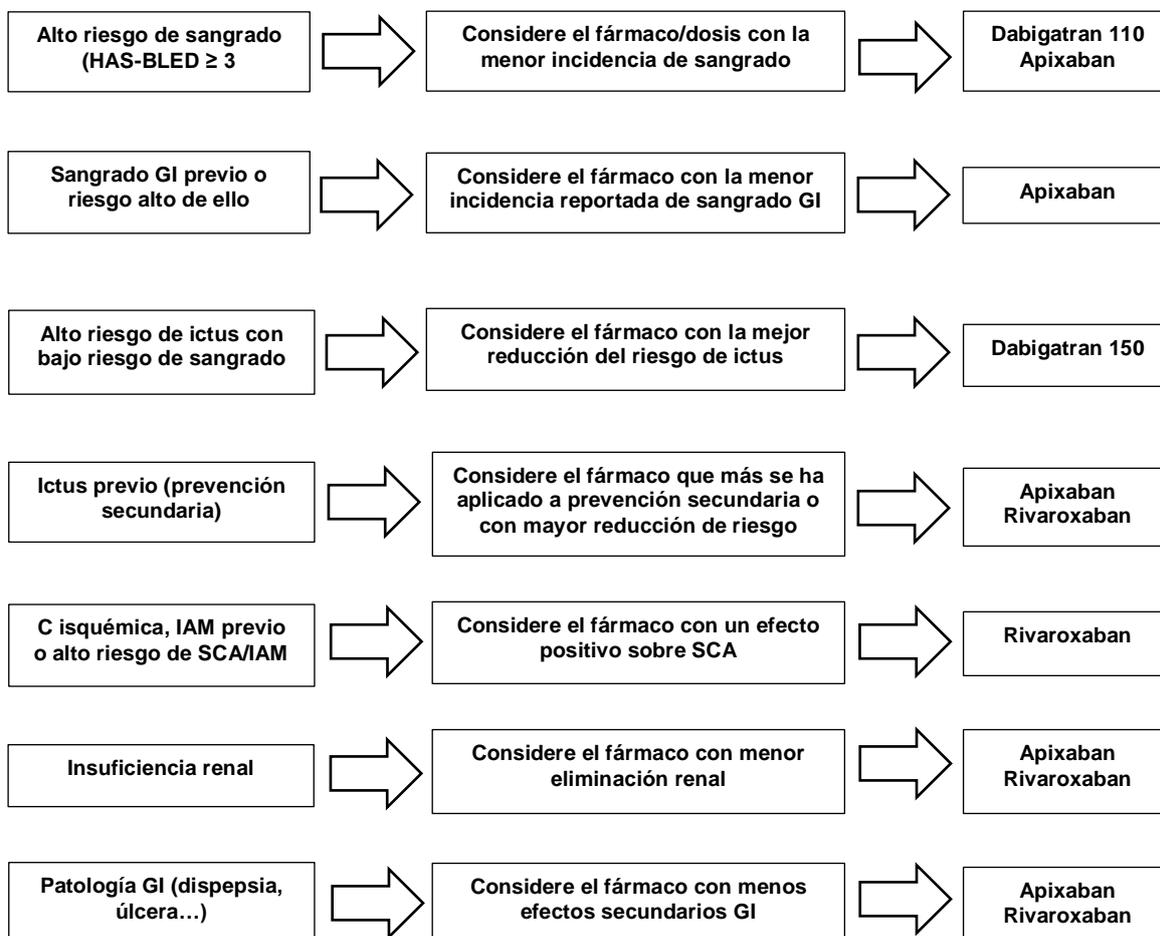
^dDerivado de la escala ORBIT.

