

Posicionamiento de SEMERGEN sobre la utilización de los anticoagulantes orales de acción directa

DOCUMENTO AVALADO POR:



Autores:

- Jose Luis Llisterri Caro (coordinador)
- Vicente Pallarés Carratalá
- José Polo García
- Miguel Ángel Prieto Díaz

CONTENIDO

Posicionamiento de SEMERGEN con respecto a la utilización de Anticoagulantes orales de acción directa	3
Referencias	7
Tablas y gráficos.....	11

IMPORTANCIA DE LA FIBRILACIÓN AURICULAR

Ante todo paciente mayor de 60 años, sobre todo en el caso de pacientes ancianos con factores de riesgo, resulta imprescindible realizar una búsqueda activa de la fibrilación auricular (FA), aunque el paciente se encuentre asintomático¹⁻⁵.

Los pacientes con FA tienen el doble de riesgo de muerte en comparación con los pacientes sin FA. Además, también tienen más riesgo de infarto de miocardio, pero, sobre todo, tienen aumentado hasta en 5 veces el riesgo de ictus⁶⁻⁸. En comparación con los ictus causados por otras etiologías, los ictus asociados a la FA tienen mayor mortalidad, producen más secuelas y tienen mayor riesgo de recurrencias⁶. Asimismo, los costes sanitarios asociados al ictus son tremendamente elevados⁹.

NECESIDAD DEL TRATAMIENTO ANTITROMBÓTICO

La prevención de las complicaciones tromboembólicas es uno de los pilares en el manejo de todos los pacientes con FA.

Las escalas de estratificación de riesgo (CHADS₂, CHA₂DS₂-VASc) sirven para establecer la indicación de anticoagulación. En cambio, las diferentes escalas de sangrado (HAS-BLED, HEMORR₂HAGES, ATRIA, ORBIT, ABC) no contraindican por sí mismas la indicación de anticoagulación, sino que ayudan a identificar aquellos factores que incrementan el riesgo de sangrado, y a tomar las medidas oportunas para disminuir este riesgo².

Las últimas guías europeas de FA recomiendan la anticoagulación en sujetos con FA y CHA₂DS₂-VASc ≥ 2 (varones) o ≥ 3 (mujeres), y se debería considerar en caso de CHA₂DS₂-VASc =1 (varones) y =2 (mujeres)².

TRATAMIENTOS ANTITROMBÓTICOS ORALES PARA LA PREVENCIÓN DEL ICTUS EN EL PACIENTE CON FA NO VALVULAR

Tratamientos antitrombóticos más empleados para la prevención del ictus en esta población.

TRATAMIENTO ANTIAGREGANTE

Teniendo en cuenta la escasa eficacia para la prevención del ictus, y el riesgo de sangrados similar al de los anticoagulantes orales, no está justificado el tratamiento antiagregante para la prevención del ictus en el paciente con FA. Sólo se debería plantear en el caso de que el paciente se negara a tomar cualquier tratamiento anticoagulante, advirtiéndole de los riesgos que conlleva esa decisión^{2,10-12}.

ANTAGONISTAS DE LA VITAMINA K (AVK)

Aunque existe amplia experiencia clínica con los AVK, la realidad es que los AVK poseen varias desventajas (estrecha ventana terapéutica, variabilidad del efecto anticoagulante, controles periódicos de la anticoagulación, ajustes frecuentes de dosis), que han limitado su uso en la práctica clínica. El control adecuado del INR es necesario en todo paciente tratado con AVK para evitar un riesgo innecesario de eventos tromboembólicos y/o hemorrágicos. El médico de Atención Primaria está capacitado para realizar este control en la gran mayoría de los pacientes, y por tanto, es el que mejor puede identificar al paciente con un mal control de la anticoagulación y tomar las medidas necesarias para corregir esta situación (ajuste de dosis y cuando es posible, el cambio a otras alternativas terapéuticas). En la actualidad, entre el 45% y el 55% de los pacientes tienen un mal control habitual del INR en España. Con las alternativas terapéuticas actuales, este porcentaje es inaceptablemente elevado^{2,10-24}.

ANTICOAGULANTES ORALES DE ACCIÓN DIRECTA (ACODS)

Los ACODs tienen una cinética, un efecto anticoagulante predecible, además de una ventana terapéutica amplia, no es necesario monitorizar la actividad anticoagulante, y se pueden prescribir a dosis fijas, de acuerdo con ciertas características clínicas^{2,25-29}. En conjunto, en comparación con warfarina, los ACODs reducen el riesgo de ictus y embolismo sistémico en un 19%, el de muerte por cualquier causa en un 10% y el de hemorragia intracraneal en un 52%³⁰. En la actualidad hay 4 ACODs comercializados (dabigatran, rivaroxaban, apixaban y edoxaban) en base a los ensayos clínicos pivotaes de fase III (tabla 1)^{2,25-29}.

Si bien la información proveniente de los ensayos clínicos es de sumo interés, estos estudios tienen unos criterios de inclusión y exclusión estrictos, así como un seguimiento más estrecho de lo habitual, lo que hace que su información no sea siempre aplicable a los pacientes de la práctica clínica diaria. En consecuencia, se hace necesario la realización de estudios en este contexto clínico³¹. En los últimos años se han publicado numerosos estudios de vida real con los diferentes ACODs, algunos comparativos (vs AVK y/o otros ACODs) y otros no comparativos³²⁻⁴³ (tabla 2). Globalmente, y con las limitaciones de estos estudios, los resultados mostrados son consistentes, incluso en algunos casos mejores, a los reportados en los ensayos clínicos pivotaes³²⁻⁴³.

