

Recomendaciones
SEMERGEN

Manejo de
la fibrilación auricular y
anticoagulación oral

Dr. José Polo García

Dra. Elena Rodilla Rodilla



2019. MEDICAL & MARKETING COMMUNICATIONS • C/ Barbadillo 4, 1ª planta - oficina 7 • 28042 Madrid
www.medicalandmarketing.es

DEPÓSITO LEGAL: M-20971-2019 • ISBN: 978-84-09-10351-5

Queda rigurosamente prohibida, sin previa autorización por escrito de los editores,
la reproducción total o parcial de esta obra por cualquier procedimiento.

Sin perjuicio de la financiación que BOEHRINGER INGELHEIM ofrece para la redacción del presente documento, las opiniones, manifestaciones, conclusiones, y, en general, cualquier contenido de dicho documento son de la exclusiva responsabilidad del autor o autores. Por consiguiente, BOEHRINGER INGELHEIM respeta la independencia del autor o autores, y no asume responsabilidad alguna, presente o futura, sobre el contenido del documento («Recomendaciones SEMERGEN en Manejo de la fibrilación auricular y anticoagulación oral»).



Manejo de la fibrilación auricular y anticoagulación oral

Dr. José Polo García

Médico de Familia. CS Casar de Cáceres. Cáceres

Dra. Elena Rodilla Rodilla

Médico de Familia. CS José Marva. Madrid

INTRODUCCIÓN

La fibrilación auricular (FA) es la arritmia más frecuente; provoca alteraciones hemodinámicas, eventos tromboembólicos y altos costes sanitarios⁽¹⁾.

La FA asociada o no a patología valvular es la primera causa de embolismo, con una incidencia media de 6 a 8 por 100 enfermos por año, según existan factores de riesgo⁽²⁾, estimándose que la tasa de ictus isquémicos de los sujetos con FA no valvular es de 2 a 7 veces superior a la de los pacientes que no la padecen⁽³⁾.

Los pacientes con FA tienen una morbilidad cinco veces mayor y el doble de mortalidad que los que se encuentran en ritmo sinusal⁽⁴⁻⁶⁾.

Los anticoagulantes orales directos (ACOD), también denominados anti-coagulantes no antagonistas de la vitamina K, han demostrado en los estudios pivotaes y metanálisis no inferioridad, más seguridad y menor número de hemorragias intracraneales (HIC) en comparación con los antagonistas de la vitamina K (AVK); las nuevas guías de la *European Society of Cardiology* (ESC) y de la *European Heart Rhythm Association* (EHRA) los recomienda sobre los AVK para la gran mayoría de los pacientes con FA no valvular^(7,8).

EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia de FA aumenta con la edad. Afecta al 0,6 % de la población, y del 6 % al 8 % de los sujetos mayores de 60 y 80 años⁽³⁾.

La estimación actual de la prevalencia de la FA en el mundo desarrollado es de *aproximadamente un 1,5–2 % de la población general*⁽⁹⁾.

La prevalencia de la FA está aumentando y puede ser considerada como un problema de salud de gran magnitud por su morbilidad y mortalidad asociada. El estudio ATRIA⁽³⁾ (*AnTi-coagulation and Risk Factors In Atrial Fibrillation*) se realizó con el objetivo de conocer la prevalencia de FA en los Estados Unidos y su estimación para el año 2050. En él se incluyeron 1,89 millones de personas, de los cuales un total de 17.974 adultos tenían FA (0,95 %). De estos, el 45 % tenían al menos 75 años. Resulta interesante destacar que la prevalencia aumentó de manera progresiva con la edad, y que la FA fue más frecuente en varones que en mujeres.

En un estudio realizado en el condado de Olmsted en 1980 y 2000 se evaluó la incidencia de la FA ajustada por edad y, si el ritmo de crecimiento continúa, el número de personas con FA en Estados Unidos superará los 10 millones en 2050, lo que subraya la urgente necesidad de estrategias de lucha contra el desarrollo de FA (prevención primaria)⁽¹⁰⁾.

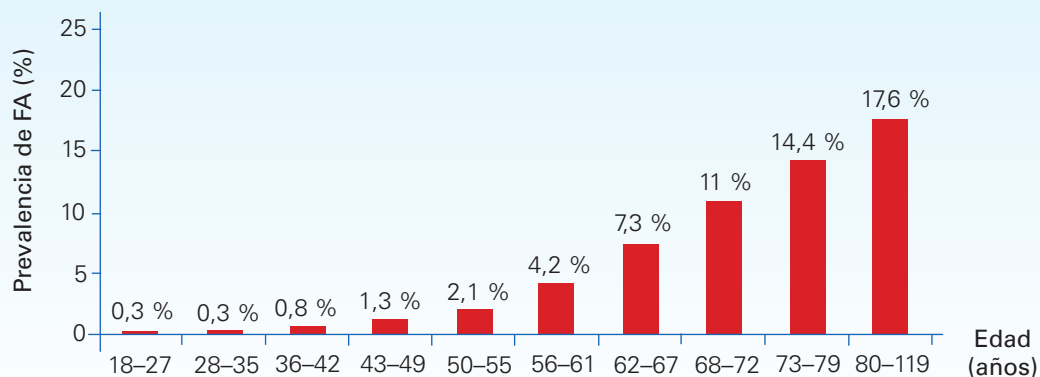
En España, el estudio CARDIOTENS, realizado en pacientes que acudían a consulta, reflejó una prevalencia global de FA del 4,8 %, con un aumento en cada década de la vida, variando desde el 1,0 % en los pacientes <50 años y un 11,1 % en pacientes ≥80 años de edad⁽¹¹⁾.

En el estudio PREV-ICTUS de diseño transversal y de base poblacional, la prevalencia de FA en la población española ≥60 años fue del 8,5 % y mostró una fuerte asociación con la edad avanzada, en especial con >75 años⁽¹²⁾.

Datos más recientes aportados en estudio Val-FAAP, realizado en condiciones de práctica clínica en atención primaria, arrojan una prevalencia encontrada del 6,1 %, porcentaje que aumenta con la edad⁽¹³⁾ (**FIGURA 1**).

El estudio OFRECE⁽¹⁴⁾ se diseñó como un estudio observacional poblacional para conocer la prevalencia de la FA y la angina estable en la población española mayor de 40 años. Se incluyó a 6.566 pacientes con una media de edad de 60 años.

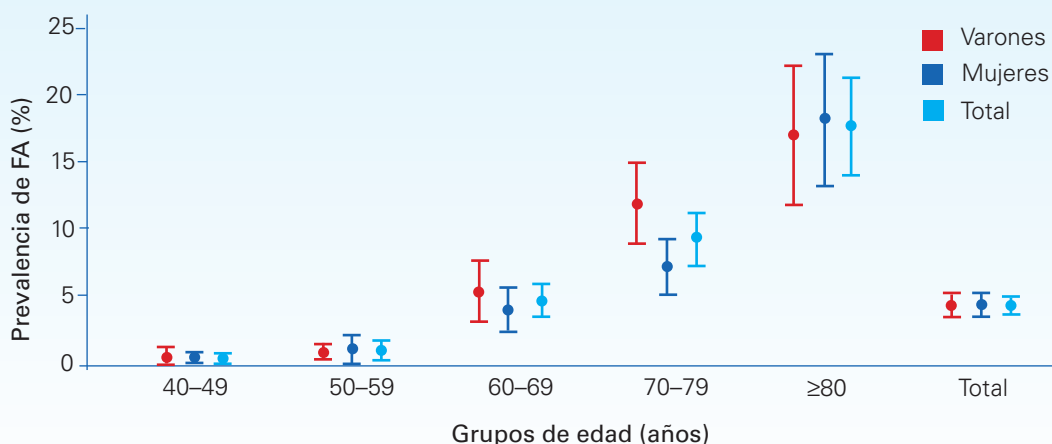
Figura 1. Presencia de fibrilación auricular (FA) según la edad



Tomado de Barrios V, et al. Rev Esp Cardiol. 2012;65(1):47-53⁽¹³⁾.

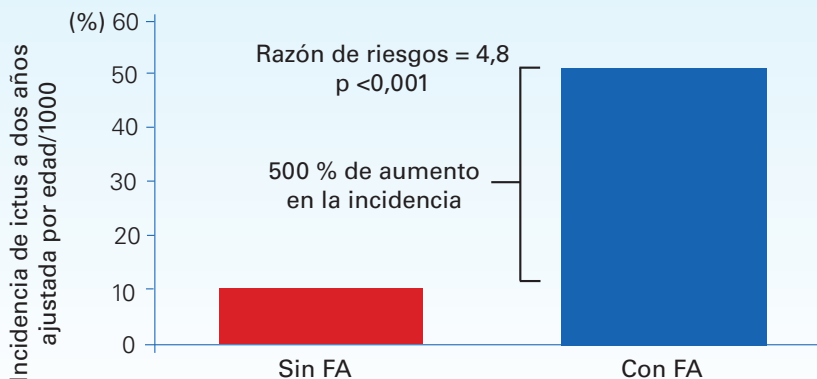
La prevalencia general fue del 4,2 % (el 4,7 % de los varones y el 3,9 % de las mujeres), lo que representa aproximadamente 900.000 personas en España. La prevalencia oscilaba entre el 0,2 % en la década de los 40 años hasta el 15,7 % en > 80 años. La prevalencia ajustada por edad fue del 3,8 % y la prevalencia de la FA no conocida del 0,5 % (~90.000 personas) (**FIGURA 2**).

Figura 2. Prevalencias de fibrilación auricular (FA) por sexo y grupos de edad con intervalos de confianza del 95 %



Tomado de Gómez-Doblas JJ, et al. Rev Esp Cardiol. 2014;67(4):259-69⁽¹⁴⁾.

Figura 3. Incidencia de ictus y fibrilación auricular (FA)

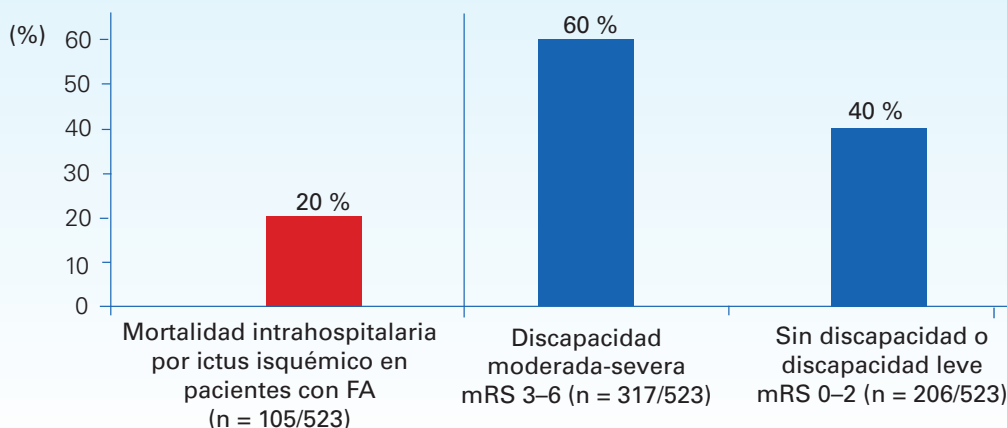


Adaptado de Wolf PA, et al. Stroke 1991;22(8):983-8.