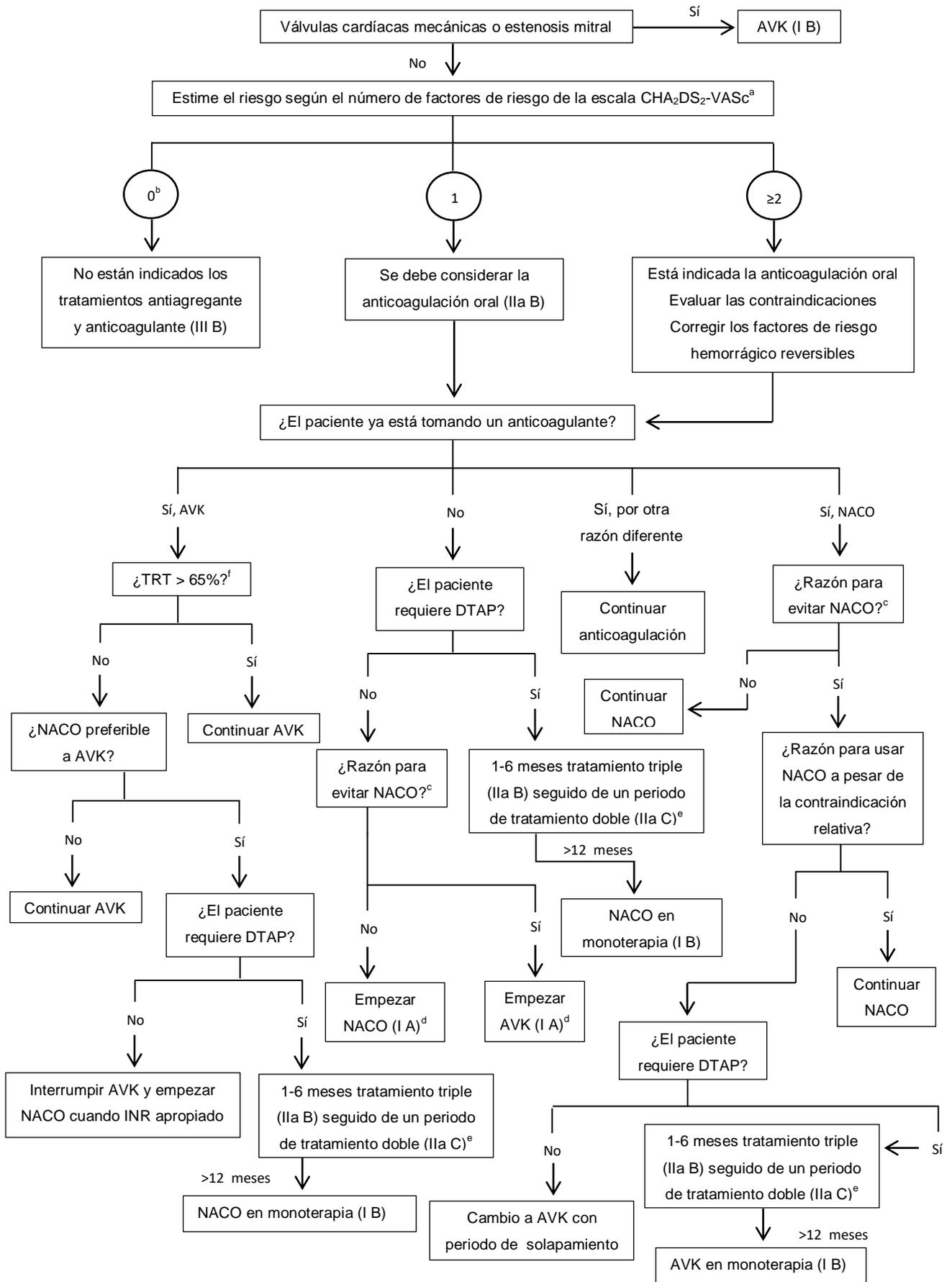
^eDerivado de la escala de riesgo hemorrágico ABC.

Si bien los AVK han demostrado su eficacia para reducir el riesgo de accidente cerebrovascular en estos pacientes, existen ciertos inconvenientes como la necesidad de monitoreo terapéutico, ajuste frecuente de dosis, numerosas interacciones farmacológicas y alimenticias, así como un mayor riesgo de trombosis y hemorragia debido a estos problemas. La aparición de nuevos anticoagulantes orales directos (NACO) basados en la inhibición de la trombina (dabigatrán) o el factor Xa (rivaroxabán, apixabán, edoxabán) ha ampliado considerablemente las opciones terapéuticas. Dichos fármacos superan las desventajas de los AVK anteriormente mencionadas y existe evidencia sobre su igualdad e incluso superioridad en términos de seguridad en comparación con los AVK. Por ello, actualmente, cuando se inicia la anticoagulación oral de un paciente con FA candidato a tratamiento con NACO (la estenosis mitral moderada/grave o prótesis mecánica son contraindicaciones bien establecidas), este