Aunque en los últimos años algunos autores han puesto en duda parte de los resultados de los ensayos clínicos pivotaes⁴⁴⁻⁴⁶, la realidad es que algunas de estas limitaciones han podido favorecer a los ACODs, pero otras a warfarina (por ejemplo, la fase en abierto durante el mes siguiente a terminar el estudio ROCKET-AF). Además, estos estudios han sido extensamente analizados por las agencias reguladoras (EMA y FDA) y los autores de los estudios contestaron adecuadamente a cualquier duda que se les planteó, dando su aprobación, al igual que hizo el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad (MSSI)²⁵.

Es más, los estudios de práctica clínica, realizados en decenas de miles de pacientes de vida real, han confirmado los buenos resultados de los ensayos clínicos pivotaes³²⁻⁴³.

Por otra parte, se ha objetivado que tanto la adherencia al tratamiento, como la satisfacción con el tratamiento anticoagulante por parte del paciente son mayores con los ACODs en comparación con los AVK^{47,48}.

Debido a que los ACODs tienen un inicio y final de acción rápidos, en caso de hemorragia grave, sólo en algunos casos va a ser necesario el uso de un antídoto. Actualmente ya hay uno aprobado para su uso en práctica clínica (idarucizumab para dabigatran), y están en marcha estudios con antídotos anti-Xa (andexanet alfa y PER977)⁴⁹.

Finalmente, se han realizado distintos estudios de coste-efectividad, y, en resumen, estos estudios señalan que los ACODs son una alternativa coste-efectiva en aquellos pacientes con un pobre control del INR, así como en aquellos pacientes con un elevado riesgo tromboembólico y/o hemorrágico^{50,51}, lo que se corresponde con las recomendaciones realizadas en el Informe de Posicionamiento Terapéutico (IPT)²⁵.

SITUACIÓN ACTUAL DEL TRATAMIENTO ANTITROMBÓTICO EN ESPAÑA

Aunque son bien conocidos los beneficios del tratamiento anticoagulante en la prevención del ictus en el paciente con FA, la realidad es que aproximadamente un tercio de los pacientes con indicación clara de anticoagulación no la están recibiendo²⁴.

De los pacientes anticoagulados en España, aproximadamente el 70-75% de los pacientes están anticoagulados con AVK, y de estos, entre el 45% y el 55% de los pacientes tienen un mal control habitual del INR¹⁷⁻²¹. Dado que como se señala en el Informe de Posicionamiento Terapéutico (IPT) (tabla 3)²⁵, el mal control del INR justifica el cambio de los AVK a los ACODs, es evidente que en España hay una infrautilización de los ACODs⁵²⁻⁵⁵. De hecho, el uso de los ACODs en España está muy por debajo del resto de países de nuestro entorno (figura 1)⁵²⁻⁶⁰.

Esto ocurre en gran medida por las restricciones que imponen las diferentes Administraciones de cada CC.AA. para la prescripción de ACODs, que además de no seguir algunas de ellas las recomendaciones del IPT, existen diferencias relevantes entre las distintas regiones, creando y provocando inequidad en el Sistema Nacional de Salud (SNS). Por ejemplo, en algunas CC.AA. como Asturias, Cantabria, La Rioja, Castilla La Mancha, Murcia y Canarias, para poder iniciar la prescripción de ACODs, el médico de Atención Primaria debe remitir al paciente al especialista, lo que supone retrasar el inicio del tratamiento con ACODs, y someter al paciente a un riesgo innecesario, por ejemplo, cuando éste presenta un mal control del INR con AVK.

Además, los propios pacientes aceptarían mejor la necesidad de recibir el tratamiento anticoagulante si pudieran recibir los ACODs de acuerdo con las recomendaciones realizadas por el IPT. De hecho, en el estudio ESCONDIDA FA, dos de los motivos más importantes para no emplear la anticoagulación en pacientes con FA e indicación para su uso, fueron el rechazo del paciente a la monitorización con AVK y el elevado riesgo hemorrágico, dos inconvenientes claramente superados por los ACODs.

Finalmente, a pesar de estar demostrado que el médico de Atención Primaria está capacitado para iniciar y hacer el seguimiento de los pacientes tratados con ACODs⁶¹, el acceso a la prescripción es diferente (en varias CC.AA. el médico de Atención Primaria no puede iniciar tratamiento con ACODs), hecho que repercute en la calidad asistencial de los pacientes.