La FA es un factor de riesgo de ictus; aumenta el riesgo de ictus isquémico en aproximadamente 5 veces y provoca alrededor del 45 % del total de ictus embólicos de Estados Unidos, aproximadamente 100.000 ictus al año⁽¹⁵⁾ **(FIGURA 3)**.

La **mortalidad** y **discapacidad** es elevada; los ictus isquémicos asociado con FA tienen más probabilidad de desenlace mortal y secuelas más graves. En los pacientes ingresados con un primer ictus isquémico producido por FA, el 60 % fue de tipo incapacitante y el 20 % mortal⁽¹⁶⁾ **(FIGURA 4)**.

Figura 4. Mortalidad y discapacidad por ictus isquémico en pacientes con fibrilación auricular (FA)



Tomado de Roquer J, et al. J Neurool. 2006;253(11):1484-9.

ETIOLOGÍA

Según los datos recogidos del estudio AFFIRM⁽¹⁷⁾, las causas que con más frecuencia se asocian a FA son:

- Hipertensión arterial (50,8 %)
- Cardiopatía isquémica (26,1 %)
- Valvulopatías (4,9 %)
- Miocardiopatías (4,8 %)
- EPOC, *cor pulmonale*
- Embolismo pulmonar
- Pericarditis, miocarditis, cirugía
- Hipertiroidismo
- Intoxicación etílica
- FA idiopática o aislada (10–20 %)

CLÍNICA

La FA presenta gran variabilidad clínica, con frecuencia es **asintomática**, detectándose de forma fortuita un pulso irregular cuando el paciente acude para un control rutinario. En otros casos el paciente puede referir **síntomas inespecíficos** como palpitaciones, disnea, intolerancia al ejercicio, astenia, dolor torácico...

En ocasiones puede debutar en forma de **urgencia**: insuficiencia cardiaca (IC) aguda (sistólica o diastólica), isquemia miocárdica, insuficiencia respiratoria, tromboembolismo pulmonar (TEP), pericarditis, ictus isquémico o embolismo periférico.

La FA es causa de ictus, IC, muerte súbita y de morbilidad cardiovascular (**TABLA 1**).

Tabla 1. Consecuencias de la fibrilación auricular (FA)

Muerte	Aumento de la mortalidad debida a muerte súbita, insuficiencia cardiaca e ictus
Ictus	El 20-30 % de todos los ictus se deben a la FA
Hospitalizaciones	Hospitalización del 10-40 % de los pacientes con FA
Calidad de vida	Disminución de la calidad de vida
Disfunción del VI en insuficiencia cardiaca	Se halla disfunción del VI en un 20-30 % de los pacientes con FA. La FA causa o empeora la disfunción del VI
Deterioro cognitivo y demencia vascular	Pueden aparecer incluso en pacientes con FA anticoagulados

VI: ventrículo izquierdo

Adaptado de Kirchhof P, et al. *Eur Heart J.* 2016;7;37(38):2893–62⁽⁷⁾.

CLASIFICACIÓN DE LA FA⁽⁷⁾

Basándose en la presentación y la duración de la arritmia, se pueden distinguir 5 tipos:

- 1. FA diagnosticada por primera vez**, independientemente de la duración de la arritmia o de la presencia y la gravedad de los síntomas relacionados con la FA.
- 2. FA paroxística**: es autolimitada, normalmente dentro de las 48 h, aunque los paroxismos de FA pueden continuar hasta 7 días.
- 3. FA persistente**: cuando un episodio de FA dura más de 7 días o cuando se requiere terminarlo por cardioversión, ya sea farmacológica o eléctrica.
- 4. FA persistente de larga duración**: es la que ha durado 1 año o más en el momento en el que se decide adoptar una estrategia de control del ritmo.
- 5. FA permanente**: cuando la arritmia es aceptada por el paciente (y el médico). Por lo tanto, las intervenciones de control del ritmo no son, por definición, un objetivo en pacientes con FA permanente. En caso de que se adopte una estrategia de control del ritmo, se redefine la arritmia como «FA persistente de larga duración».

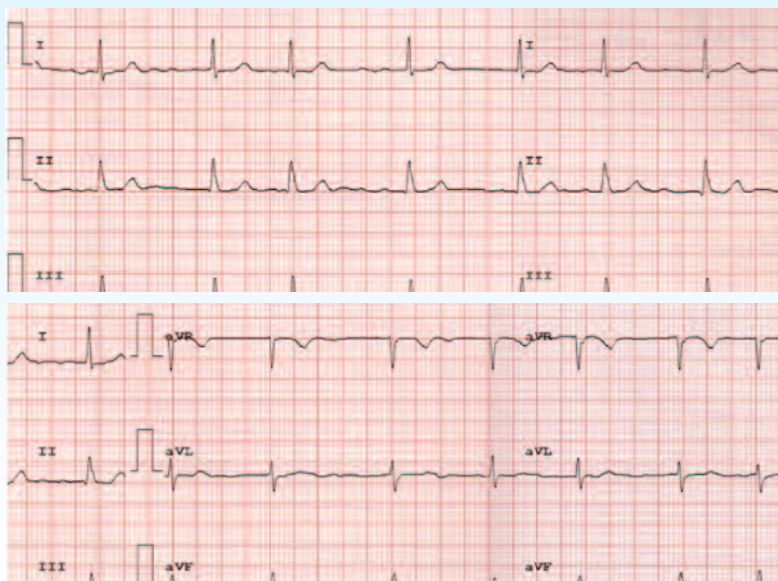
DIAGNÓSTICO DEL PACIENTE CON FA

La FA no diagnosticada es frecuente en personas mayores. El cribado oportunista de la FA silente parece coste-efectivo en las poblaciones de más edad.

Es prioritario realizar el diagnóstico para evitar la aparición de complicaciones. La guía de la ESC de manejo de FA recomendaba el cribado oportunista mediante la palpación del pulso, seguido de electrocardiograma (ECG) en los pacientes >65 años con pulso irregular para detectar la FA antes del primer ictus⁽⁹⁾. La guía de manejo de la FA de la ESC 2016⁽⁷⁾ sugiere el cribado de poblaciones de más edad (media, 64 años) mediante ECG o la palpación del pulso (seguida de ECG en caso de pulso irregular).

Para el correcto diagnóstico es necesaria la realización de un ECG, donde observaremos: ausencia de ondas P, presencia de ondas f e intervalos R-R irregulares. En el ECG podremos observar los datos de la cardiopatía de base: hipertrofia ventricular, cardiopatía hipertensiva o isquémica etc. (**FIGURA 5**).

Figura 5. ECG de un paciente con fibrilación auricular



Como en todo paciente, se realizará una anamnesis detallada reflejando los antecedentes personales y familiares e insistiendo sobre los factores de riesgo cardiovascular y de FA. En la evaluación clínica se debe utilizar la clasificación EHRA (TABLA 2). La mayoría de los pacientes son diagnosticados por médicos de atención primaria.

Tabla 2. Escala de la European Heart Rhythm Association (EHRA) para la clasificación de los síntomas

Escala EHRA modificada	Síntomas	Descripción
1	No	La FA no causa ningún síntoma
2a	Ligeros	La actividad diaria normal no está afectada por síntomas relacionados con la FA
2b	Moderados	La actividad diaria normal no está afectada por síntomas relacionados con la FA, pero el paciente tiene problemas debido a los síntomas
3	Severos	La actividad diaria normal está afectada por síntomas relacionados con la FA
4	Discapacitantes	La actividad diaria normal no se puede realizar por los síntomas

Modificada de Wynn GJ, et al. Europace. 2014;16:965–72.

La evaluación inicial de los pacientes con FA debe considerar:

1. Inestabilidad hemodinámica o síntomas limitantes graves.
2. Presencia de factores precipitantes (como tirotoxicosis, sepsis o FA posoperatoria) y entidades cardiovasculares subyacentes.
3. Riesgo de ictus y necesidad de anticoagulación.
4. Frecuencia cardíaca y necesidad de control de la frecuencia.
5. Evaluación de los síntomas y decisiones sobre el control del ritmo cardíaco.

TRATAMIENTO DE LA FA

CONTROL DEL RITMO/CONTROL DE LA FRECUENCIA (FIGURAS 6 Y 7)

Los diferentes estudios que han comparado el control de la frecuencia y del ritmo frente al control únicamente de la frecuencia (con anticoagulación) obtuvieron resultados neutros. Actualmente, el tratamiento para el control del ritmo está indicado para mejorar los síntomas de los pacientes con FA que siguen sintomáticos pese a adoptar un procedimiento adecuado para el control de la frecuencia cardíaca.

