

## EN ESTE NÚMERO ...

### 1 • Utilización de medicamentos

#### Nuevos anticoagulantes orales en la prevención de las complicaciones tromboembólicas asociadas a la fibrilación auricular no valvular

*La incorporación de los nuevos anticoagulantes orales para la prevención del ictus y otros episodios tromboembólicos en pacientes con fibrilación auricular no valvular, ha ampliado las posibilidades de selección y en consecuencia las recomendaciones de uso en este tratamiento.*

### 1 Utilización de medicamentos

## Nuevos anticoagulantes orales en la prevención de las complicaciones tromboembólicas asociadas a la fibrilación auricular no valvular

### RESUMEN

La fibrilación auricular es la arritmia cardiaca sostenida más frecuente en la práctica clínica. Se asocia con un riesgo importante de morbilidad y mortalidad, principalmente derivado de la aparición de ictus y otros episodios tromboembólicos. Hasta hace poco tiempo, el tratamiento anticoagulante se realizaba de forma exclusiva con los antagonistas de la vitamina K (AVK), fundamentalmente acenocumarol en nuestro medio. Recientemente, se han introducido nuevos anticoagulantes orales —dabigatrán y rivaroxabán— surgiendo la necesidad de disponer de unas recomendaciones ampliadas, basadas en criterios de eficacia, seguridad y eficiencia que ayuden a la elección del tratamiento anticoagulante más adecuado en estos pacientes. La introducción de los nuevos anticoagulantes orales (ACO) representa un importante impacto sanitario, social y económico por lo que la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía (AETSA) ha elaborado una guía que se encarga fundamentalmente del posicionamiento terapéutico de los diferentes ACO actualmente disponibles en esta terapéutica: dos AVK (acenocumarol y warfarina), un inhibidor directo de la trombina (dabigatrán) y un inhibidor directo del factor Xa (rivaroxabán). No se incluye el uso de apixabán, otro inhibidor directo del factor Xa, recientemente autorizado, por no encontrarse comercializada la presentación para esta indicación. Este boletín presenta un resumen de los aspectos más relevantes de la guía que ha sido elaborada por la AETSA, a petición de la Dirección del Plan de Armonización en Farmacia y Uso Adecuado de los Medicamentos del Sistema Sanitario Público de Andalucía, para facilitar la actualización de este tratamiento a los profesionales sanitarios de nuestro medio.



### 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% (1). No obstante, la prevalencia e incidencia de FA guardan una estrecha relación con la edad, incrementándose a lo largo de la vida (2). 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 en el número de pacientes con FA en las próximas décadas (3).

La FA se asocia con un riesgo sustancial de mortalidad y morbilidad, en gran medida derivada del desarrollo de ictus y otros episodios tromboembólicos (4). La tasa anual de ictus en pacientes FA sin tratamiento preventivo se sitúa entre el 2 y el 18%, en función de la presencia de factores de riesgo concomitantes (insuficiencia cardiaca congestiva, hipertensión, edad  $\geq 75$  años, diabetes mellitus, ictus o accidente isquémico transitorio previo) (5). Por ello, en el manejo de los pacientes con FA, es clave la prevención de las complicaciones tromboembólicas asociadas a la misma. Dicha prevención se lleva a cabo mediante el tratamiento con anticoagulantes orales (ACO) o fármacos antiplaquetarios, en función del riesgo tromboembólico y hemorrágico que presente cada paciente.