POSICIONAMIENTO DE SEMERGEN CON RESPECTO A LA PRESCRIPCIÓN DE ACODS

- La experiencia de Atención Primaria con respecto a la prescripción y seguimiento del tratamiento con ACODs es satisfactoria y concordante con lo publicado hasta ahora.
- SEMERGEN no aprueba fármacos. La aprobación depende de las agencias reguladoras (EMA, FDA, AEMPS). SEMERGEN es absolutamente corresponsable con las directrices de recomendación y uso en práctica clínica (IPT).
- SEMERGEN respalda la utilización de los ACODs de acuerdo con las sólidas evidencias científicas actuales, y que se han traducido en las recomendaciones realizadas por la Sociedad Europea de Cardiología (guías de práctica clínica de 2016), las Sociedades Científicas de nuestro país y el IPT.
- Como cualquier estudio, los ensayos clínicos pivotaes han podido tener ciertas limitaciones, si bien algunas habrían podido favorecer a los ACODs, pero otras a warfarina. Además, la amplia experiencia de uso en los diferentes ámbitos asistenciales, incluyendo Atención Primaria, en miles y miles de pacientes, y los estudios del mundo real, que son consistentes con los estudios pivotaes, avalan la utilización de dichos fármacos en las condiciones aprobadas para su uso en nuestro país. En consecuencia, SEMERGEN se mantiene al margen de la polémica suscitada con los estudios pivotaes.
- El conocimiento que se deriva de los estudios del mundo real es importante para avanzar en la resolución de algunas incertidumbres que puedan emanar de los ensayos clínicos pivotaes. SEMERGEN, en su afán por mejorar en el cuidado de sus pacientes, analiza todos los estudios de práctica clínica realizados con los ACODs periódicamente.
- SEMERGEN considera tremendamente relevante la participación de los pacientes en la toma de decisiones compartida con el médico prescriptor sobre la base de la evidencia disponible, ya sea experimental, descriptiva o propia (medicina basada en la experiencia).
- En nuestra experiencia del tratamiento con ACODs, los más beneficiados son los pacientes. SEMERGEN se alinea con ellos y por tanto estará siempre de su lado. Su opinión es clave en el devenir de la optimización de la prescripción y sobre todo para que el médico de familia pueda prescribir aquello que es seguro, eficaz y eficiente, como es el caso de los ACODs.
- SEMERGEN está muy preocupada por la sostenibilidad del SNS, y en este contexto, analiza de manera pormenorizada los estudios de coste-efectividad frente a la alternativa tradicional (AVK). En este sentido, SEMERGEN considera adecuadas las recomendaciones de uso realizadas por el IPT.

- SEMERGEN se preocupa por mejorar la prescripción y la utilización de todos los fármacos, incluyendo los anticoagulantes orales (AVK y ACODs), que también tienen sus limitaciones y áreas de mejora, para que la atención al paciente sea lo más óptima posible, y para que cada paciente reciba el mejor tratamiento en cada momento.

REFERENCIAS

1. Ceornodolea AD, Bal R, Severens JL. Epidemiology and Management of Atrial Fibrillation and Stroke: Review of Data from Four European Countries. *Stroke Res Treat.* 2017;2017:8593207.
2. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J.* 2016;37:2893-2962.
3. Barrios V, Calderon A, Escobar C, de la Figuera M. Pacientes con fibrilación auricular asistidos en consultas de atención primaria. Estudio Val-FAAP. *Rev Esp Cardiol.* 2012; 65:47-53.
4. Rahman F, Kwan GF, Benjamin EJ. Global epidemiology of atrial fibrillation. *Nat Rev Cardiol.* 2014;11:639-54.
5. Zoni-Berisso M, Lercari F, Carazza T, Domenicucci S. Epidemiology of atrial fibrillation: European perspective. *Clin Epidemiol.* 2014;6:213-20.
6. Masjuán J, Álvarez-Sabín J, Blanco M, de Felipe A, Gil-Núñez A, Gállego-Culleré J, et al. Manejo actual del tratamiento antitrombótico en pacientes con fibrilación auricular no valvular y antecedentes de ictus o ataque isquémico transitorio. *Rev Neurol.* 2014; 59:25-36.
7. Vermond RA, Van Gelder IC, Crijns HJ, Rienstra M. Does myocardial infarction beget atrial fibrillation and atrial fibrillation beget myocardial infarction? *Circulation.* 2015;131:1824-6.
8. Pastori D, Pignatelli P, Angelico F, Farcomeni A, Del Ben M, Vicario T, et al. Incidence of myocardial infarction and vascular death in elderly patients with atrial fibrillation taking anticoagulants: relation to atherosclerotic risk factors. *Chest.* 2015;147:1644-50.
9. Andrés-Nogales F, Vivancos Mora J, Barriga Hernández FJ, Díaz Otero F, Izquierdo Esteban L, Ortega-Casarrubios MA, et al. Utilización de recursos sanitarios y costes asociados al manejo de los pacientes con infarto cerebral cardioembólico agudo en la Comunidad de Madrid: Estudio CODICE. *Neurología.* 2015;30:536-44.
10. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med.* 2007; 146: 857-67.
11. Mant J, Hobbs FD, Fletcher K, Roalfe A, Fitzmaurice D, Lip GY, et al. Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2007;370:493-503.
12. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, Diener HC, Hart R, Golitsyn S, et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;364:806-17.
13. Barrios V, Escobar C, Prieto L, Lobos JM, Polo J, Vargas D. Control de la anticoagulación con warfarina o acenocumarol en España. ¿Hay diferencias? *Rev Esp Cardiol.* 2015;68:1181-2.
14. Barrios V, Escobar C. Rivaroxaban: a once-daily anticoagulant for the prevention of thromboembolic complications. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2013;11:129-41.
15. Suárez Fernández C, Camafort M, Cepeda Rodrigo JM, et al. Tratamiento antitrombótico en el paciente anciano con fibrilación auricular. *Rev Clin Esp.* 2015;215:171-81.
16. Barrios V, Górriz JL. Atrial fibrillation and chronic kidney disease: focus on rivaroxaban. *J Comp Eff Res.* 2015;4:651-64.