Figura 6. Tratamiento de los pacientes con fibrilación auricular

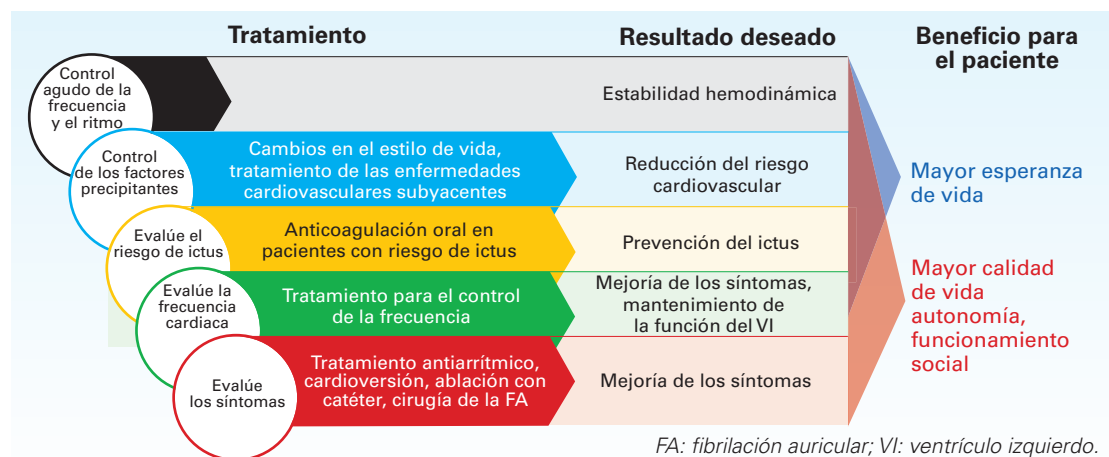
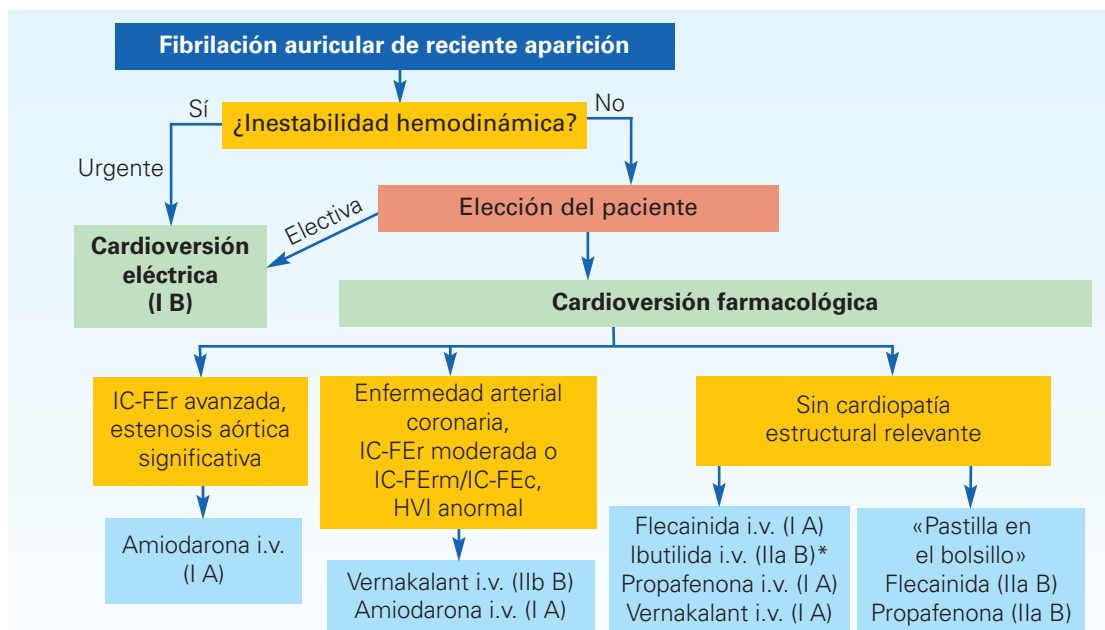
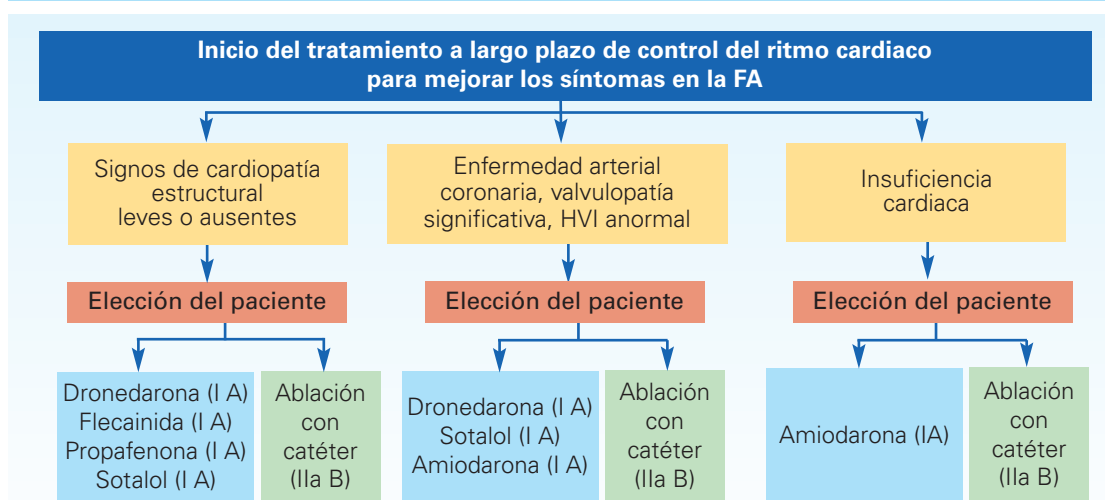


Figura 7. Control del ritmo en la fibrilación auricular de reciente aparición



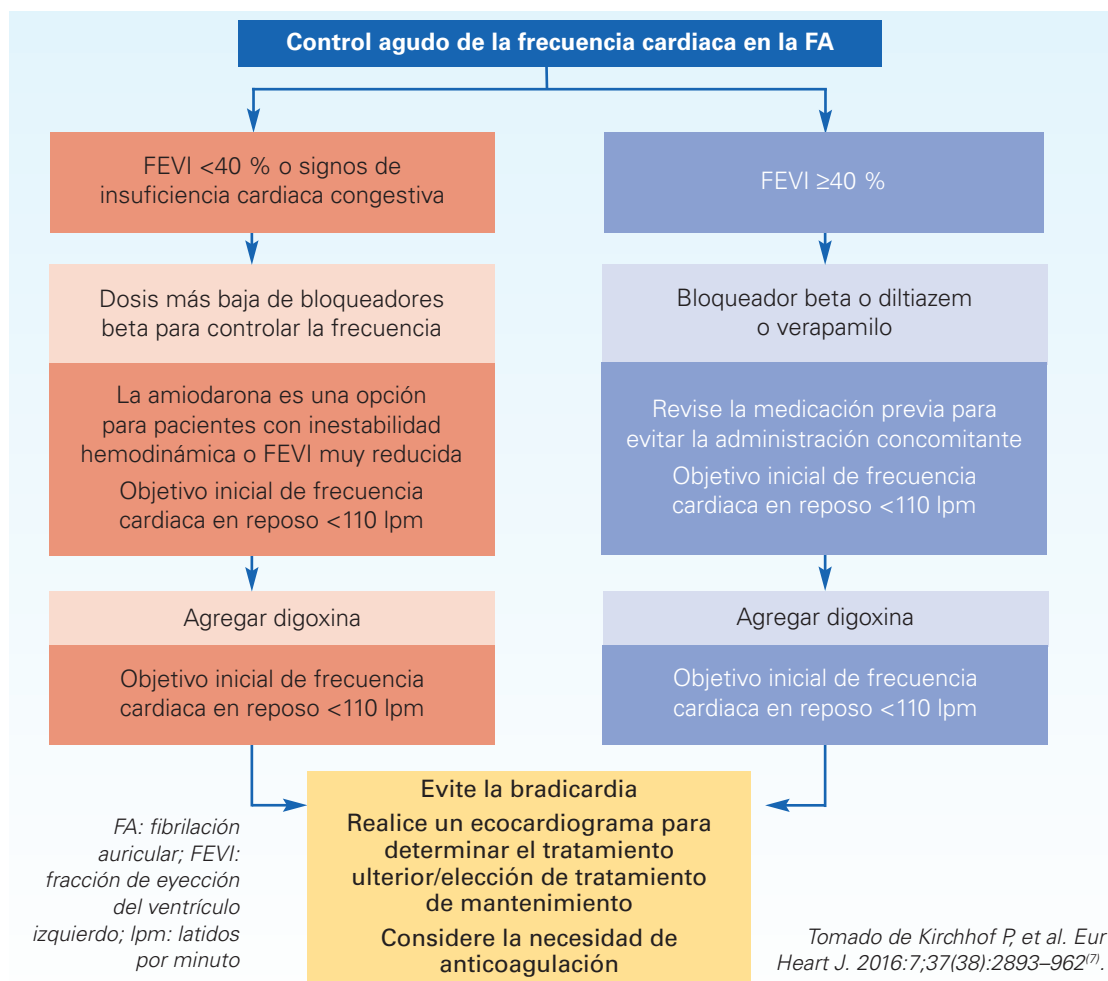
FA: fibrilación auricular; HVI: hipertrofia ventricular izquierda; IC-FEc: insuficiencia cardíaca con fracción de eyección conservada; IC-FEr: insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida; IC-FErM: insuficiencia cardíaca con fracción de eyección en rango medio.*La ibutilida no debe emplearse en pacientes con intervalo QT largo. Modificado de Kirchhof P, et al. Eur Heart J. 2016;7;37(38):2893–962⁽⁷⁾.

Figura 8. Control del ritmo cardíaco



Inicio del tratamiento para el control a largo plazo del ritmo cardíaco de pacientes sintomáticos con fibrilación auricular. FA: fibrilación auricular; IC: insuficiencia cardíaca; HVI: hipertrofia ventricular izquierda. Modificado de Kirchhof P, et al. EurHeart J. 2016;7;37(38):2893–962⁽⁷⁾.

Figura 9. Control agudo de la frecuencia cardiaca de pacientes con fibrilación auricular



TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE

Desde hace años las guías del *American College of Cardiology/ American Heart Association/ European Society of Cardiology* y de la Sociedad Española de Cardiología recomiendan la ACO en pacientes con fibrilación auricular no valvular con alto riesgo de complicaciones embólicas y ausencia de contraindicaciones para esta terapia. Sin embargo, aproximadamente 2 de cada 10 pacientes diagnosticados con FANV en España no reciben ACO. Siendo el tratamiento en estos pacientes inadecuado⁽¹⁸⁾.

VALORACIÓN DEL RIESGO TROMBOEMBÓLICO

La escala CHA₂DS₂-VASc (C: insuficiencia cardíaca; H: hipertensión; A: edad; ≥75 doble; D: diabetes; S: ictus doble; V: afectación vascular; A: edad de 65-74 años; Sexo: femenino) se ha validado en múltiples cohortes y la evidencia acumulada demuestra que esta escala es la mejor a la hora de identificar a pacientes de riesgo verdaderamente bajo con FA⁽⁹⁾ (TABLA 3).

VALORACIÓN DEL RIESGO DE SANGRADO

Existen varias escalas validadas para la valoración del riesgo hemorrágico; quizás la más utilizada y de fácil manejo para el médico de familia sea la escala HAS-BLED (TABLA 4).

Una puntuación por encima de 3 no contraindica la anticoagulación, pero sí obliga a un seguimiento estrecho intentando corregir los factores de riesgo hemorrágico reversibles (presión arterial incontrolada, uso concomitante de ácido acetilsalicílico/antiinflamatorios no esteroideos, cociente internacional normalizado [INR] lábil).

Tabla 3. Valoración del riesgo tromboembólico en FA. Escala CHA₂DS₂-VASc

Clasificación CHA ₂ DS ₂ -VASc	Puntuación	Riesgo anual de ictus
Insuficiencia cardíaca congestiva/ disfunción VI	1	0 %
Hipertensión	1	1,3 %
Edad ≥74 años	2	2,2 %
Diabetes <i>mellitus</i>	1	3,2 %
Ictus o AIT	2	4 %
Edad 65-74 años	1	6,7 %
Enfermedad vascular*	1	9,8 %
Sexo femenino	1	9,6 %
Puntuación máxima	9	6,7 %
	9	15,2 %

*Se considerarán enfermedad vascular: infarto agudo de miocardio, placa aórtica compleja en ECO TE, enfermedad arterial periférica (revascularización previa, amputación, datos de angiografía)
AIT: ataque isquémico transitorio; VI: ventrículo izquierdo

Tabla 4. Valoración del riesgo de sangrado en FA. Escala HAS-BLED

H	Hipertensión Presión arterial >160 mmHg	1
A	Alteración de la función renal. Creatinina ≥2,26 mg/dl, diálisis o trasplante renal. Alteración de la función hepática. Cirrosis/ bilirrubina >x2 límite superior; GOT/GPT >x3 límite superior	1 o 2
S	Ictus (<i>Stroke</i>)	1
B	Antecedentes de sangrado o predisposición (<i>Bleeding</i>) Diátesis hemorrágica, anemia...	1
L	INR lábil o inestable, con controles de INR elevados. INR en rango <60 % del tiempo	1
E	Ancianos, edad >65 años	1
D	Fármacos que favorecen el sangrado (<i>Drugs</i>). Antiagregantes, antiinflamatorios no esteroideos. Ingesta regular de alcohol	1 o 2

Modificado de Pisters R, et al. *Chest* 2010;138:1093-100.

