

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO  
IPT-230/V5/08022024

# 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 (FANV)

Fecha de publicación: 08 de febrero de 2024

## 1. Introducción

En los últimos 15 años se han desarrollado anticoagulantes orales directos (ACOD), tales como el inhibidor directo de la trombina dabigatrán etexilato (Pradaxa®)<sup>1,2</sup>, y los inhibidores directos del factor X activado (FXa) rivaroxabán (Xarelto®)<sup>3,4</sup>, apixabán (Eliquis®)<sup>5,6</sup> y edoxabán (Lixiana®)<sup>7,8</sup>. Todos ellos han demostrado un beneficio-riesgo favorable en diversas indicaciones, las cuales incluyen la prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular (FA) no valvular (FANV; todos ellos), el tratamiento y prevención secundaria del tromboembolismo venoso (TEV; todos ellos; indicaciones no discutidas en este informe)<sup>1,3,5,7</sup>, la prevención del TEV en pacientes sometidos a artroplastia de cadera y rodilla (con excepción del edoxabán; indicación no discutida en este informe)<sup>1,3,5</sup> y prevención de acontecimientos aterotrombóticos tras un síndrome coronario agudo con biomarcadores cardíacos elevados y en pacientes adultos con enfermedad arterial coronaria (EAC) o enfermedad arterial periférica (EAP) sintomática, con alto riesgo de desarrollar acontecimientos isquémicos (solo rivaroxabán a dosis bajas; indicación no discutida en este informe)<sup>3</sup>.

Los ACOD están autorizados desde hace años para el tratamiento del FANV, y figuran en la lista de medicamentos esenciales de la OMS desde 2019.<sup>9</sup> Los ACOD representan una alternativa a los antagonistas de la vitamina K (AVK) [acenocumarol (Sintrom®) y warfarina (Aldocumar®)], los cuales habían sido durante décadas la única opción disponible para la terapia anticoagulante oral (TAO) en el tratamiento y la prevención de complicaciones tromboembólicas. La necesidad de monitorización del tiempo de protrombina (TP), habitualmente expresado como cociente internacional normalizado (INR), así como el riesgo de interacciones y de hemorragias graves, suponen inconvenientes que han limitado el uso de AVK, particularmente en pacientes con FANV, si bien el número de pacientes tratados ha ido creciendo considerablemente con el tiempo.

La utilización de los ACOD se asocia con beneficios e inconvenientes respecto del uso de AVK que han sido ya materia de amplia discusión en las evaluaciones de las agencias

reguladoras. En septiembre 2012, ante la necesidad de establecer unas recomendaciones de uso para los ACOD (entonces denominados NACO), la AEMPS publicó el primer IPT sobre este grupo de anticoagulantes en la prevención de eventos tromboembólicos en pacientes con FANV, con el objetivo de identificar aquellos pacientes en los que las ventajas de estos nuevos tratamientos fueran mayores e intentando favorecer que el incremento del número de pacientes tratados se produjese de una forma prudente y acompañada con el conocimiento científico sobre estos medicamentos. Desde entonces se han publicado varias actualizaciones de este documento en la medida que se ha dispuesto de información que así lo aconsejase. Uno de los beneficios más claros de los ACOD, ya contemplados desde el primer IPT, es su menor riesgo de hemorragia intracraneal (HIC) en comparación con los AVK. También se constató desde el primer IPT que en España existe un porcentaje de pacientes insuficientemente controlados con AVK en los que los ACOD suponían una alternativa. En los IPTs previos, los pacientes prioritarios candidatos a los ACOD incluyeron: a) Pacientes con antecedentes de hemorragia intracraneal (HIC) o ictus isquémico que presenten criterios clínicos y de neuroimagen de alto riesgo de HIC; b) Pacientes en tratamiento con AVK que sufren episodios tromboembólicos arteriales graves a pesar de un buen control de INR (entre otras opciones terapéuticas a valorar); c) Pacientes que han iniciado tratamiento con AVK en los que no es posible mantener un control de INR dentro de rango (2-3) a pesar de un buen cumplimiento terapéutico; d) Imposibilidad de acceso al control de INR convencional; e) Pacientes con hipersensibilidad conocida o con contraindicación específica al uso de AVK.