17. Barrios V, Escobar C, Prieto L, Osorio G, Polo J, Lobos JM, et al. Control de la anticoagulación en pacientes con fibrilación auricular no valvular asistidos en atención primaria en España. Estudio PAULA. *Rev Esp Cardiol* 2015;68:769-76.
18. Cinza-Sanjurjo S, Rey-Aldana D, Gestal-Pereira E, Calvo-Gómez C. Evaluación del grado de anticoagulación de pacientes con fibrilación auricular en el ámbito de atención primaria de Galicia. Estudio ANFAGAL. *Rev Esp Cardiol*. 2015;68:753–760.
19. Anguita Sánchez M, Bertomeu Martínez V, Cequier Fillat Á. Calidad de la anticoagulación con antagonistas de la vitamina K en España: prevalencia de mal control y factores asociados. *Rev Esp Cardiol*. 2015;68:761-8.
20. Bertomeu-González V, Anguita M, Moreno-Arribas J, Cequier Á, Muñiz J, Castillo-Castillo J, et al. Quality of Anticoagulation With Vitamin K Antagonists. *Clin Cardiol*. 2015;38: 357-64.
21. Suárez C, Pose A, Montero M, Roquer J, Gállego J, Ràfols C, et al. Perfil clínico, tratamiento anticoagulante y su valoración por el propio paciente en pacientes con FA atendidos en consultas de medicina interna y neurología de España. Estudio ALADIN. EV-013. Presentado en XXXVI Congreso Nacional de la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI).
22. Polo García J, Barrios Alonso V, Escobar Cervantes C, Prieto Valiente L, Lobos Bejarano JM, Vargas Ortega D, et al. Control de la anticoagulación en pacientes con fibrilación auricular no valvular en práctica clínica de atención primaria en las diferentes comunidades autónomas. Estudio PAULA. *Semergen*. 2017;43:207-215.
23. Hsu JC, Maddox TM, Kennedy KF, Katz DF, Marzec LN, Lubitz SA, et al. Oral Anticoagulant Therapy Prescription in Patients With Atrial Fibrillation Across the Spectrum of Stroke Risk: Insights From the NCDR PINNACLE Registry. *JAMA Cardiol*. 2016;1:55-62.
24. Barrios V, Escobar C, Calderón A, Rodríguez Roca GC, Llisterri JL, Polo García J. Use del tratamiento antitrombótico según la escala CHA₂DS₂-VASc en los pacientes con fibrilación auricular en atención primaria. *Rev Esp Cardiol*. 2014;67:150-1.
25. Informe de posicionamiento terapéutico UT/V5/21112016. 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. Disponible en:
<https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/criterios-anticoagulantes-orales.pdf>
26. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al; RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009; 361:1139-51.
27. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al; ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011; 365:883-91.
28. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al; ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011; 365:981-92. 17.
29. Giuliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, et al; ENGAGE AF-TIMI 48 Investigators. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2013;369:2093-104.
30. Ruff CT, Giuliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2014;383:955-62.
31. Barrios V, Escobar C. De los ensayos clínicos a la práctica clínica. Evidencias con rivaroxaban en el tratamiento anticoagulante del paciente con fibrilación auricular no valvular. *Semergen*. 2017;43:222-9.