tratamiento es preferible a un AVK. La elección del NACO y el ajuste de dosis dependerá de las características del paciente (función renal, edad, peso corporal, etc.), la disponibilidad y la experiencia clínica con los diferentes agentes. Aquellos paciente que ya lleven un tratamiento anticoagulante con AVK y presenten un buen control terapéutico (TRT > 65%) no se modificará la pauta administrada.

	AVK	Dabigatrán (Pradaxa®)	Rivaroxabán (Xarelto®)	Apixabán (Eliquis®)	Edoxabán (Lixiana®)
Posología habitual	Según pauta hematología	150 mg BID	20 mg OD con la comida	5 mg BID	60 mg OD
Ajuste de dosis	Según INR	110 mg BID: - Edad ≥ 80 a - IR moderada (ACr: 30-49 ml/min) y/o edad 75-79 a cuando riesgo hemorrágico alto (peso < 50 kg, AAS, AINE, clopidogrel) - Tratamiento con verapamil.	15 mg OD con la comida: - IR moderada (ACr: 30-49 ml/min). - IR grave (ACr: 15-29 ml/min).	2,5 mg BID: 2 de los 3 criterios: - Edad ≥ 80 a - Peso ≤ 60 kg - Creatinina sérica ≥ 1,5 mg/dl - IR grave (ACr: 15-29 ml/min)	30 mg OD: 1 de los 3 criterios: - IR moderada o grave (ACr: 15-50 ml/min). - Peso ≤ 60 kg - Tratamiento con inhibidores de la P-gp: ciclosporina, dronedarona, eritromicina, ketoconazol





ACO: anticoagulantes orales; AVK: antagonistas de la vitamina K; FA: fibrilación auricular; NACO: nuevos anticoagulantes orales no dependientes de la vitamina K; TRT: tiempo en rango terapéutico; DTPA: doble terapia antiplaquetaria.

^aCHA₂DS₂-VASc: insuficiencia cardiaca congestiva o disfunción ventricular izquierda, hipertensión, edad ≥ 75 años (doble), diabetes, ictus (doble)-enfermedad vascular, edad 65-74 años y sexo (mujer).

^bIncluye a mujeres sin otros factores de riesgo de ACV.

^cRazón para evitar NACO:

- ACr <30 ml/min.
- Interacciones farmacológicas significativas, tales como rifampicina o fármacos antiepilépticos inductores de enzimas (carbamazepina, fenitoína, algunas terapias para el VIH).
- Paciente con factores de riesgo para la acumulación de NACOs, tales como ACr ≤ 80 ml/min con bajo peso corporal.
- Paciente con obesidad mórbida, peso corporal < 60 kg o edad > 80 años en los que el uso de NACO no se ha estudiado adecuadamente.
- NACO no disponible, no cubierto por el seguro del paciente u otras preocupaciones de costes.
- Problema por la falta de un agente específico de reversión en la mayoría de ellos (idarucizumab está disponible para dabigatrán).
- Paciente embarazada o en periodo de lactancia.

^dIla B para mujeres con un solo factor de riesgo de ACV adicional.

^eTratamiento triple a corto plazo (1-6 meses) con un ACO, clopidogrel y AAS; seguido de un periodo de tratamiento doble (ACO y un antiagregante) hasta los 12 meses.

^fTRT <65% con el método de Rosendaal: calcula el porcentaje de tiempo que el paciente se encuentra dentro del rango 2-3 asumiendo una progresión lineal entre los valores de INR consecutivos y calculando el INR específico para cada día.

13. DECLARACIÓN DE INTERESES DE LOS PARTICIPANTES

Los participantes declaran no tener intereses.