Hasta hace muy poco tiempo, las únicas alternativas disponibles para el tratamiento anticoagulante se limitaban a los antagonistas de la vitamina K (AVK). No obstante, el arsenal terapéutico se ha ampliado recientemente con la introducción de los nuevos ACO, surgiendo la necesidad de disponer de recomendaciones basadas en criterios de eficacia, seguridad y eficiencia, que faciliten la elección del tratamiento anticoagulante más adecuado en cada caso. Con este objetivo, y en respuesta a la solicitud del Plan de Armonización en Farmacia y Uso Adecuado de los Medicamentos en el Sistema Sanitario Público de Andalucía (SSPA), la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía (AETSA) ha elaborado los siguientes documentos:

- Un informe que evalúa la eficacia, seguridad y eficiencia de los nuevos ACO frente a los AVK, y en el que se incluye además una evaluación comparada de la eficacia, seguridad y eficiencia de los nuevos ACO entre sí (6). [http://www.juntadeandalucia.es/salud/servicios/contenidos/nuevaaetsa/up/AETSA\\_2012-2\\_ACOs\\_def.pdf](http://www.juntadeandalucia.es/salud/servicios/contenidos/nuevaaetsa/up/AETSA_2012-2_ACOs_def.pdf)
- Una guía que recoge recomendaciones para la elección del tratamiento anticoagulante oral en pacientes con fibrilación auricular no valvular (7). [http://www.juntadeandalucia.es/salud/servicios/contenidos/nuevaaetsa/up/AETSA\\_ACOs\\_Guia\\_Completa\\_2012\\_octubre.pdf](http://www.juntadeandalucia.es/salud/servicios/contenidos/nuevaaetsa/up/AETSA_ACOs_Guia_Completa_2012_octubre.pdf)

Este boletín se dedica fundamentalmente a la guía para la elección del tratamiento anticoagulante, resumiendo los aspectos claves de la evidencia científica y presentando las recomendaciones establecidas por el grupo elaborador.

## **GUÍA PARA LA ELECCIÓN DE TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE ORAL EN LA PREVENCIÓN DE LAS COMPLICACIONES TROMBOEMBÓLICAS ASOCIADAS A LA FIBRILACIÓN AURICULAR NO VALVULAR**

### **¿Cuáles son el alcance y los objetivos de la guía?**

La guía aborda el tratamiento para la prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes adultos con fibrilación auricular no valvular, y más concretamente en aquellos pacientes que presentan indicación de anticoagulación oral.

La guía se centra fundamentalmente en el posicionamiento terapéutico de los diferentes anticoagulantes orales disponibles actualmente para la prevención del ictus y la embolia sistémica en fibrilación auricular no valvular: dos AVK (acenocumarol y warfarina), un inhibidor directo de la trombina (da-

bigatrán) y un inhibidor directo del factor Xa (rivaroxabán). En ella no se contempla el uso de apixabán, otro inhibidor directo del factor Xa que ha sido recientemente autorizado por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), debido a que la presentación autorizada en la prevención de las complicaciones tromboembólicas asociadas a la FA aún no se encuentra comercializada.

La guía está dirigida a todos los profesionales sanitarios del SSPA, y especialmente a médicos especialistas en medicina interna, medicina familiar y comunitaria, hematología y hemoterapia, cardiología y neurología.

El objetivo fundamental del documento es establecer recomendaciones, basadas en criterios de eficacia, seguridad y eficiencia, que ayuden a la elección del tratamiento anticoagulante destinado a la prevención de las complicaciones tromboembólicas asociadas a la FA no valvular.

### **¿Qué metodología se ha utilizado para la elaboración de la guía?**

Para la elaboración de la guía se constituyó un grupo de trabajo multidisciplinar, integrado por especialistas en medicina interna, medicina familiar y comunitaria, hematología y hemoterapia, cardiología, neurología, farmacología clínica y farmacia hospitalaria, así como farmacéuticos de atención primaria, expertos en metodología de la investigación, documentalistas y economistas de la salud.

Las recomendaciones se formularon siguiendo la metodología propuesta por el *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) Working Group* (8-10). Para la graduación de la fuerza de las mismas, dicha metodología tiene en cuenta los siguientes factores: balance entre beneficios y riesgos, calidad de la evidencia científica, valores y preferencias de la población diana, e implicaciones para los recursos del sistema.