32. Graham DJ, Reichman ME, Wernecke M, Zhang R, Southworth MR, Levenson M, et al. Cardiovascular, bleeding, and mortality risks in elderly Medicare patients treated with dabigatran or warfarin for nonvalvular atrial fibrillation. *Circulation*. 2015;131:157–164.
33. Coleman CI, Antz M, Ehlken B, Evers T. REal-Life Evidence of stroke prevention in patients with atrial Fibrillation--The RELIEF study. *Int J Cardiol*. 2016;203:882-884.
34. Laliberte F, Cloutier M, Nelson WW, Coleman CI, Pilon D, Olson WH, et al. Real-world comparative effectiveness and safety of rivaroxaban and warfarin in nonvalvular atrial fibrillation patients. *Curr Med Res Opin*. 2014;30:1317–1325.
35. Li XS, Deitelzweig S, Keshishian A, Hamilton M, Horblyuk R, Gupta K, et al. Effectiveness and safety of apixaban versus warfarin in non-valvular atrial fibrillation patients in "real-world" clinical practice. A propensity-matched analysis of 76,940 patients. *Thromb Haemost*. 2017;117:1072-82.
36. Dukanovic A, Staerk L, Fosbol EL, Sindet-Pedersen C, Bonde AN, Lorentzen AG, et al. Dabigatran, rivaroxaban, and apixaban versus vitamin K antagonists for atrial fibrillation patients at low to intermediate stroke risk: A Danish nationwide cohort study. 2017 European Society of Cardiology Congress, Barcelona, 26-30 August 2017. Abstract 3596. *Eur Heart J*. 2017; 38 (Supplement):770.
37. Coleman CI, Antz M, Bowrin K, Evers T, Simard EP, Bonnemeier H, et al. Real-world evidence of stroke prevention in patients with nonvalvular atrial fibrillation in the United States: the REVISIT-US study. *Curr Med Res Opin*. 2016;32:2047–53.
38. Ellis MH, Neuman T, Bitterman H, Dotan SG, Hammerman A, Battat E, et al. Bleeding in patients with atrial fibrillation treated with dabigatran, rivaroxaban or warfarin: A retrospective population-based cohort study. *Eur J Intern Med*. 2016;33:55-9.
39. Graham DJ, Reichman ME, Wernecke M, Hsueh YH, Izem R, Southworth MR, et al. Stroke, Bleeding, and Mortality Risks in Elderly Medicare Beneficiaries Treated With Dabigatran or Rivaroxaban for Nonvalvular Atrial Fibrillation. *JAMA Intern Med*. 2016;176:1662-71.
40. Yao X, Abraham NS, Sangaralingham LR, Bellolio MF, McBane RD, Shah ND, et al. Effectiveness and Safety of Dabigatran, Rivaroxaban, and Apixaban Versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *J Am Heart Assoc*. 2016;5:e003725
41. Lip GYH, Keshishian A, Kamble S, Pan X, Mardekian J, Horblyuk R, et al. Real-world comparison of major bleeding risk among non-valvular atrial fibrillation patients initiated on apixaban, dabigatran, rivaroxaban, or warfarin. A propensity score matched analysis. *Thromb Haemost* 2016; 116: 975–86.
42. Larsen TB, Skjoth F, Nielsen PB, Kjaldgaard JN, Lip GY. Comparative effectiveness and safety of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and warfarin in patients with atrial fibrillation: propensity weighted nationwide cohort study. *BMJ*. 2016;353:i3189.
43. Staerk L, Gerds TAG, Lip GYHL, Ozenne BO, Bonde ANB, Lamberts ML, et al. Standard and reduced doses of dabigatran, rivaroxaban, and apixaban for stroke prevention in atrial fibrillation: a nationwide cohort study. 2017 European Society of Cardiology Congress, Barcelona, 26-30 August 2017. Abstract 2049. *Eur Heart J*. 2017; 38 (Supplement):416.
44. Cohen D. Concerns over data in key dabigatran trial. *BMJ* 2014;349:g4747.
45. Patel MR, Hellkamp AS, and Fox KA. Point-of-Care Warfarin Monitoring in the ROCKET AF Trial (letter). *NEJM* February 3, 2016,DOI: 10.1056/NEJMc1515842.
46. Marciniak TA , Cherepanov V, Golukhova E, Kim MH, Serebruany V. Drug Discontinuation and Follow-up Rates in Oral Antithrombotic Trials. *JAMA Intern Med*. 2016;176:257-259.
47. Brown JD, Shewale AR, Talbert JC. Adherence to Rivaroxaban, Dabigatran, and Apixaban for Stroke Prevention in Incident, Treatment-Naïve Nonvalvular Atrial Fibrillation. *J Manag Care Spec Pharm*. 2016;22:1319-29.
48. Coleman CI, Haas S, Turpie AG, Kuhls S, Hess S, Evers T, et al. Impact of Switching From a Vitamin K Antagonist to Rivaroxaban on Satisfaction With Anticoagulation Therapy: The XANTUS-ACTS Substudy. *Clin Cardiol*. 2016;39:565-569.
49. Hussain SS, Tyroch AH, Mukherjee D. Reversal of newer direct oral anticoagulant drugs (DOACs). *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem*. 2017;14:76-81.

50. González-Juanatey JR, Álvarez-Sabin J, Lobos JM, Martínez-Rubio A, Reverter JC, Oyagüez I, González-Rojas N, et al. Análisis coste-efectividad de dabigatran para la prevención de ictus y embolia sistémica en fibrilación auricular no valvular en España. *Rev Esp Cardiol*. 2012;65:901-10.
51. Barón Esquivias G, Escolar Albaladejo G, Zamorano JL, Betegón Nicolás L, et al. Análisis coste-efectividad de apixaban frente a acenocumarol en la prevención del ictus en pacientes con fibrilación auricular no valvular en España. *Rev Esp Cardiol*. 2015;68:680-90.
52. Barrios V, Escobar C, Lobos JM, Polo J, Vargas D. Uso de los anticoagulantes orales de acción directa en atención primaria: Estudio ACTUA. *Semerger*. 2016 Oct 28. [Epub ahead of print].
53. Troncoso A, Diogène E. Dabigatran and rivaroxaban prescription for atrial fibrillation in Catalonia, Spain: the need to manage the introduction of new drugs. *Eur J Clin Pharmacol*. 2014;70:249-50.
54. Segú JL. Acceso a los anticoagulantes de acción directa en España. *Rev Esp Cardiol Supl*. 2016;16(A):55-9.
55. Diariefarma. Fuente: QuintilesIMS. Cuota de Mercado de los anticoagulantes orales de acción directa (ACOD) por CCAA y en Europa. Disponible en: <https://www.diariefarma.com/2016/11/24/ipt-anticoagulantes-orales-directos-una-oportunidad-perdida>.
56. Urbaniak AM, Strøm BO, Krontveit R, Svanqvist KH. Prescription Patterns of Non-Vitamin K Oral Anticoagulants Across Indications and Factors Associated with Their Increased Prescribing in Atrial Fibrillation Between 2012-2015: A Study from the Norwegian Prescription Database. *Drugs Aging*. 2017;34:635-645.
57. Weitz JI, Semchuk W, Turpie AG, Fisher WD, Kong C, Ciaccia A, Cairns JA. Trends in Prescribing Oral Anticoagulants in Canada, 2008-2014. *Clin Ther*. 2015;37:2506-2514.e4.
58. Loo SY, Dell'Aniello S, Huiart L, Renoux C. Trends in the prescription of novel oral anticoagulants in UK primary care. *Br J Clin Pharmacol*. 2017;83:2096-2106.
59. Protty MB, Hayes J. Dawn of the direct-acting oral anticoagulants: trends in oral anticoagulant prescribing in Wales 2009-2015. *J Clin Pharm Ther*. 2017;42:132-134.
60. Camm AJ, Accetta G, Ambrosio G, Atar D, Bassand JP, Berge E, et al. Evolving antithrombotic treatment patterns for patients with newly diagnosed atrial fibrillation. *Heart*. 2017;103:307-314.
61. de la Figuera M, Cinza S, Marín N, Egocheaga I, Prieto MA; en nombre de los investigadores del estudio SILVER-AP. Perfil clínico de pacientes con fibrilación auricular tratados con anticoagulantes orales de acción directa atendidos en atención primaria. *Estudio SILVER-AP. Aten Primaria*. 2017 Jul 29. [Epub ahead of print].