14. BIBLIOGRAFÍA

1. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. Eur Heart J. 2016; 37:2893-2962
2. Kumar K. Overview of atrial fibrillation. UpToDate 2017 [Internet]. [Topic updated: Aug 21, 2017; cited 18 December 2017]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-atrial-fibrillation>
3. Criterios y recomendaciones generales para el uso de los anticoagulantes orales directos (ACOD) en la prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular. [Internet]. Informe de posicionamiento terapéutico. AEMPS UT_ACOD/ V5/21112016. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/criterios-anticoagulantes-orales.pdf>
4. J Manning W. Stroke in patients with atrial fibrillation. UpToDate 2017 [Internet]. [Topic updated: Sep 09, 2016; cited 18 December 2017]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/stroke-in-patients-with-atrial-fibrillation>
5. Protocolos: Nuevos retos en fibrilación auricular. Capítulo VII: Tratamiento antitrombótico en la fibrilación auricular. Sociedad Española de Medicina Interna [Internet]. SEMI 2012 [Citado 18 diciembre 2017]. Disponible en: <https://www.fesemi.org/sites/default/files/documentos/publicaciones/vii.pdf>
6. J Manning W. E Singer D. YH Lip G. Atrial fibrillation: Anticoagulant therapy to prevent embolization. UpToDate 2017 [Internet]. [Topic updated: Oct 30, 2017; cited 18 December 2017]. Available from: <http://www.uptodate.com/contents/atrial-fibrillation-anticoagulant-therapy-to-prevent-embolization>
7. January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, Cigarroa JE, Cleveland JC, et al. 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. Journal of the American College of Cardiology. 2 de diciembre de 2014; 64(21):e1-76
8. Guía SEHH-SETH para el manejo de los nuevos anticoagulantes orales 2015 [Internet]. [citado 20 de diciembre de 2017]. Disponible en: <http://www.sehh.es/en/documents/guides-and-documents/1747-guia-sehh-seth-para-el-manejo-de-los-nuevos-anticoagulantes-orales>

9. YH Lip G. Anticoagulation in older adults. UpToDate 2017 [Internet]. [Topic updated: Oct 2017; cited 18 December 2017]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/anticoagulation-in-older-adults>
10. Salazar C, del Aguila D, Cordova E. Inhibidores de trombina directa versus antagonistas de la vitamina K para la prevención de la embolia cerebral o sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular. Cochrane Database of Systematic Reviews 2014 Issue 3. Art. No.: CD009893. DOI: 10.1002/14651858.CD009893
11. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, Camm AJ, Weitz JI, Lewis BS, Parkhomenko A, Yamashita T, Antman EM. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. Lancet. 2014;383:955–62.
12. Ntaios G, Papavasileiou V, Makaritsis K, Vemmos K, Michel P, Lip GYH. Real-World Setting Comparison of Nonvitamin-K Antagonist Oral Anticoagulants Versus Vitamin-K Antagonists for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis. Stroke. 1 de septiembre de 2017;48(9):2494-503.
13. Yao X, Abraham NS, Alexander GC, Crown W, Montori VM, Sangaralingham LR, et al. Effect of Adherence to Oral Anticoagulants on Risk of Stroke and Major Bleeding Among Patients With Atrial Fibrillation. J Am Heart Assoc [Internet]. 23 de febrero de 2016 [citado 2 de marzo de 2018];5(2). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4802483/>
14. Lawrence LK, L. Direct oral anticoagulants and parenteral direct thrombin inhibitors: Dosing and adverse effects. UpToDate 2018 [Internet]. [Topic updated: Feb 2018; citado 5 Marzo 2018]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/direct-oral-anticoagulants-and-parenteral-direct-thrombin-inhibitors-dosing-and-adverse-effects>
15. J Manning, W. Management of thromboembolic risk in patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease. UpToDate 2017 [Internet]. [Topic updated: Oct 2017; cited 18 December 2017]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/management-of-thromboembolic-risk-in-patients-with-atrial-fibrillation-and-chronic-kidney-disease>
16. Antithrombotic Therapy for Stroke Prevention in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation | National Guideline Clearinghouse [Internet]. [citado 17 de octubre de 2017]. Disponible en: <https://www.guideline.gov/syntheses/synthesis/48771>