Con el objeto de evaluar la eficacia y seguridad de los nuevos ACO vs los AVK y poder establecer el balance beneficio/riesgo de las diferentes alternativas, se llevó a cabo una revisión sistemática de la literatura publicada en las principales bases de datos. En el análisis de los resultados se incluyó además un metanálisis en red, lo que permitió realizar comparaciones indirectas entre los nuevos ACO, ajustadas en base a sus efectos relativos frente a un comparador común (warfarina), siguiendo el método propuesto por Bucher *et al* (11,12). Tanto la revisión sistemática, como el metanálisis en red forman parte del informe de evaluación sobre Nuevos anticoagulantes orales para la prevención del ictus y la embolia sistémica en fibrilación auricular no valvular, elaborado por la AETSA (6).

Adicionalmente, se realizó una revisión bibliográfica para identificar los valores y preferencias de los pacientes en relación al tratamiento anticoagulante. Asimismo, para la valoración de los costes asociados a las diferentes alternativas se llevó a cabo una evaluación económica.

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

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

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

Finalmente, el documento fue sometido a revisión externa por diferentes profesionales pertenecientes a las siguientes sociedades científicas: Sociedad Andaluza de Medicina Familiar y Comunitaria (SAMFyC), Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN), Sociedad Andaluza de Medicina Interna (SADEMI), Asociación Andaluza de Hematología y Hemoterapia (AAHH), Sociedad Andaluza de Cardiología (SAC), Sociedad Andaluza de Neurología (SAN), Sociedad Andaluza de Farmacéuticos de Hospitales y Centros Sociosanitarios (SAFH) y Asociación Andaluza de Farmacéuticos de Atención primaria (AAFAP).

### ¿Cuáles son los aspectos más relevantes en cuanto a la eficacia y seguridad de los nuevos anticoagulantes orales?

#### EFICACIA Y SEGURIDAD DE NUEVOS ACO VS AVK

En la revisión sistemática de la literatura (6) se identificaron dos ensayos controlados aleatorizados (ECA) en los que se evaluaba la eficacia y seguridad de dabigatrán y rivaroxabán vs warfarina, los estudios *RE-LY* y *ROCKET-AF*, respectivamente (13,14). La calidad global de los estudios se consideró moderada en ambos casos. No se identificaron estudios que compararan los nuevos ACO (dabigatrán o rivaroxabán) vs acenocumarol.

En el estudio *RE-LY*, se incluyeron 18.113 pacientes con FA no valvular y riesgo de ictus (CHADS<sub>2</sub>  $\geq 1$ ), que fueron randomizados para recibir dabigatrán 110mg/12h, dabigatrán 150mg/12h o warfarina (dosis ajustada para INR= 2-3). El estudio fue ciego para la dosis de dabigatrán y abierto para el brazo warfarina. La variable principal de eficacia del estudio fue el ictus o embolia sistémica. Como variable principal de seguridad se consideró la hemorragia grave (13).

Dabigatrán 150mg/12h se asoció con una reducción significativa de los **ictus o embolia sistémicas** vs warfarina [OR (IC95%): 0,65

(0,52 a 0,81); RAR (IC95%): -1,1% (-1,7% a -0,6%); NNT (IC95%): 87 (59 a 167), correspondiente a un período de dos años (NNT~174 para un año)], no existiendo diferencias entre los tratamientos en cuanto a **hemorragias graves**. En el caso de dabigatrán 110mg/12h, éste no presentó diferencias significativas vs warfarina para la variable principal de eficacia, aunque se asoció con una reducción significativa de las hemorragias graves [OR (IC95%): 0,80 (0,69 a 0,93); RAR (IC95%): -1,3% (-2,2% a -0,4%); NNT: 77 (45 a 250), correspondiente a un período de dos años (NNT~154 para un año)].

En cuanto a la **mortalidad**, no se observaron diferencias estadísticamente significativas frente a warfarina para ninguna de las dosis de dabigatrán evaluadas.

Dabigatrán se asoció con un incremento de los **infartos de miocardio** con respecto a warfarina, aunque sólo se alcanzó la significación estadística para dabigatrán 150mg/12h [OR (IC95%): 1,41 (1,02 a 1,95); RAR (IC95%): 0,0% a 0,8%]].