Tabla 1. Resumen de los ensayos clínicos pivotaes de los ACODs en comparación con Warfarina ^{2, 26-29}

ACOD	Diseño	Nº pacientes	Seguimiento (años)	Edad (años)	CHAD ₂ medio	Principales conclusiones (vs warfarina)
Dabigatran (RE-LY)	Distribución aleatoria, sin enmascaramiento	18.113	2	63,6	2,1	<ul style="list-style-type: none"> • Ictus/ES: <ul style="list-style-type: none"> ○ D150: RR 0,65 (IC 95% 0,52-0,81) ○ D110: RR 0,89 (IC 95% 0,73-1,09) • Sangrado mayor: <ul style="list-style-type: none"> ○ D150: RR 0,94 (IC 95% 0,82-1,08) ○ D110: RR 0,80 (IC 95% 0,70-0,93) • Muerte por cualquier causa: <ul style="list-style-type: none"> ○ D150: RR 0,88 (IC 95% 0,77-1,00) ○ D110: RR 0,91 (IC 95% 0,80-1,03)
Rivaroxaban (ROCKET-AF)	Distribución aleatoria, enmascaramiento doble	14.264	1,9	60,3	3,5	<ul style="list-style-type: none"> • Ictus/ES: HR 0,88 (IC 95% 0,75-1,03) • Sangrado mayor: HR 1,04 (IC 95% 0,90-2,30) • Muerte por cualquier causa: HR 0,85 (IC 95% 0,70-1,02)
Apixaban (ARISTOTLE)	Distribución aleatoria, enmascaramiento doble	18.201	1,8	64,5	2,1	<ul style="list-style-type: none"> • Ictus/ES: HR 0,79 (IC 95% 0,66-0,95) • Sangrado mayor: HR 0,69 (IC 95% 0,60-0,80) • Muerte por cualquier causa: HR 0,89 (IC 95% 0,80-0,99)
Edoxaban (ENGAGE AF-TIMI 48)	Distribución aleatoria, enmascaramiento doble	21.105	2,8	61,9	2,8	<ul style="list-style-type: none"> • Ictus/ES: <ul style="list-style-type: none"> ○ E60: HR 0,87 (IC 95% 0,73-1,04) ○ E30: HR 1,13 (IC 95% 0,96-1,34) • Sangrado mayor: <ul style="list-style-type: none"> ○ E60: HR 0,80 (IC 95% 0,71-0,91) ○ E30: HR 0,47 (IC 95% 0,41-0,55) • Muerte por cualquier causa: <ul style="list-style-type: none"> ○ E60: HR 0,92 (IC 95% 0,83-1,01) ○ E30: HR 0,87 (IC 95% 0,79-0,96)

ACODs: anticoagulantes orales de acción directa; ES: embolismo sistémico; D150: dabigatran 150 mg; D110: dabigatran 110 mg; E60: edoxaban 60 mg; E30 mg: edoxaban 30 mg; RR: Riesgo Relativo; HR: Hazard Ratio; IC: intervalo de confianza. **En rojo cuando hay diferencias significativas.**