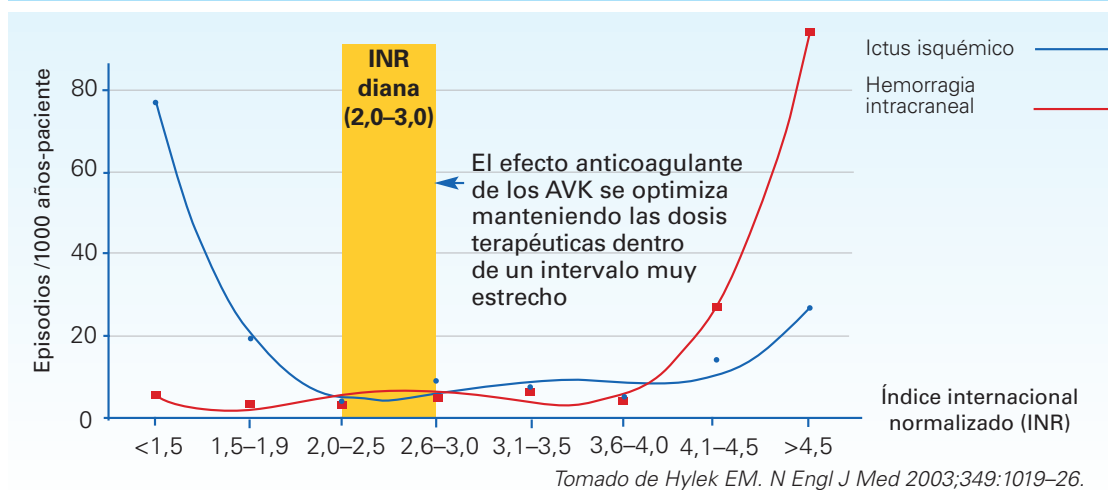
ELECCIÓN DE TRATAMIENTO ANTITROMBÓTICO

Inconvenientes de los antagonistas de la vitamina K (AVK)

La warfarina y el acenocumarol, aunque muy utilizados y eficaces en la prevención de tromboembolismo, presentan múltiples limitaciones y desventajas en la aplicación clínica diaria (TABLA 5), con incremento de los eventos adversos⁽¹⁹⁻²¹⁾:

- Inicio de acción lento.
- Estrecho margen terapéutico (FIGURA 10).
- Necesidad de múltiples controles.
- Múltiples interacciones con alimentos y fármacos.
- Alta tasa de abandono del tratamiento.

Figura 10. Intervalo terapéutico estrecho con antagonistas de la vitamina K (AVK)

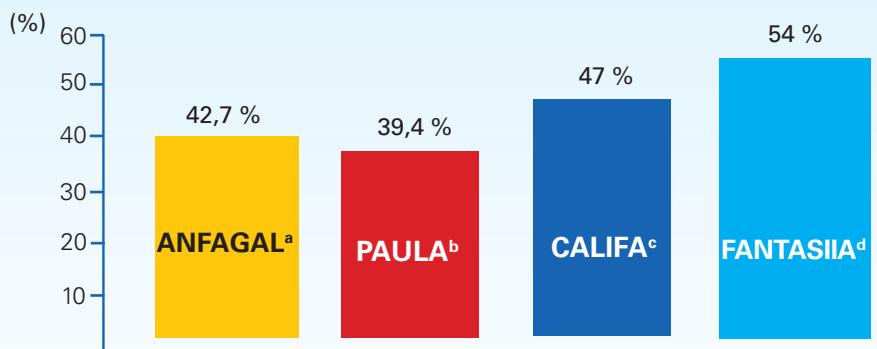


Un problema importante en el tratamiento con los AVK es el conseguir el «tiempo en rango terapéutico» (TRT), definido habitualmente como el porcentaje de determinaciones del INR en rango (INR 2-3), en los grandes estudios^(19,20,22,23) no supera el 60-65 %, y en la práctica clínica habitual es muy inferior; estudios recientes han demostrado que la calidad de la anticoagulación en el ámbito de la Atención Primaria en España es mejorable^(21,24-26), y existe cierto nihilismo médico ante el mal control⁽²⁷⁾ (FIGURA 11).

Tabla 5. Limitaciones de los antagonistas de la vitamina K

Limitación	Consecuencias
Lento inicio de acción	Necesidad de solapamiento con heparina
Cinética dinámica no predecible <ul style="list-style-type: none"> Variaciones genéticas Interacciones (fármacos y dietas) 	Dosis variables Frecuentes controles (INR)
Estrecho rango terapéutico	Frecuentes controles (INR)/alta tasa de abandono
Múltiples controles (INR)	Costes
Teratogenicidad	Contraindicado en el embarazo
Impacto de las comorbilidades	Controles frecuentes en la farmacocinética y farmacodinámica

Modificada de Bauer KA. *Curr Opin Hematol* 2008;15(5):509–15.

Figura 11. Mal control con AVK en diferentes estudios observacionales*


*TTR <65 %. Método Rosendaal

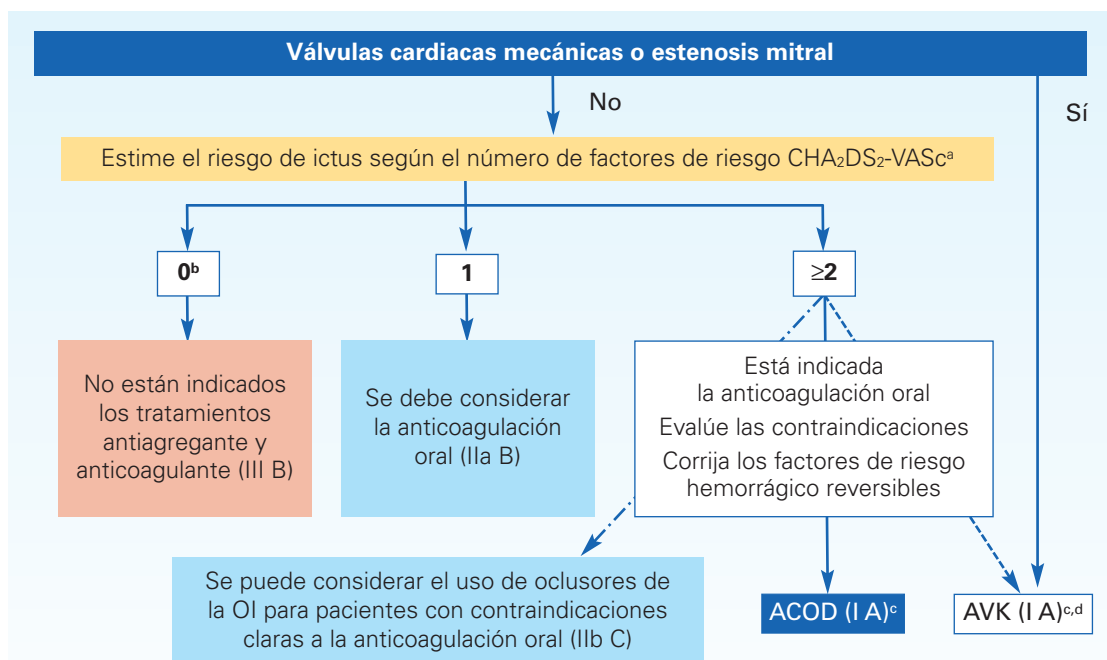
a. Cinza-Sanjurjo S, et al. ANFAGAL Study. *Rev Esp Cardiol*. 2015; 68(9):753–60. b. Barrios V, et al. PAULA Study. *Rev Esp Cardiol*. 2015;68(9):769–76. c. Anguita M, et al. *Rev Esp Cardiol*. 2015;68-761–8. d. Moreno-Arribas J, et al. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2016;21:150–6.

ANTICOAGULANTES DE ACCIÓN DIRECTA (ACOD)

Como ya hemos comentado, los ACOD han demostrado no inferioridad, más seguridad y menor número de hemorragias intracraneales (HIC) en comparación con los AVK, las guías los recomiendan sobre los AVK para la gran mayoría de los pacientes con FA no valvular^(7,8) (FIGURA 12).

La posibilidad de poder predecir un buen o mal control del tratamiento anticoagulante podría guiar el uso de AVK o de ACOD. Se ha propuesto y validado la escala SAME-TT₂R₂⁽²⁸⁾ (sexo, edad [<60 años], antecedentes médicos [al menos 2 de los siguientes: hipertensión, diabetes, enfermedad coronaria, vasculopatía periférica, insuficiencia cardíaca, ictus previo, enfermedad pulmonar crónica, insuficiencia renal o hepática], tratamiento [fármacos que puedan interferir]; todos estos factores 1 punto; tabaquismo activo 2 puntos, y raza [los no caucásicos 2 puntos]).

Figura 12. Intervalo terapéutico estrecho con AVK



a. CHA₂DS₂-VASc: insuficiencia cardíaca congestiva o disfunción ventricular izquierda, hipertensión, edad ≥ 75 años (doble), diabetes, ictus (doble)-enfermedad vascular, edad 65-74 años y sexo (mujer). b. Incluye a mujeres sin otros factores de riesgo de ictus. c. IIa B para mujeres con un solo factor de riesgo de ictus adicional. d. I B para pacientes con válvulas cardíacas mecánicas o estenosis mitral.

ACOD: anticoagulante oral directo; AVK: antagonista de la vitamina K; OI: orejuela izquierda

Tomado de Kirchhof P, et al. Eur Heart J. 2016;7;37(38):2893–962⁽⁷⁾.

La escala SAME-TT₂R₂ (TABLA 6) predice qué pacientes presentarán mal control de INR y podría ayudar a la toma de decisiones en el manejo de los pacientes con FA no valvular. Una puntuación SAM-TT₂R₂ 0–1 indica que los AVK podrían ir bien, y aquellos que presenten puntuación SAM-TT₂R₂ ≥ 2 son propensos a tener mal control anticoagulante con AVK y los ACOD podrían ser una mejor opción (FIGURA 13).