Dabigatrán (ambas dosis) redujo de forma significativa las **hemorragias intracraneales** frente a warfarina [OR (IC95%) dabigatrán 110mg/12h vs warfarina: 0,30 (0,19 a 0,46); OR (IC95%) dabigatrán 150mg/12h vs warfarina: (0,41 (0,28 a 0,61)]. No obstante, para dabigatrán 150mg/12h se observó un incremento significativo de las **hemorragias gastrointestinales graves** vs warfarina [OR (IC95%): 1,49 (1,18 a 1,87); RAR (IC95%): 1,0% (0,4% a 1,5%); NNT (IC95%): 101 (67 a 250), correspondiente a un período de dos años (NNT~202 para un año)].

El estudio *ROCKET-AF* incluyó a 14.264 pacientes con FA no valvular y riesgo de ictus (CHADS<sub>2</sub>  $\geq 2$ ), que fueron randomizados para recibir rivaroxabán (20 mg/24 h) ó warfarina (dosis ajustada para INR: 2-3). El estudio fue ciego para ambos brazos. Al igual que en el estudio *RE-LY*, se consideró como variable principal de eficacia la variable combinada ictus o embolia sistémica, pero en este caso,

la variable principal de seguridad fue la aparición de hemorragia grave o hemorragia no grave clínicamente relevante (14).

Al considerar el análisis por protocolo (PP), rivaroxabán redujo de forma significativa los **ictus o embolias sistémicas** frente a warfarina [OR (IC95%): 0,78 (0,64 a 0,95); RAR (IC95%): -0,7% (-1,3% a -0,2%); NNT (IC95%): 135 (77 a 500), correspondiente a un período de 1,9 años (NNT~257 para un año). No obstante, no se encontraron diferencias significativas entre los tratamientos al analizar los resultados para la población por intención de tratar (ITT).

No se observaron diferencias significativas entre rivaroxabán y warfarina para la variable combinada **hemorragia grave o no grave clínicamente relevante**, ni tampoco para las **hemorragias graves** cuando se analizaron por separado.

Tampoco se observaron diferencias entre la mortalidad del grupo tratado con rivaroxabán y la del grupo tratado con warfarina.

Rivaroxabán redujo de forma significativa las **hemorragias intracraneales** vs warfarina [OR (IC95%): 0,65 (0,46 a 0,92); RAR (IC95%): -0,4% (-0,7% a -0,1%); NNT (IC95%): 247 (143 a 1000), correspondiente a un período de 1,9 años (NNT~470 para un año), incrementando por el contrario la **odds de hemorragias gastrointestinales graves** [OR (IC95%): 1,60 (1,29 a 1,98); RAR (IC95%): 1,1% (0,6% a 1,7%); NNT (IC95%): 87 (59 a 167), correspondiente a un período de 1,9 años (NNT~166 para un año).

Al analizar los resultados de ambos estudios en función del tiempo en rango terapéutico del centro (TRTc), para la variable principal de eficacia de los ECA (**ictus o embolia sistémica**), se observó que en los pacientes mejor controlados (TRTc  $\geq 66\%$ ) no existían diferencias significativas entre los nuevos ACO [dabigatrán (ambas dosis) / rivaroxabán] y warfarina. En cuanto a las **hemorragias graves**, en los pacientes mejor controlados (TRTc  $\geq 66\%$ ) no se observaron diferencias entre dabigatrán (ambas dosis) y warfarina. En el caso de rivaroxa-

bán, éste incrementó de forma significativa la odds de hemorragia grave vs warfarina [OR (IC95%): 1,30 (1,01 a 1,69); RAR (IC95%): 1,7% (0,0% a 3,4%)].