Tabla 2. Estudios de práctica clínica real realizados con los ACODs ³²⁻⁴³

	Diseño	Resultados principales
ACODs vs warfarina		
Graham ³²	Análisis retrospectivo (propensity score-matched) de pacientes ancianos de Medicare que iniciaron tratamiento con dabigatran (n=67.207) o warfarina (n=67.207) entre octubre de 2010 y diciembre de 2012. Dosis dabigatran 150 mg/12 hs (84%) y 75 mg/12 hs (16%).	En comparación con warfarina, dabigatran redujo el riesgo de ictus isquémico en un 20% (HR 0,80; IC 95% 0,67-0,96), el de hemorragia intracraneal en un 66% (HR 0,34; IC 95% 0,26-0,46), y el de muerte en un 14% (HR 0,86; IC 95% 0,77-0,96), sin diferencias significativas en el riesgo de infarto de miocardio (HR 0,92; IC 95% 0,78-1,08), pero con un mayor riesgo de sangrado gastrointestinal (HR 1,28; IC 95% 1,14-1,44).
Coleman ³³	Estudio retrospectivo que analizó la efectividad en pacientes con FANV atendidos en Atención Primaria en Alemania que comenzaron tratamiento con rivaroxaban (n=1.039) o AVK (1.039)	El tratamiento con rivaroxaban se asoció con una reducción significativa de la variable combinada tiempo hasta ictus isquémico, AIT, hemorragia intracerebral, otra hemorragia intracraneal no traumática, infarto de miocardio, en el año previo a iniciar el tratamiento (1,97 vs 3,68 eventos por 100 pacientes-año).
Laliberte ³⁴	Análisis retrospectivo de pacientes con FANV y CHADS ₂ ≥1 que iniciaron tratamiento con rivaroxaban (n=3.654) o warfarina (n=14.616) entre mayo de 2011 y julio de 2012	Salvo por un menor riesgo de tromboembolismo venoso (HR 0,36; IC 95% 0,24-0,54; p < 0,0001) y una mayor persistencia con el tratamiento (HR 0,66; IC 95% 0,60-0,72; p < 0,0001) con rivaroxaban, no se encontraron diferencias significativas ni en el riesgo de sangrado ni en el de ictus/ES entre ambos tratamientos.
Li ³⁵	Análisis retrospectivo de base de datos de Estados Unidos de pacientes con FANV que iniciaron tratamiento con apixaban (n=38.470) o warfarina (n=38.470) entre enero de 2013 y septiembre de 2015.	En comparación con warfarina, los pacientes que iniciaron tratamiento con apixaban tuvieron un menor riesgo de ictus/ES (HR 0,67; IC 95% 0,59-0,76) y de sangrados mayores (HR 0,60; IC 95% 0,54-0,65), así como hemorragia intracraneal y de hemorragia gastrointestinal.
Dukanovic ³⁶	Registro nacional danés que incluyó a pacientes con FA con un riesgo bajo o intermedio de ictus que comenzaban tratamiento con dabigatran, rivaroxaban, o apixaban, en comparación con AVK. Sólo se incluyeron a los pacientes que tomaban la dosis estándar de ACODs.	No se encontraron diferencias significativas entre AVK y cualquiera de los ACODs en cuanto al riesgo de ictus en pacientes con un riesgo bajo o intermedio. Sin embargo, en pacientes con un riesgo intermedio de ictus, el tratamiento con dabigatran se asoció con un menor riesgo de sangrados en comparación con AVK.

ACODs vs ACODs		
Coleman ³⁷	Estudio retrospectivo en el que se incluyeron a pacientes con FANV y CHA ₂ DS ₂ -VASc ≥2, que iniciaron tratamiento con rivaroxaban (n=11.411), apixaban (n=4.083) o warfarina (n=11.411/4.083). Se excluyeron a pacientes con ictus, embolismo sistémico o hemorragia intracraneal previa.	<p>En comparación con warfarina, rivaroxaban se asoció con una reducción de la variable combinada ictus isquémico o hemorragia intracraneal (HR 0,61; IC 95% 0,45-0,82).</p> <p>En comparación con warfarina, hubo una tendencia a que apixaban redujera la variable combinada de ictus isquémico o hemorragia intracraneal (HR 0,63; IC 95% 0,35-1,12).</p>
Ellis ³⁸	Estudio retrospectivo de pacientes consecutivos con FA que comenzaron tratamiento con dabigatran (n=5.976), rivaroxaban (n=2.709) o warfarina (n=9.564) durante un periodo de 3 años.	La incidencia de sangrados por 100 pacientes año fue de 3,9 para warfarina, 4,2 para dabigatran y 4,1 para rivaroxaban y la de hemorragias intracraneales 0,71, 0,40 y 0,27, respectivamente.
Graham ³⁹	Estudio retrospectivo de pacientes con FANV ≥65 años de Medicare, que iniciaron tratamiento con dabigatran (n=52.240) o rivaroxaban (n=66.651) entre noviembre de 2011 y junio de 2014.	El uso de rivaroxaban se asoció con una tendencia a presentar menos ictus tromboembólicos (HR 0,81; IC 95% 0,65-1,01; P=0,07), pero con un aumento en el riesgo de hemorragia intracraneal (HR 1,65; IC 95% 1,20-2,26; P=0,002) y de sangrados mayores extracraneales (HR 1,48; IC 95% 1,32-1,67; P<0,001).
Yao ⁴⁰	Estudio realizado empleando base de datos de Estados Unidos, en el que se incluyeron a pacientes con FA que iniciaron tratamiento con apixaban, dabigatran, rivaroxaban, o warfarina entre octubre de 2010 y junio de 2015. Se comparó apixaban vs warfarina (n=15.390), dabigatran vs warfarina (n=28.614), y rivaroxaban vs warfarina (n=32.350).	<p>En comparación con warfarina, el riesgo de ictus/ES fue menor con apixaban (HR 0,67; IC 95% 0,46-0,98; P=0,04), pero similar con dabigatran y rivaroxaban (dabigatran: HR 0,98; IC 95% 0,76-1,26, P=0,98; rivaroxaban: HR 0,93; IC 95% 0,72-1,19, P=0,56).</p> <p>En cuanto a los sangrados mayores, en comparación con warfarina, apixaban y dabigatran se asociaron con un menor riesgo (apixaban: HR 0,45; IC 95% 0,34-0,59; P<0,001; dabigatran: HR 0,79; IC 95% 0,67-0,94; P<0,01), y rivaroxaban con un riesgo similar (HR 1,04, 95% 0,90-1,20; P=0,60).</p> <p>Todos los ACODs se asociaron con un menor riesgo de hemorragia intracraneal vs warfarina.</p>
Lip ⁴¹	Análisis de base de datos de Estados Unidos de pacientes con FANV en los que se inició tratamiento anticoagulante (warfarina, n=15.461; apixaban, n=7.438; rivaroxaban, n=17.801; y dabigatran, n=4.661) entre enero de 2013 y diciembre de 2014, con al menos 1 año de seguimiento.	En comparación con warfarina, apixaban (HR 0,53; IC 95% 0,39-0,71) y dabigatran (HR 0,69; IC 95% 0,50-0,96) se asociaron con un menor riesgo de sangrados mayores. Con rivaroxaban, el riesgo fue similar que con warfarina (HR 0,98; IC 95% 0,83-1,17). Rivaroxaban presentó un mayor riesgo de sangrados mayores frente a apixaban (HR 1,82; IC 95% 1,36-2,43).