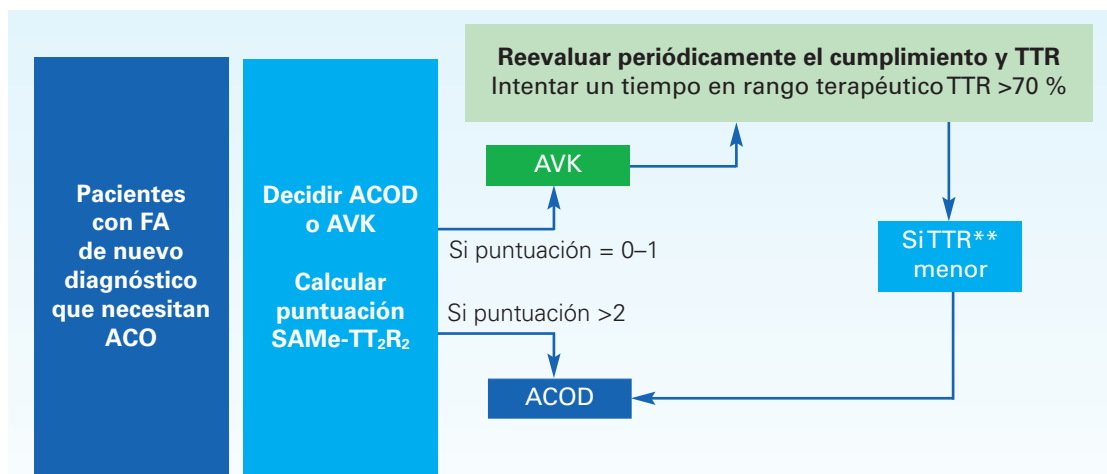
Tabla 6. SAME-TT₂R₂ para predecir los pacientes que presentaran mal control de INR

Acrónimo	Definición	Puntuación
S	Sexo (mujer)	1
A	Edad (<60 años)	1
M	Historial médico*	1
e		
T	Tratamiento: interacciones, ejemplo amiodarona para control del ritmo	1
T	Tabaco	2
R	Raza	2
Puntuación máxima		8

*Al menos 2 de las siguientes: hipertensión, diabetes, infarto de miocardio, enfermedad arterial periférica, insuficiencia cardíaca congestiva, ictus previo, enfermedad pulmonar, hepática o enfermedad renal.

Tomado de Apostolakis S, et al. Chest 2013;144:1555–63⁽²⁸⁾.

Figura 13. Algoritmo de utilización de la escala SAME-TT₂R₂



FA: fibrilación auricular; ACO: anticoagulación oral; AVK: antagonista de la vitamina K, ACOD: anticoagulante oral directo; TTR: tiempo en rango terapéutico

Proietti M, et al. Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother (2015). Doi:<http://dx.doi.org/10.1093/ehjcvp/pvv012>

MANEJO DE LOS ANTICOAGULANTES ORALES DIRECTOS: EVIDENCIAS

No existen estudios que realicen un análisis comparativo directo en los objetivos de eficacia entre los diferentes ACOD, pero sí podemos obtener algunas conclusiones de los datos obtenidos de los estudios publicados⁽²⁹⁾ (TABLA 7 Y FIGURAS 15 Y 16).

Tabla 7. Comparación de las características de ACOD aprobados

	Dabigatrán (RE-LY)	Rivaroxaban (ROCKET AF)	Apixaban (ARISTOTLE)	Edoxabán (ENGAGE AF-TIMI 48)
Mecanismo	Inhibidor oral directo de la trombina	Inhibidor oral directo del factor Xa	Inhibidor oral directo del factor Xa	Inhibidor oral directo del factor Xa
Biodisponibilidad (%)	6	66 en ayunas, 80-100 con comida	50	62
Tiempo hasta nivel pico (h)	3	2-4	3	1-2
Vida media (h)	12-17	5-13	9-14	10-14
Excreción	80 % renal	66 % hepática, 33 % renal	27 % renal	50 % renal
Dosis	150 mg/12 h o 110 mg/12 h	20 mg/24 h	5 mg/12 h	60 mg/24 h o 30 mg/24 h
Reducción de la dosis para pacientes seleccionados	Se recomienda dabigatrán 110 mg para pacientes >80 años y/o riesgo alto de sangrado	Rivaroxaban, 15 mg/24 h si el ACr es 30-49 ml/min	Apixaban, 2,5 mg/12 h en caso de al menos 2 de los siguientes: edad ≥80 años, peso corporal ≥60 kg o creatinina sérica ≥1,5 mg/dl (133 μmol/l)	Edoxabán 60 mg se reduce a 30 mg/24 h y edoxabán 30 mg se reduce a 15 mg/24 h en caso de al menos 1 de los siguientes: ACr 30-50 ml/min, peso corporal ≤60 kg, uso concomitante de verapamilo o quinidina o dronedarona
Diseño del estudio	Distribución aleatoria, sin enmascaramiento	Distribución aleatoria, enmascaramiento doble	Distribución aleatoria, enmascaramiento doble	Distribución aleatoria, enmascaramiento doble
Nº de pacientes	18.113	14.264	18.201	21.105
Seguimiento (años)	2	1,9	1,8	2,8
Grupos aleatorizados	Warfarina con ajustes de dosis frente a dosis de dabigatrán enmascaradas (150 mg/12 h, 110 mg/12 h)	Warfarina con ajustes de dosis frente a rivaroxaban 20 mg/24 h	Warfarina con ajustes de dosis frente a apixaban 5 mg/12 h	Warfarina con ajustes de dosis frente a edoxabán (60 mg/24 h, 30 mg/24 h)
Edad (años)	71,5 ± 8,7	73 (65-78)	70 (63-76)	72 (64-78)
Sexo masculino, %	63,6	60,3	64,5	61,9
Escala CHADS ₂ , media	2,1	3,5	2,1	2,8

	RE-LY		ROCKET AF		ARISTOTLE		ENGAGE AF-TIMI 48			
	W	Dabigatrán 150	Dabigatrán 110	W	Rivaroxaban	W	Apixaban	W	Edoxabán 60	Edoxabán 30
	n= 6.022	n= 6.076	n= 6.015	n= 7.133	n= 7.131	n= 9.081	n= 9.120	n= 7.036	n= 7.035	n= 7.034*
	Tasa de complicaciones, %/año	Tasa de complicaciones, %/año (RR vs. warfarina)	Tasa de complicaciones, %/año (RR vs. warfarina)	Tasa de complicaciones, %/año	Tasa de complicaciones, %/año (HR vs. warfarina)	Tasa de complicaciones, %/año	Tasa de complicaciones, %/año (HR vs. warfarina)	Tasa de complicaciones, %/año	Tasa de complicaciones, %/año (HR vs. warfarina)	Tasa de complicaciones, %/año (HR vs. warfarina)
Ictus/ embolia sistémica	1,72	1,12 (0,65; 0,52-0,81; para no inferioridad y superioridad, p <0,001)	1,54 (0,89; 0,73-1,09; para no inferioridad, p <0,001)	2,4	2,1 (0,88; 0,75-1,03; para no inferioridad p <0,001, para superioridad, p = 0,12)	1,6	1,27 (0,79; 0,66-0,95; p <0,001 para no inferioridad, p = 0,01 para superioridad)	1,8	1,57 (0,87; 0,73-1,04; p <0,001 para no inferioridad, p = 0,08 para superioridad)	2,04 (1,13; 0,96-1,34; p = 0,005 para no inferioridad, p = 0,10 para superioridad)
Ictus isquémico	1,22	0,93 (0,76; 0,59-0,97; p = 0,03)	1,34 (1,10; 0,88-1,37; p = 0,42)	1,42	1,34 (0,94; 0,75-1,17; p = 0,581)	1,05	0,97 (0,92; 0,74-1,13; p = 0,42)	1,25	1,25 (1,00; 0,83-1,19; p = 0,97)	1,77 (1,41; 1,19-1,67; p <0,001)
Ictus hemorrágico	0,38	0,10 (0,26; 0,14-0,49; p <0,001)	0,12 (0,31; 0,17-0,56; p <0,001)	0,44	0,26 (0,59; 0,37-0,93; p = 0,024)	0,47	0,24 (0,51; 0,35-0,75; p <0,001)	0,47	0,26 (0,54; 0,38-0,77; p <0,001)	0,16 (0,33; 0,22-0,50; p <0,001)
Hemorragia grave	3,61	3,40 (0,94; 0,82-1,08; p = 0,41)	2,92 (0,80; 0,70-0,93; p = 0,003)	3,45	3,60 (1,04; 0,90-2,30; p = 0,58)	3,09	2,13 (0,69; 0,60-0,80; p <0,001)	3,43	2,75 (0,80; 0,71-0,91; p <0,001)	1,61 (0,47; 0,41-0,55; p <0,001)
Hemorragia intracraneal	0,77	0,32 (0,42; 0,29-0,61; p <0,001)	0,23 (0,29; 0,19-0,45; p <0,001)	0,74	0,49 (0,67; 0,47-0,92; p = 0,02)	0,8	0,33 (0,42; 0,30-0,58; p <0,001)	0,85	0,39 (0,47; 0,34-0,63; p <0,001)	0,26 (0,30; 0,21-0,43; p <0,001)
Hemorragia GI grave	1,09	1,60 (1,48; 1,19-1,86; p <0,001)	1,13 (1,04; 0,82-1,33; p = 0,74)	1,24	2,00 (1,61; 1,30-1,99; p <0,001)	0,86	0,76 (0,89; 0,70-1,15; p = 0,37)	1,23	1,51 (1,23; 1,02-1,50; p = 0,03)	0,82 (0,67; 0,53-0,83; p <0,001)
Infarto de miocardio	4,13	0,81 (1,27; 0,94-1,71; p = 0,12)	0,82 (1,29; 0,96-1,75; p = 0,09)	1,12	0,91 (0,81; 0,63-1,06; p = 0,12)	0,61	0,53 (0,88; 0,66-1,17; p = 0,37)	0,75	0,70 (0,94; 0,74-1,19; p = 0,60)	0,89 (1,19; 0,95-1,49; p = 0,13)
Muerte por cualquier causa	4,13	3,64 (0,88; 0,77-1,00; p = 0,051)	3,75 (0,91; 0,80-1,03; p = 0,13)	2,21	1,87 (0,85; 0,70-1,02; p = 0,07)	3,94	3,52 (0,89; 0,80-0,99; p = 0,047)	4,35	3,99 (0,92; 0,83-1,01; p = 0,08)	3,80 (0,87; 0,79-0,96; p = 0,006)

* 1.785 pacientes tuvieron que ser ajustados a edoxaban 15 mg, que es una dosis no aprobada en España. ACOD: anticoagulante oral directo; ACR: aclaramiento de creatinina; GI: gastrointestinal; W: warfarina