#### EFICACIA Y SEGURIDAD DE DABIGATRÁN VS RIBAROXABÁN

En el metaanálisis de comparaciones indirectas de tratamientos (6) no se observaron diferencias significativas en la eficacia para la prevención del **ictus o embolia** sistémica entre dabigatrán 150mg/12h y rivaroxabán, cuando se analizó la población PP para este último. Sin embargo, al considerar el análisis por ITT, dabigatrán 150 mg/12h se asoció a una reducción significativa de los ictus o embolias sistémicas frente a rivaroxabán [OR (IC95%): 0,71 (0,54 a 0,94)]. Por otra parte, no se observaron diferencias significativas respecto a la variable principal de eficacia (ictus o embolia sistémica) entre dabigatrán 110mg/12h y rivaroxabán, para ninguno de los tipos de análisis considerados.

El metanálisis de comparaciones indirectas tampoco mostró diferencias entre los tratamientos en términos de **mortalidad**.

Sí se observó un incremento significativo de los **infartos de miocardio** para dabigatrán (ambas dosis) con respecto a rivaroxabán [OR (IC95%) dabigatrán 150mg/12h vs rivaroxabán: 1,76 (1,16 a 2,67); OR (IC95%) rivaroxabán vs dabigatrán 110mg/12h: 0,58 (0,39 a 0,89)].

En cuanto a las **hemorragias graves**, no se observaron diferencias significativas entre dabigatrán 150mg/12h y rivaroxabán, aunque ambos se asociaron a un incremento de las mismas con respecto a dabigatrán 110mg/12h [OR (IC95%) rivaroxabán vs dabigatrán 110mg/12h: 1,29 (1,05 a 1,59); OR (IC95%) dabigatrán 150 mg/12h vs dabigatrán 110mg/12h (evidencia directa): 1,17 (1,01 a 1,36)].

No obstante, la heterogeneidad de los estudios es una importante limitación para el metanálisis de comparaciones indirectas. Una de las diferencias, que genera incertidumbre acerca del impacto que podría tener

sobre las estimaciones del efecto de los fármacos, es la relacionada con el diseño de los estudios [doble ciego del estudio *ROCKET-AF* vs diseño abierto (para warfarina) del estudio *RE-LY*]. Por otra parte, también existen diferencias entre los estudios respecto al grado de control del INR de los pacientes tratados con warfarina (TRTc *RE-LY*: 64%; TRTc *ROCKET-AF*: 55%), lo que podría estar sobreestimando la eficacia de rivaroxabán vs warfarina. Sin embargo, no hay que olvidar que los pacientes incluidos en el estudio *ROCKET-AF* eran pacientes con mayor riesgo cardiovascular (puntuación *CHADS<sub>2</sub>*  $\geq 2$ ), mayor edad, más insuficiencia cardíaca congestiva, más diabetes, más hipertensión y más antecedentes de accidente isquémico transitorio. Es decir, pacientes con peor pronóstico que los del estudio *RE-LY*, lo que podría infravalorar a rivaroxabán en su comparación frente a dabigatrán.

#### ¿Cuáles son las principales conclusiones extraídas de la revisión bibliográfica sobre valores y preferencias de los pacientes?

La principal conclusión que obtuvo el grupo elaborador de la guía a partir de los resultados de la revisión bibliográfica fue que existía una gran variabilidad interindividual e incertidumbre en cuanto a los valores y preferencias de los pacientes, en relación con los diferentes ACO disponibles para la prevención de las complicaciones tromboembólicas asociadas a la fibrilación auricular no valvular.

#### ¿Cuáles son las principales conclusiones obtenidas de la evaluación económica?

Los resultados de la evaluación económica ponen de manifiesto que el coste directo del tratamiento con los nuevos ACO es ostensiblemente superior al coste del tratamiento anticoagulante convencional con AVK. Esta diferencia en el coste de los tratamientos se mantiene aún considerando los costes derivados de la monitorización del INR.