Posicionamiento de SEMERGEN sobre la utilización de los anticoagulantes orales de acción directa

<p>Larsen ⁴²</p>	<p>Análisis de 3 registros daneses en el que se incluyeron pacientes con FANV que iniciaron tratamiento con warfarina (n= 35.436), dabigatran 150 mg (n=12.701), rivaroxaban 20 mg (n=7.192), y apixaban 5 mg (n=6.349) entre agosto de 2011 y octubre de 2015.</p>	<p>Tras 1 año de seguimiento, rivaroxaban redujo el riesgo de ictus/ES en comparación con warfarina (HR 0,83; IC 95% 0,69-0,99). El riesgo de ictus isquémico fue similar entre dabigatran o apixaban y warfarina.</p> <p>El riesgo anual de muerte fue significativamente más bajo con apixaban (5,2%) y dabigatran (2,7%) (HR 0,65; IC 95% 0,56-0,75 y HR 0,63; IC 95% 0,48-0,82, respectivamente) en comparación con warfarina (8,5%), pero no con rivaroxaban (7,7%).</p> <p>El riesgo de cualquier sangrado fue significativamente más bajo con apixaban y dabigatran en comparación con warfarina, y similar entre warfarina y rivaroxaban.</p>
<p>Staerk ⁴³</p>	<p>Registro nacional danés, en el que se incluyeron a 23.633 pacientes con FA que iniciaron tratamiento con ACODs (dabigatran dosis estándar: n=6.690; dabigatran dosis reducida n=4.310; rivaroxaban dosis estándar n=4089; rivaroxaban dosis reducida n=1.509; apixaban dosis estándar n=4481; apixaban dosis reducida n=2.584). Los resultados se ajustaron de acuerdo a la dosis de ACODs empleada.</p>	<p>No se encontraron diferencias en el riesgo de ictus/embolismo sistémico al comparar los pacientes que tomaban las dosis estándar de ACODs frente a las dosis reducidas. Los pacientes que tomaban rivaroxaban presentaron un mayor riesgo de sangrado en comparación con los otros ACODs y dabigatran se asoció con un menor riesgo de hemorragia intracraneal en comparación con los otros ACODs.</p>

ACODs: anticoagulantes orales de acción directa; FANV: fibrilación auricular no valvular; AVK: antagonistas de la vitamina K; ES: embolismo sistémico; AIT: ataque isquémico transitorio; HR: Hazard Ratio; IC: intervalo de confianza.

Tabla 3. Criterios del IPT que justifican el uso de los ACODs en el contexto del Sistema Nacional de Salud ²⁵

Pacientes con hipersensibilidad conocida o con contraindicación específica al uso de los AVK.
Pacientes con antecedentes de hemorragia intracraneal (si el beneficio supera el riesgo).
Pacientes con ictus isquémico que presenten criterios clínicos y de neuroimagen de alto riesgo de hemorragia intracraneal.
Pacientes en tratamiento con AVK que sufren episodios tromboembólicos arteriales graves a pesar de un control adecuado de INR.
Pacientes que han iniciado tratamiento con AVK en los que no es posible mantener un control de INR dentro del rango recomendado (2,0-3,0) a pesar de un buen cumplimiento terapéutico.
Imposibilidad de acceso al control de INR convencional.

ACODs: anticoagulantes orales de acción directa; AVK: antagonistas de la vitamina K; IPT: Informe de Posicionamiento Terapéutico.

Figura 1. Cuota de Mercado de los anticoagulantes orales de acción directa (ACOD) por Comunidad Autónoma (CCAA) y en Europa ⁵⁵