La ausencia de tests específicos validados para monitorizar la actividad anticoagulante de los ACOD en la mayoría de centros es uno de sus inconvenientes. Se estima que dicha monitorización es innecesaria en la mayoría de pacientes, dado que las concentraciones del ACOD dependen directamente del aclaramiento renal e interacciones con determinados fármacos y las dosis se ajustan de acuerdo a la edad, función renal del paciente y presencia de ciertas medicaciones concomitantes (Tabla 1). Además, la disponibilidad de monitorización podría ser de utilidad para el ajuste de dosis en determinadas situaciones clínicas, como en pacientes con pesos extremos, evaluación del cumplimiento terapéutico, o pacientes con sangrado activo en los cuales la medición de niveles ayudaría a decidir si el paciente es candidato o no a un agente de reversión<sup>10</sup>. La ausencia de antídotos era otro de los inconvenientes de los ACOD en el momento en el que se autorizaron. No obstante, en 2016 tenemos disponible el idarucizumab para neutralizar el efecto anticoagulante del dabigatrán, y tenemos autorizado desde 2019 el andexanet para neutralizar a rivaroxabán y apixabán, aunque a fecha de Noviembre de 2023 no esté aún comercializado en nuestro país. Asimismo, existen otros agentes de reversión, como el concentrado de factores del complejo de protrombina, que han mostrado ser efectivos a la hora de conseguir una hemostasia efectiva.<sup>11</sup>.

En el momento actual, pasados más de 10 años desde la publicación del primer IPT, la evidencia proveniente de nuevos ensayos clínicos de eficacia y seguridad en situaciones

específicas [ej.: en cardioversión, ablación con catéter, pacientes con FANV sometidos a intervención coronaria percutánea (PCI)] y estudios de efectividad y seguridad en pacientes con FANV en la práctica clínica, que a pesar de sus conocidas limitaciones, permiten profundizar en el conocimiento de las ventajas e inconvenientes de estos medicamentos en relación a la estrategia de anticoagulación clásica con AVK, aportando todo ello mayor solidez a la valoración de su posicionamiento terapéutico y actualizando las recomendaciones.

El presente IPT incluye información suplementaria del uso de los ACOD en FANV, y añade información y recomendaciones de uso de los ACOD en situaciones clínicas que no habían sido contempladas en IPTs previos, tales como su uso en pacientes sometidos a cardioversión o ablación con catéter y en pacientes con FA y enfermedad coronaria. Las recomendaciones de uso incluidas en este IPT están basadas exclusivamente en los datos clínicos disponibles.

## 2. Datos clínicos disponibles con los ACOD en fibrilación auricular no valvular

En pacientes con FANV y factores de riesgo adicionales, los AVK reducen el riesgo de ictus en un 64% en comparación con placebo<sup>12</sup> y, asociados a un seguimiento adecuado, presentan una relación beneficio/riesgo favorable<sup>13</sup>.

Tanto dabigatrán como rivaroxabán, apixabán y edoxabán han sido autorizados en la indicación de prevención del ictus y embolia sistémica en pacientes con FANV (Tabla 1 y sección 2.1).

### 2.1 Ensayos clínicos pivotaes con los ACOD en FANV

**Dabigatrán (Pradaxa®).** La conclusión sobre el beneficio/riesgo favorable de dabigatrán en la prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con FANV y al menos un factor de riesgo adicional de complicaciones tromboembólicas<sup>1,2</sup> deriva principalmente del estudio pivotal “RE-LY”,<sup>14</sup> un ensayo multicéntrico, aleatorizado, abierto, comparativo frente a dosis ajustadas de warfarina para un INR ajustado entre 2-3 (Anexo I). Los resultados de la extensión del estudio RE-LY durante 2,5 años adicionales (estudio “RELY-ABLE”; n=5.897 pacientes),<sup>1</sup> confirmaron el perfil de seguridad de dabigatrán etexilato.

**Rivaroxabán (Xarelto®).** La conclusión sobre el beneficio/riesgo favorable de rivaroxabán en la prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con FANV y al menos un factor de riesgo adicional de complicaciones tromboembólicas<sup>3,4</sup> deriva principalmente del estudio pivotal “ROCKET-AF”,<sup>115</sup> un ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble-ciego, comparativo frente a dosis ajustadas de warfarina para un INR ajustado entre 2-3 (Anexo I).