## ¿Qué recomendaciones ha establecido el grupo elaborador de la guía?

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

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

En pacientes con FA no valvular, que sean candidatos al tratamiento anticoagulante con los nuevos ACO (inicio o cambio de tratamiento)	
Tanto dabigatrán como rivaroxabán se consideran alternativas terapéuticas válidas.	✓
Se recomienda que los nuevos ACO únicamente se utilicen en las indicaciones autorizadas, y según la posología recomendada en ficha técnica.	↑↑
↑ : débil; ↑↑ : fuerte; ✓ : ausencia de evidencia, consenso de expertos.	

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

## OTROS DOCUMENTOS DE INTERÉS

La AEMPS ha publicado unas recomendaciones generales de uso de nuevos ACO en prevención del ictus y embolia sistémica en pacientes con FA no valvular (15).

La *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)* ha publicado una revisión sistemática (16) un meta-análisis (17) y un documento de recomendaciones terapéuticas de uso de los nuevos ACO en esta situación clínica (18).

### BIBLIOGRAFÍA

1. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2010;31(19):2369-429.
2. Heeringa J, van der Kuip DA, Hofman A, Kors JA, van HG, Stricker BH, et al. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *Eur Heart J*. 2006;27(8):949-53.
3. Singer DE, Albers GW, Dalen JE, Fang MC, Go AS, Halperin JL, et al. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical

*Practice Guidelines (8th Edition)*. Chest. 2008;133(6 Suppl):546S-92S.

4. Lip GY. Stroke in atrial fibrillation: epidemiology and thromboprophylaxis. *J Thromb Haemost*. 2011;9 Suppl 1:344-51.

5. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boehler M, Rich MW, Radford MJ. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke. Results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA*. 2001;285(22):2864-70.

6. Abdel-Kader Martín L, Vega Coca MD, Márquez Peláez S, Navarro Caballero JA, Rodríguez López R, Romero Tabares A, Beltrán Calvo C, Molina López T. Nuevos anticoagulantes orales para la prevención del ictus y la embolia sistémica en fibrilación auricular no valvular [Internet]. Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETSA), 2012. Informe 2/2012. [consultado 5 de marzo de 2013] Disponible en: [http://www.juntadeandalucia.es/salud/servicios/contenidos/nuevaaetsa/up/AETSA\\_2012-2\\_ACOs\\_def.pdf](http://www.juntadeandalucia.es/salud/servicios/contenidos/nuevaaetsa/up/AETSA_2012-2_ACOs_def.pdf)

7. Abdel-Kader Martín L, Bautista Paloma FJ, Bautista Pavés A, Beltrán Calvo C, Castro Gómez JA, Hevia Álvarez E et al. Guía para la elección de tratamiento anticoagulante oral en la prevención de las complicaciones tromboembólicas asociadas a la fibrilación auricular no valvular [Internet]. Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETSA), 2012. [consultado 5 de marzo

de 2013] Disponible en: [http://www.juntadeandalucia.es/salud/servicios/contenidos/nuevaaetsa/up/AETSA\\_ACOs\\_Guia\\_Completa\\_2012\\_octubre.pdf](http://www.juntadeandalucia.es/salud/servicios/contenidos/nuevaaetsa/up/AETSA_ACOs_Guia_Completa_2012_octubre.pdf)

8. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Atkins D, Brozek J, Vist G, et al. GRADE guidelines: 2. Framing the question and deciding on important outcomes. *J Clin Epidemiol*. 2011;64(4):395-400.

9. Balshem H, Helfand M, Schünemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *J Clin Epidemiol*. 2011;64(4):401-6.

10. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Falck-Ytter Y, Vist GE, Liberati A, et al. Going from evidence to recommendations. *BMJ*. 2008;336(7652):1049-51.

11. Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol*. 1997;50(6):683-91.

12. Wells GA, Sultan SA, Chen L, Khan M, Coyle D. Indirect Evidence: Indirect Treatment Comparisons in Meta-Analysis. [Internet]. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2009 [consultado 5 de marzo de 2013]. Disponible en: [http://www.cadth.ca/media/pdf/H0462\\_its\\_tr\\_e.pdf](http://www.cadth.ca/media/pdf/H0462_its_tr_e.pdf)

13. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361(12):1139-51.

14. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365(10):883-91.
15. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Criterios y recomendaciones generales para el uso de nuevos anticoagulantes orales en la prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular. Informe de Utilidad Terapéutica UT/V1/26062012. Madrid 24-09-2012. [consultado 5 de marzo de 2013]. Disponible en: [http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/criterios-acorev\\_05-09-12.pdf](http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/criterios-acorev_05-09-12.pdf)
16. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Anticoagulation monitoring and reversal strategies for dabigatran, rivaroxaban, and apixaban: A review of clinical effectiveness. April 2012. Ottawa: CADTH. [Consultado el 5 de marzo de 2013]. Disponible en: [http://www.cadth.ca/media/pdf/TR0002\\_New\\_Oral\\_Anticoagulants.pdf](http://www.cadth.ca/media/pdf/TR0002_New_Oral_Anticoagulants.pdf)
17. Wells G, Coyle D, Cameron C, Steiner S, Coyle K, Kelly S, et al. Canadian Collaborative for Drug Safety, Effectiveness and Network Meta-analysis; Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Safety, effectiveness, and cost-effectiveness of new oral anticoagulants compared with warfarin in preventing stroke and other cardiovascular events in patients with atrial fibrillation. April 2012. Ottawa: CADTH. [Consultado el 5 de marzo de 2013]. Disponible en: [http://www.cadth.ca/media/pdf/NOAC\\_Therapeutic\\_Review\\_final\\_report.pdf](http://www.cadth.ca/media/pdf/NOAC_Therapeutic_Review_final_report.pdf)
18. Canadian Drug Expert Committee (CDEC). CADTH Therapeutic Review. Recommendations New Oral Anticoagulants for the Prevention of Thromboembolic Events in Patients with Atrial Fibrillation. June 2012. Ottawa: CADTH. [Consultado el 5 de marzo de 2013]. Disponible en: [http://www.cadth.ca/media/pdf/tr0002\\_New-Oral-Anticoagulants\\_rec\\_e.pdf](http://www.cadth.ca/media/pdf/tr0002_New-Oral-Anticoagulants_rec_e.pdf)

---

**D<sup>a</sup> María Dolores Vega Coca, Farmacéutica Especialista en Farmacia Hospitalaria, Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía, Sevilla, ha colaborado en la autoría de este artículo.**

**En la revisión de este artículo han participado como Revisores Externos: D. Félix Igea Arisqueta, Médico de Familia, Consultorio de El Guijo, Unidad de Gestión Clínica de Pozoblanco, Córdoba; y, D<sup>a</sup> M<sup>a</sup> Dolores Jiménez Hernández, Médico Especialista en Neurología, Directora del Plan Andaluz de Atención al Ictus y Directora de la Unidad de Gestión Clínica de Neurociencias, Hospital Virgen del Rocío, Sevilla.**

---

**Centro Andaluz  
de Información de Medicamentos.  
CADIME**

**Programa de la Consejería de  
Salud dirigido por la Escuela  
Andaluza de Salud Pública**

**COORDINADORA EDITORIAL:** Carmen Suárez Alemán.  
**SECRETARIO DE REDACCIÓN:** Antonio Matas Hoces.  
**EQUIPO DE REDACCIÓN CADIME:** Victoria Jiménez Espinola, María del Mar Lainez Sánchez, Estrella Martínez Sáez, Antonio Matas Hoces, María Teresa Nieto Rodríguez.

**COMITÉ EDITORIAL:** Javier Bautista Paloma, Carmen Beltrán Calvo, José Cabeza Barrera, Ricardo Gómez Huelgas, Francisco José Guerrero García, Elena Hevia Álvarez, Dolores Llamas del Castillo, Pedro Martín Muñoz, Sergio Minué Lorenzo, Pilar Navarro Pérez, Jaime Torelló Iserte, Juan Tormo Molina.



Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía  
Escuela Andaluza de Salud Pública  
**CONSEJERÍA DE SALUD Y BIENESTAR SOCIAL**