17. 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 [Internet]. 2012 [Citado 18 diciembre 2017]. Guías de Práctica Clínica en el SNS: AETSA. Disponible:http://www.guiasalud.es/GPC/GPC_517_Tratamiento%20anticoagulante_compl.pdf
18. A Garcia D, Crowther M. MSc. Management of bleeding in patients receiving direct oral anticoagulants. UpToDate 2018 [Internet]. [Topic updated: Feb 2018; citado 5 Marzo 2018]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/management-of-bleeding-in-patients-receiving-direct-oral-anticoagulants>
19. Bruins Slot K, Berge E. Inhibidores del factor Xa versus antagonistas de la vitamina K para la prevención de la embolia cerebral o sistémica en pacientes con fibrilación auricular. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013 Issue 8. Art. No.: CD008980. DOI: 10.1002/14651858.CD008980.
20. Kimachi M, Furukawa T, Kimachi K, Goto Y, Fukuma S, Fukuhara S. Anticoagulantes orales directos versus warfarina para la prevención del accidente cerebrovascular y los eventos embólicos sistémicos en los pacientes con fibrilación auricular y nefropatía crónica. Cochrane Database of Systematic Reviews 2017 Issue 11. Art. No.: CD011373. DOI: 10.1002/14651858.CD011373
21. Caldeira D, Rodrigues FB, Barra M, Santos AT, de Abreu D, Gonçalves N, et al. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and major bleeding-related fatality in patients with atrial fibrillation and venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *Heart*. agosto de 2015;101(15):1204-11.
22. Zirlik A, Bode C. Vitamin K antagonists: relative strengths and weaknesses vs. direct oral anticoagulants for stroke prevention in patients with atrial fibrillation. *J Thromb Thrombolysis*. 2017;43(3):365-79.
23. Schaefer JK, McBane RD, Wysokinski WE. How to choose appropriate direct oral anticoagulant for patient with nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Hematol*. 2016;95:437-49.
24. Del-Carpio Munoz F, Gharacholou SM, Munger TM, Friedman PA, Asirvatham SJ, Packer DL, Noseworthy PA. Meta-Analysis of Renal Function on the Safety and Efficacy of Novel Oral Anticoagulants for Atrial Fibrillation. *Am J Cardiol*. 2016;117:69–75.
25. Chao T-F, Liu C-J, Lin Y-J, Chang S-L, Lo L-W, Hu Y-F, et al. Oral Anticoagulation in Very Elderly Patients with Atrial Fibrillation - A Nationwide Cohort Study. *Circulation*. 28 de febrero de 2018;

26. Lopes RD, Rordorf R, Ferrari GMD, Leonardi S, Thomas L, Wojdyla DM, et al. Digoxin and Mortality in Patients With Atrial Fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*. 5 de marzo de 2018;71(10):1063-74.
27. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, Albaladejo P, Antz M, Desteghe L, et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *European Heart Journal*. 19 de marzo de 2018;ehy136-ehy136.
28. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, Pogue J, Reilly PA, Themeles E, Varrone J, Wang S, Alings M, Xavier D, Zhu J, Diaz R, Lewis BS, Darius H, Diener HC, Joyner CD, Wallentin L, RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361:1139–51.
29. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, Breithardt G, Halperin JL, Hankey GJ, Piccini JP, Becker RC, Nessel CC, Paolini JF, Berkowitz SD, Fox KA, Califf RM, ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:883–91.
30. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, Al-Khalidi HR, Ansell J, Atar D, Avezum A, Bahit MC, Diaz R, Easton JD, Ezekowitz JA, Flaker G, Garcia D, Geraldes M, Gersh BJ, Golitsyn S, Goto S, Hermosillo AG, Hohnloser SH, Horowitz J, Mohan P, Jansky P, Lewis BS, Lopez-Sendon JL, Pais P, Parkhomenko A, Verheugt FW, Zhu J, Wallentin L, ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:981–92.
31. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, Waldo AL, Ezekowitz MD, Weitz JI, Spinar J, Ruzyllo W, Ruda M, Koretsune Y, Betcher J, Shi M, Grip LT, Patel SP, Patel I, Hanyok JJ, Mercuri M, Antman EM, Investigators EA-T. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2013;369:2093–104.