Figura 15. Ictus o embolismo sistémico

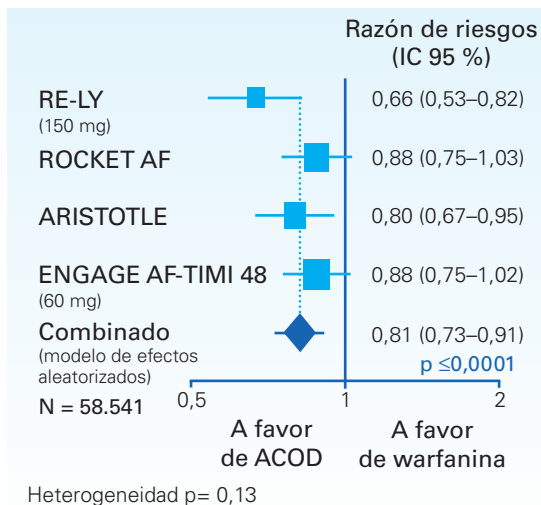
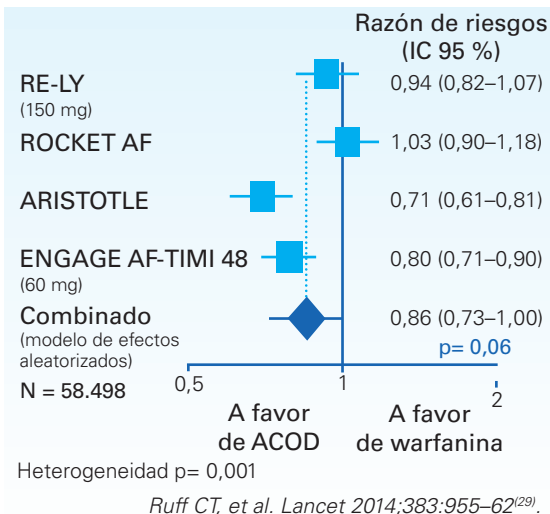


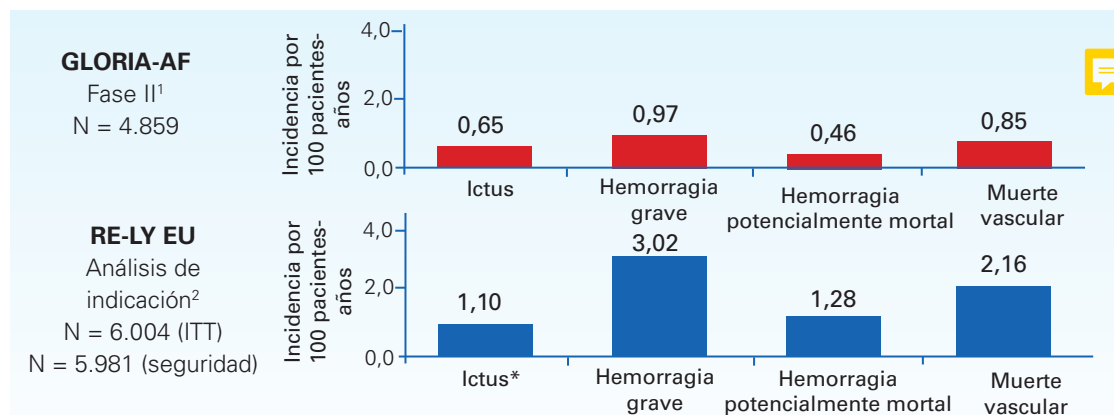
Figura 16. Sangrado grave



Estudios en vida real⁽³⁰⁾ han ratificado las evidencias de eficacia y seguridad demostradas en los estudios pivotaes. El estudio GLORIA-AF⁽³¹⁾, que incluyó a 2937 pacientes y un seguimiento de 2 años, puso de manifiesto que el uso de dabigatrán condujo a una baja incidencia de ictus isquémico, sangrado grave e infarto de miocardio (FIGURA 17).

En un trabajo reciente, Staerk *et al*⁽³²⁾ aportan datos de un amplio registro de pacientes daneses tratados con ACOD, y concluyen que dabigatrán se asoció con un menor riesgo de hemorragia intracraneal que rivaroxaban o apixaban (TABLA 8).

Figura 17. GLORIA-AF confirma la seguridad y eficacia de dabigatrán en 2 años de seguimiento



No se pretende una comparación directa ya que las poblaciones pueden diferir. * Ictus isquémico solo en el análisis RE-LY, ictus isquémico más hemorrágico en el análisis GLORIA-AF; ITT: intención de tratar

1. Huisman MV, et al. Am Heart J. 2018;198:55-63. 2. Lip GYH et al. Thromb Haemost. 2014;111:933-942.

Tabla 8. Resultados de los ACOD en pacientes con FA que inician tratamiento anticoagulante en dosis estándar

En un año				
	Nº de eventos	Riesgo absoluto estandarizado (IC 95 %)	Diferencia de riesgo absoluto (IC 95 %)*	Diferencia de riesgo absoluto (IC 95 %)*
Ictus/tromboembolismo				
Dabigatrán	102	1,73 (1,41 a 2,14)	Referencia	—
Rivaroxaban	107	1,73 (1,43 a 2,03)	0,00 (-0,50 a 0,44)	Referencia
Apixaban	148	1,98 (1,67 a 2,31)	0,25 (-0,33 a 0,72)	0,24 (-0,20 a -0,68)
Ictus isquémico				
Dabigatrán	60	1,02 (0,77 a 1,35)	Referencia	—
Rivaroxaban	57	0,91 (0,70 a 1,12)	-0,12 (-0,51 a 0,22)	Referencia
Apixaban	75	0,99 (0,77 a 1,24)	-0,03 (-0,47 a 0,35)	0,09 (-0,22 a 0,39)
Hemorragia grave				
Dabigatrán	114	1,84 (1,53 a 2,23)	Referencia	—
Rivaroxaban	175	2,78 (2,42 a 3,17)	0,93 (0,38 a 1,45)*	Referencia
Apixaban	154	2,24 (1,91 a 2,60)	0,40 (-0,09 a 0,85)	-0,54 (-0,99 a -0,05)*
Hemorragia intracraneal				
Dabigatrán	10	0,19 (0,10 a 0,32)	Referencia	—
Rivaroxaban	28	0,42 (0,29 a 0,59)	0,23 (0,06 a 0,41)*	Referencia
Apixaban	23	0,37 (0,25 a 0,51)	0,18 (0,01 a 0,34)*	-0,05 (-0,24 a 0,12)
Hemorragia gastrointestinal				
Dabigatrán	64	1,03 (0,79 a 1,34)	Referencia	—
Rivaroxaban	72	1,18 (0,95 a 1,43)	0,15 (-0,24 a 0,51)	Referencia
Apixaban	71	0,98 (0,78 a 1,23)	-0,05 (-0,42 a 0,29)	-0,20 (-0,50 a 0,10)

* La correspondiente prueba de diferencias de riesgo absoluto para detectar diferencias significativas entre el riesgo absoluto estandarizados. La significación estadística se obtiene cuando los límites de confianza del 95 % para la diferencia en los riesgos absolutos no contienen cero

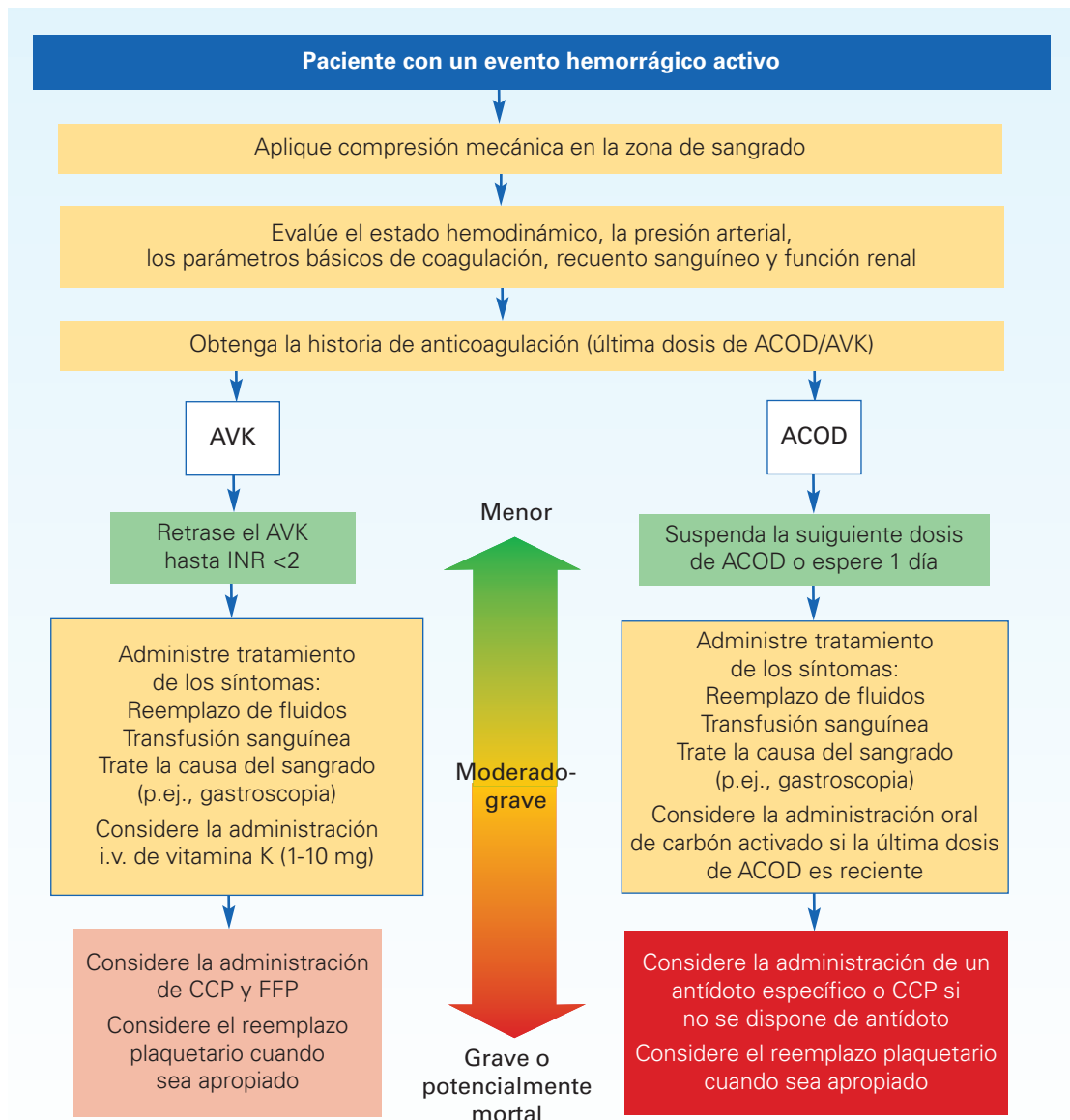
Tomado de Staerk L, et al. *J Intern Med.* 2018;283:45–55⁽³²⁾.

MANEJO DE LAS HEMORRAGIAS EN EL PACIENTE ANTICOAGULADO

En todo paciente anticoagulado es muy importante realizar una prevención de los factores de riesgo que pueden facilitar el sangrado, como son las caídas, el control estricto de la presión arterial, evitar el abuso de alcohol, la polimedicación, la protección gástrica, etc.