**Apixabán (Eliquis®).** La conclusión sobre el beneficio/riesgo favorable de apixabán para la prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con FANV y al menos un factor de riesgo adicional de complicaciones tromboembólicas<sup>5,6</sup> deriva principalmente del estudio pivotal “ARISTOTLE”,<sup>16</sup> multicéntrico, aleatorizado, doble-ciego, comparativo frente a warfarina para un INR ajustado entre 2-3 (Anexo I). También se evaluaron los datos de un estudio doble-ciego, comparativo con ácido acetilsalicílico (AAS) (estudio “AVERROES”)<sup>17</sup> en la prevención del ictus y embolia sistémica en pacientes con FA cuyos resultados no modificaron la indicación de apixabán pero se encuentran disponibles en el apartado 5.1 de la Ficha Técnica.

**Edoxabán (Lixiana®).** La conclusión sobre el beneficio/riesgo favorable de edoxabán en la prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con FANV y al menos un factor de riesgo adicional de complicaciones tromboembólicas<sup>7,8</sup> deriva principalmente del estudio pivotal “ENGAGE AF-TIMI 48”,<sup>18</sup> un ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble-ciego, comparativo frente a dosis ajustadas de warfarina para un INR ajustado entre 2-3 (Anexo I).

No existen ensayos clínicos de comparación directa entre los diferentes ACOD, y existen notables diferencias metodológicas entre los estudios que los comparan con AVK (grado de enmascaramiento, diseño de los estudios, dosis empleadas, edad y riesgo basal de la población, calidad del control del INR entre otras), lo que dificulta la posibilidad de hacer comparaciones indirectas adecuadas entre ellos.

## 2.2 Meta-análisis y estudios observacionales disponibles en FANV

En diversos meta-análisis de ensayos clínicos de los ACOD en comparación con AVK en pacientes con FANV se ha observado un beneficio en la reducción de hemorragias mayores, principalmente en las HIC, así como una reducción modesta pero significativa de la mortalidad global a expensas en la reducción de sangrados fatales, con una eficacia en la prevención del ictus al menos similar a los AVK.<sup>19,20</sup> También se ha observado con la mayoría de los ACOD un aumento de los sangrados digestivos menores clínicamente relevantes,<sup>21</sup> aunque no de los sangrados mayores.<sup>22</sup>

En la actualidad se han publicado múltiples estudios en la práctica real, los cuales tienen, todos ellos, las limitaciones inherentes a unos datos de carácter observacional. Un meta-análisis reciente ha incluido 88 estudios de cohortes que evaluaron los ACOD y AVK para la prevención del ictus y otros eventos tromboembólicos en 3,4 millones de pacientes (2,9 millones de pacientes-año de seguimiento).<sup>23</sup> La media de edad de los pacientes en los estudios estaba en el rango de 57 a 87 años, con una media de puntuación en la escala “CHA2DS2-VASc” entre 0,98 y 6,00, una media de puntuación “HAS-BLED” en el rango de 1,5 a 4. El meta-análisis de dichos estudios observacionales mostró resultados consistentes a los obtenidos en los ensayos clínicos respecto a ictus (efectividad al menos similar), sangrados mayores y hemorragias intracraneales (menor riesgo con los ACOD en la mayoría

de comparaciones),<sup>23</sup>. Asimismo, la mortalidad global en este y otros meta-análisis disponibles en la práctica real con los ACOD fue al menos similar que la observada con la warfarina.<sup>23-25</sup>

Las comparaciones entre los diferentes ACOD en la práctica real muestran variabilidad entre estudios y meta-análisis con respecto a diversas variables de efectividad (ictus, infarto de miocardio) y seguridad estudiadas (hemorragias mayores, intracraneales, gastrointestinales, mortalidad, etc.).<sup>19,20</sup> No obstante, un hecho prácticamente constante en la mayoría de cohortes de los ACOD en la práctica habitual es la disminución del riesgo de sangrado intracraneal a la mitad en comparación a AVK, que es una disminución modesta en términos absolutos, de aproximadamente un 0,4% al año, pero clínicamente relevante.<sup>23-26</sup> Asimismo, se observa un beneficio clínico similar entre ellos cuando se balancean los datos de efectividad (prevención de ictus y otros tromboembolismos) y seguridad (HIC y otras hemorragias mayores).<sup>23-26</sup> Los datos disponibles con edoxabán en la práctica real, también sugieren una efectividad y seguridad similar a la observada en ensayos clínicos en FANV.<sup>27</sup> El AVK más utilizado en España es el acenocumarol. Uno de los estudios prospectivos españoles más recientes que ha comparado los resultados a largo plazo de los ACOD frente a los AVK en pacientes del mundo real con FANV es el estudio FANTASIA,<sup>28</sup> que incluyó consecutivamente a pacientes ambulatorios con FANV anticoagulados con ACOD o AVK desde junio de 2013 hasta octubre de 2014. El promotor del estudio fue la Agencia de Investigación de la Sociedad Española de Cardiología (SEC), la cual nombró al comité científico del estudio, que fue el encargado de redactar el protocolo y seleccionar los centros participantes. Participaron 100 investigadores en centros públicos de toda España (81 cardiólogos y 19 internistas o médicos de atención primaria). La inclusión de los pacientes se hizo en consultas ambulatorias entre junio de 2013 y octubre de 2014. Este estudio se financió mediante una beca no condicionada de Pfizer-BMS España.

**Tabla 1.** Condiciones de autorización en la prevención del ictus y embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular (FANV).

	<b>Pradaxa (dabigatrán)</b>	<b>Xarelto (rivaroxabán)</b>	<b>Eliquis (apixabán)</b>	<b>Lixiana (edoxabán)</b>
<b>Indicación en FANV</b>	Prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes adultos con fibrilación auricular no valvular, con uno o más factores de riesgo, tales como ictus o ataque isquémico transitorio previos; edad $\geq$ 75 años; insuficiencia cardíaca ( $\geq$ Clase II escala New York Heart Association (NYHA)); diabetes mellitus; hipertensión.	Prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes adultos con fibrilación auricular no valvular, con uno o más factores de riesgo, como, por ejemplo, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión, edad $\geq$ 75 años, diabetes mellitus, ictus o ataque isquémico transitorio previos.	Prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes adultos con fibrilación auricular no valvular, con uno o más factores de riesgo, como, por ejemplo, ictus o ataque isquémico transitorio previos, edad $\geq$ 75 años hipertensión, diabetes mellitus, insuficiencia cardíaca sintomática.	Prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes adultos con fibrilación auricular no valvular con uno o más factores de riesgo tales como insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión, edad $\geq$ 75 años, diabetes mellitus, ictus o ataque isquémico transitorio previos.
<b>Posología habitual en FANV</b>	<b>150 mg BID</b>	<b>20 mg OD</b>	<b>5 mg BID</b>	<b>60 mg OD</b>
<b>Ajuste de dosis en FANV</b>	<b>110 mg BID en:</b> - Edad $\geq$ 80 años o tratamiento con verapamilo (reducción de dosis recomendada). - IR moderada (ACr: 30-50 ml/min), edad 75-80 años, esofagitis, gastritis, reflujo o cuando el riesgo hemorrágico es alto (considerar reducción de la dosis).	<b>15 mg OD en:</b> - IR moderada (ACr: 30-49 ml/min). - IR grave (ACr: 15-29 ml/min).	<b>2,5 mg BID en:</b> Pacientes con al menos 2 de los 3 siguientes criterios: - Edad $\geq$ 80 años. - Peso corporal $\leq$ 60 kg. - Creatinina sérica $\geq$ 1,5 mg/dl (133 micromol/l) Pacientes con IR grave (ACr: 15-29 ml/min)	<b>30 mg OD en:</b> Pacientes con al menos 1 de los 3 siguientes criterios: - Insuficiencia renal moderada o grave (ACr: 15-50 ml/min). - Peso corporal $\leq$ 60 kg. - Tratamiento con inhibidores de la P-gp: ciclosporina, dronedarona, eritromicina, ketoconazol.