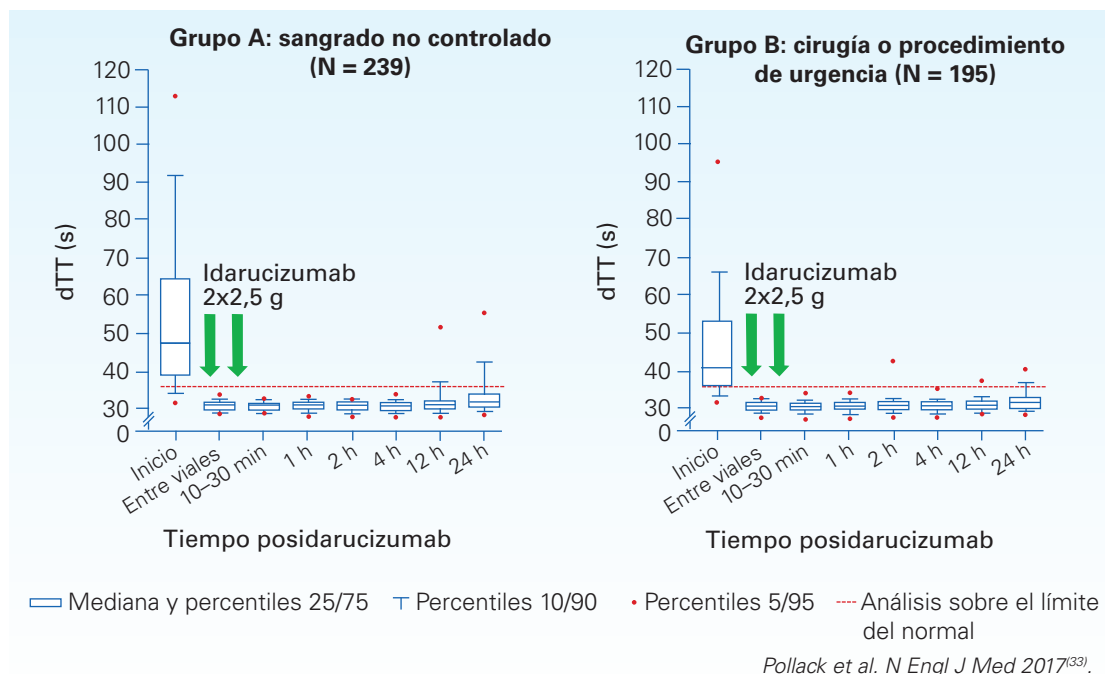
Es obligado en todo paciente con hemorragia realizar una evaluación clínica minuciosa, anamnesis detallada, exploración física, hemograma completo, valorar la función renal y el test de coagulación e INR en pacientes tratados con AVK (**FIGURA 18**).

Figura 18. Manejo de una hemorragia en paciente con ACOD



CEP: concentrado de complejo de protrombina; FFP: plasma fresco congelado
Tomado de Kirchhof P, et al. Eur Heart J. 2016;7;37(38):2893-962⁽⁷⁾.

Aunque la terapia con ACOD ha demostrado ser más efectiva y más segura que los AVK, actualmente solo disponemos antídoto específico y o agente de reversión para los pacientes tratados con dabigatrán. **Idarucizumab**⁽³³⁾ es un fragmento de anticuerpo monoclonal humanizado que se une al dabigatrán y revierte su efecto rápidamente (FIGURA 19).

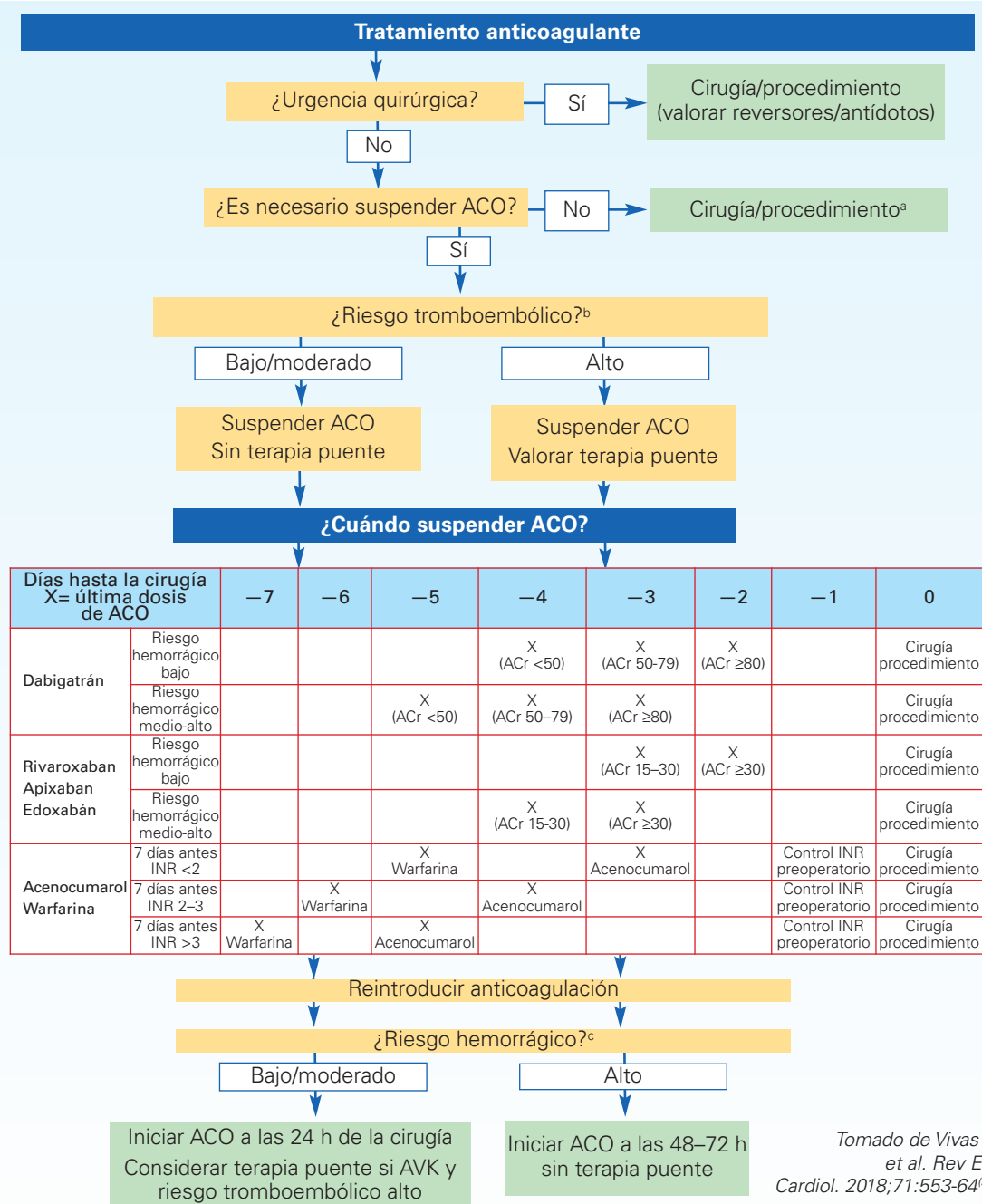
Figura 19. RE-VERSE ADTM: reversión de dabigatrán medido con el tiempo de trombina diluido (dTT)


En la mayoría de las intervenciones no sería preciso realizar suspensión del tratamiento anticoagulante. La decisión de retirar o mantener dicho tratamiento estará determinada por el riesgo trombótico y por el riesgo hemorrágico⁽³⁴⁾ (**FIGURA 20**).

En los datos aportados de seguridad en el manejo perioperatorio de los pacientes con ACOD, dabigatrán, en comparación con warfarina, se asoció con: tasas similares de hemorragia periprocedimiento (incluyendo hemorragia grave y mortal), una tasa similar de complicaciones trombóticas y tendencia hacia una menor tasa de hemorragia grave en pacientes que se sometieron a cirugía de urgencia; en los pacientes que se sometieron a procedimientos dentro de las 48 horas de la interrupción de la anticoagulación, dabigatrán redujo sustancialmente el riesgo de hemorragia frente a warfarina⁽³⁵⁾.

Además, en un estudio más reciente en pacientes con FA sometidos a intervencionismo coronario percutáneo con *stent*, RE-DUAL PCI⁽³⁶⁾, ambas dosis de dabigatrán redujeron el sangrado (reducción del riesgo absoluto del 11,5 % y 5,5 % en hemorragias graves o no graves pero clínicamente relevantes respectivamente) y mostraron no inferioridad a las dosis de 110 mg y 150 mg respectivamente en eficacia frente a warfarina (**FIGURA 21**).

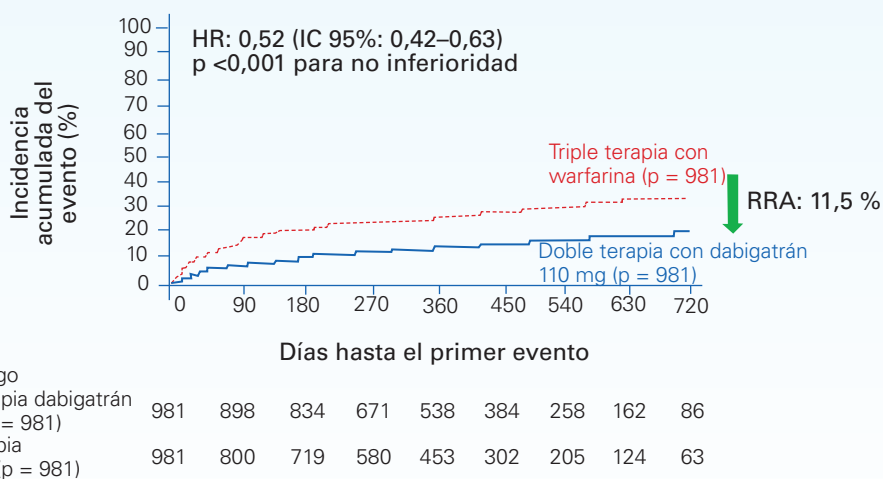
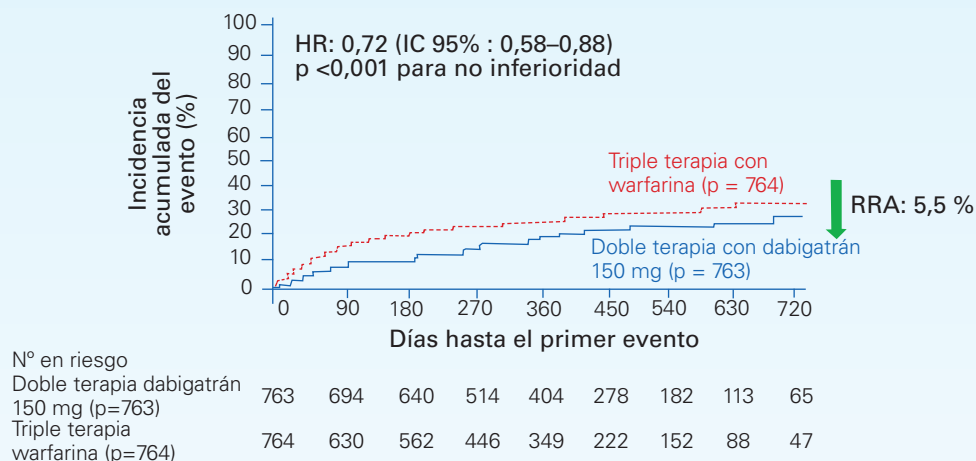
Figura 20. Recomendaciones para la retirada y reintroducción de los anticoagulantes orales en función del tipo de intervención y los riesgos tromboembólico y hemorrágico



Tomado de Vivas D, et al. Rev Esp Cardiol. 2018;71:553-64⁽³⁴⁾.

ACO: anticoagulación oral; AVK: antagonista de la vitamina K; ACr: aclaramiento de creatinina (ml/min); INR: cociente internacional normalizado; a. Clasificación del riesgo trombótico; b. Clasificación del riesgo hemorrágico; c. De ser necesario, suspender el ácido acetilsalicílico 3 días antes de la intervención

Figura 21. Reducción de riesgo de hemorragia grave con dabigatrán en pacientes sometidos a ICP

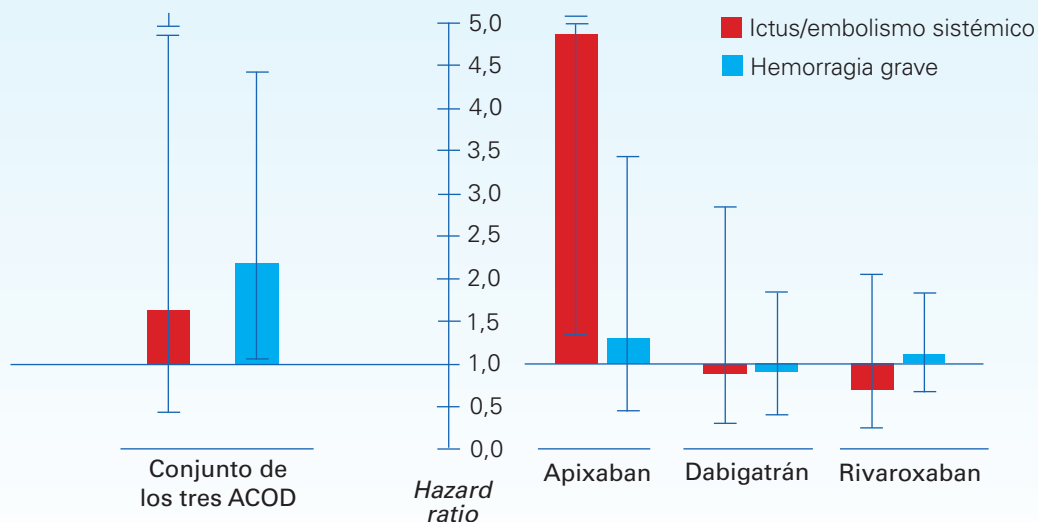


RRA: reducción del riesgo absoluto

Adaptado de Cannon CP, et al. *N Engl Med.* 2017;377(16):1513–24.

Se debe insistir en la importancia de la adherencia y seguir lo indicado en ficha técnica y las guías⁽⁷⁾ para la correcta prescripción. Los datos aportados por estudios en vida real han puesto en evidencia que existe una incorrecta dosificación⁽³⁷⁾ de los ACOD, siendo necesario e importante monitorizar regularmente la función renal para ajustar la dosis en los pacientes que reciben ACOD (**FIGURA 22 Y TABLA 9**).

Figura 22. Consecuencias de la dosis inadecuada de ACOD (no ajuste por función renal)



Tomado de Yao X, et al. *J Am Coll Cardiol* 2017;69(23):2779–90⁽³⁷⁾.

Tabla 9. Uso de los ACOD según la función renal

Filtrado glomerular (ml/min)	Dabigatrán (c/12h)	Rivaroxaban (c/24h)	Edoxabán (c/24h)	Apixaban (c/12h)
>50	150 mg	20 mg	60 mg ^c	5 mg 2,5 mg ^b
30–49	150 mg 110 mg ^a	15 mg	30 mg	5 mg 2,5 mg ^b
15–29	No	15 mg	30 mg	2,5 mg
<15	No	No	No	No

a. 2 x 110 mg en pacientes con alto riesgo de hemorragia (por ficha técnica). b. 2 x 2,5 mg solo si se cumplen al menos dos de los tres siguientes: edad ≥ 80 años, peso corporal ≤ 60 kg, creatinina $\geq 1,5$ mg/dl (133 μ mol/l). c. Se pueden aplicar otros criterios de reducción de dosis (peso ≤ 60 kg, tratamiento concomitante con un inhibidor potente de la gp-P). Uso con precaución: dabigatrán en la insuficiencia renal moderada (≥ 30 ml/min), inhibidores del FXa en la insuficiencia renal grave (15–29 ml/min), edoxabán en la función renal «supranormal» (>95 ml/min).

Modificado de Steffel J, et al. *Eur Heart J*. 2018;29:1330–93⁽⁸⁾.

1. Fuster V, et al; ACC/AHA/ESC: Guía de práctica clínica 2006 para el manejo de pacientes con fibrilación auricular. *Rev Esp Cardiol*. 2006;59:1329.e1-64.
2. Durán Parrondo C, et al. Anticoagulación oral. *An Med Interna*. 2003;20:377-84.
3. Go AS, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the Anticoagulation and Risk Factors In Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA* 2001;285:2370-5.
4. Wattigney WA, et al. Increased atrial fibrillation mortality: United States, 1980-1998. *Am J Epidemiol*. 2002;155:819-26.
5. Benjamin EJ, et al. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study. *JAMA* 1994;271:840-4.
6. Miyasaka Y, et al. Mortality trends in patients diagnosed with first atrial fibrillation: a 21-year community-based study. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49:986-92.
7. Kirchhof P, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2016;7;37:2893-962.
8. Steffel J, 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. *Eur Heart J*. 2018;39:1330-93.
9. Camm AJ, et al; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG) 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J*. 2012;33:2719-47.
10. Miyasaka Y, et al. Secular trends in incidence of atrial fibrillation in Olmsted County, Minnesota, 1980 to 2000, and implications on the projections for future prevalence. *Circulation* 2006;11;114:119-25.
11. García-Acuña JM, et al. La fibrilación auricular permanente en las enfermedades cardiovasculares en España. Estudio CARDIOTENS 1999. *Rev Esp Cardiol*. 2002;55:943-52.
12. Cea-Calvo L, et al; Investigadores del estudio PREV-ICTUS. Prevalencia de fibrilación auricular en la población española de 60 o más años de edad. Estudio PREV-ICTUS. *Rev Esp Cardiol* 2007;60:616-24.
13. Barrios V, et al. Pacientes con fibrilación auricular asistidos en consultas de atención primaria. Estudio Val-FAAP *Rev Esp Cardiol*. 2012;65:47-53.
14. Gómez-Doblas JJ, et al. Prevalencia de fibrilación auricular en España. Resultados del estudio OFRECE. *Rev Esp Cardiol*. 2014;67(4):259-69.
15. Gersh BJ, et al. Tratamiento antiagregante plaquetario y anticoagulante para la prevención del ictus en pacientes con fibrilación auricular no valvular: nuevos avances basados en la evidencia *Rev Esp Cardiol*. 2011;64:260-8.
16. Gladstone DJ, et al. Potentially preventable strokes in high-risk patients with atrial fibrillation who are not adequately anticoagulated *Rev Stroke*. 2009;40:235-40.
17. Wyse DG, et al. Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Investigators A comparison of rate control and rhythm control in patients with a atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2002;347:1825-33.
18. Polo García J, et al. Profiling of patients with non-valvular atrial fibrillation and moderate-to-high risk of stroke not receiving oral anticoagulation in Spain. *SEMERGEN*. 2018 Dec 17. pii: S1138-3593(18)30415-5. [Epub ahead of print].
19. Granger CB, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:981-92.
20. Giugliano RP, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2013;369:2093-104.
21. Barrios V, et al. Control de la anticoagulación en pacientes con fibrilación auricular no valvular asistidos en atención primaria en España. Estudio PAULA. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2015 Jul 11. pii: S1885-5857(15)00234-0.
22. Connolly SJ, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361:1139-51
23. Patel MR, et al; ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365: 883-91.
24. Anguita M, et al; en representación de los investigadores del estudio CALIFA Calidad de la anticoagulación con antagonistas de la vitamina K en España: prevalencia del mal control y factores asociados. *Rev Esp Cardiol*. 2014. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2014.11.022>.
25. Cinza Sanjurjo S, Rey Aldana D, Gestal Pereira E, et al. Degree of Anticoagulation Control in Patients With Atrial Fibrillation in Spain: Need to Minimize Biases and Contextualize Results. Response by Cinza Sanjurjo et al. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2016; 69(3):357-8.
26. Bertomeu-Gonzalez V, et al. Quality of Anticoagulation With Vitamin K Antagonists. *Clin Cardiol* 2015;38:357-364.
27. Escobar C, et al. Therapeutic behavior of primary care physicians in patients with atrial fibrillation taking vitamin K antagonists not adequately controlled, *Eur J Intern Med*. 2016;30:e17-8.
28. Apostolakis S, et al. Factors affecting quality of anticoagulation control among patients with atrial fibrillation on warfarin: the SAME-TT2R2 score. *Chest* 2013;144:1555-63.
29. Ruff CT, et al. 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.
30. Graham DJ, et al. Cardiovascular, Bleeding, and Mortality Risks in Elderly Medicare Patients Treated with Dabigatran or Warfarin for Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Circulation*. 2015;131:157-64.
31. Huisman MV, et al; GLORIA-AF Investigators. Two-year follow-up of patients treated with dabigatran for stroke prevention in atrial fibrillation: Global Registry on Long-Term Antithrombotic Treatment in Patients with Atrial Fibrillation (GLORIA-AF) registry. *Am Heart J*. 2018;198:55-63.
32. Staerk L, et al. Standard and reduced doses of dabigatran, rivaroxaban and apixaban for stroke prevention in atrial fibrillation: a nationwide cohort study. *J Intern Med*. 2018;283:45-55.
33. Pollack CV Jr, et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal - Full Cohort Analysis. *N Engl J Med*. 2017;377:431-41.
34. Vivas D, et al. Manejo perioperatorio y periprocedimiento del tratamiento antitrombótico: documento de consenso de SEC, SEDAR, SEACV, SECTCV, AEC, SECPRE, SEPD, SEGO, SEHH, SETH, SEMERGEN, SEMFYC, SEMG, SEMICYUC, SEMI, SEMES, SEPAR, SENEC, SEO, SEPA, SERVEI, SECOT y AEU. *Rev Esp Cardiol*. 2018;71:553-64.
35. Healey JS, et al; RE-LY Investigators. Periprocedural bleeding and thromboembolic events with dabigatran compared with warfarin: results from the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy (RE-LY) randomized trial. *Circulation*. 2012;126:343-8.
36. Cannon CP, et al; RE-DUAL PCI Steering Committee and Investigators. Dual Antithrombotic Therapy with Dabigatran after PCI in Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2017;377(16):1513-1524.
37. Yao X, et al. Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulant Dosing in Patients With Atrial Fibrillation and Renal Dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:2779-90.