	- En base a una evaluación individual del riesgo tromboembólico y de hemorragia en IR moderada (ACr: 30-50 ml/min), edad 75-80 años, esofagitis, gastritis, reflujo, u otros pacientes con mayor riesgo de hemorragia			
<b>Datos en cardioversión o ablación por catéter</b>	<p><b>Cardioversión:</b> Sí.</p> <p><b>Ablación por catéter:</b> Sí.</p> <p>Secciones 4.2,4.4 y 5.1 de la ficha técnica.</p>	<p><b>Cardioversión:</b> Sí.</p> <p><b>Ablación por catéter:</b> Sí.</p> <p>Secciones 4.2 y 5.1 de la ficha técnica.</p>	<p><b>Cardioversión:</b> Sí.</p> <p><b>Ablación por catéter:</b> Sí.</p> <p>Secciones 4.2,4.3,4.4,4.5 y 5.1 de la ficha técnica.</p>	<p><b>Cardioversión:</b> Sí.</p> <p><b>Ablación por catéter:</b> Sí.</p> <p>Secciones 4.2 y 5.1 de la ficha técnica.</p>
<b>Contraindicaciones comunes</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hemorragia activa clínicamente significativa.</li> <li>- Lesión o enfermedad con riesgo significativo de hemorragia mayor.*</li> <li>- Hipertensión arterial grave no controlada.</li> <li>- Tratamiento concomitante con cualquier otro fármaco anticoagulante, excepto bajo circunstancias de cambio de terapia desde/hacia el ACOD, o cuando la HNF se da a dosis necesarias para mantener la permeabilidad de un catéter arterial o venoso central.</li> <li>- Hepatopatía asociada a coagulopatía y con riesgo clínicamente relevante de hemorragia.</li> <li>- Embarazo y lactancia.</li> </ul>			
<b>Contraindicaciones específicas</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Alergia al principio activo o excipientes.</li> <li>- IR grave (ACr &lt; 30 ml/min).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Alergia al principio activo o excipientes (lactosa monohidrato).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Alergia al principio activo o excipientes (lactosa monohidrato).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Alergia al principio activo o excipientes.</li> <li>- Hipertensión grave no controlada.</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Administración concomitante con ketoconazol por vía sistémica, ciclosporina, itraconazol, dronedarona y la combinación a dosis fijas de glecaprevir/pibrentasvir.</li> <li>- Prótesis valvulares cardiacas que requieran tratamiento anticoagulante..</li> </ul>			
<p><b>Precauciones comunes</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Estrecha monitorización clínica en situaciones de alto riesgo de sangrado.</li> <li>- No recomendados en síndrome antifosfolípido.</li> <li>- Precaución en anestesia espinal/epidural o punción lumbar.</li> <li>- Evaluar función renal en todos los pacientes antes y durante el tratamiento. Como mínimo una vez al año o más frecuentemente si hay sospecha de deterioro renal.</li> <li>- No recomendado el uso en ACr &lt; 15 ml/min (&lt; 30 ml/min en el caso de dabigatrán) ni en insuficiencia hepática severa.</li> <li>- No recomendado (contraindicado para dabigatrán) su uso en pacientes con válvulas cardiacas protésicas o estenosis mitral moderada-grave.</li> </ul>			
<p><b>Precauciones específicas</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Pacientes peso &lt; 50 kg.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Interrumpir el tratamiento en caso de aparición de erupción cutánea grave.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Precaución en insuficiencia hepática leve o moderada. Pruebas de función hepática antes de iniciar el tratamiento. Uso con precaución en pacientes con ALT/AST <math>\geq 2 \times \text{LSN}</math> o bilirrubina total <math>\geq 1,5 \times \text{LSN}</math>.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Utilizar en pacientes con FANV y un ACr elevado únicamente después de una evaluación minuciosa del riesgo de trombosis y hemorragia.</li> <li>- Precaución en insuficiencia hepática leve o moderada. Pruebas de función hepática antes de iniciar el tratamiento.</li> </ul>



				Uso con precaución en pacientes con ALT/AST $\geq$ 2xLSN o bilirrubina total $\geq$ 1,5xLSN.
--	--	--	--	--

ACr = aclaramiento de creatinina; AAS = ácido acetilsalicílico; BID = dos veces al día (cada 12 horas); OD = una vez al día; IR = insuficiencia renal;

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

NOTA: la ficha técnica de los medicamentos puede haber variado desde la publicación de este documento. La ficha técnica actualizada que contiene los últimos cambios incorporados se encuentra disponible en la página web de la AEMPS.

Se incluyó a 2.178 pacientes (edad,  $73,8 \pm 9,4$  años; el 43,8% mujeres); de ellos, 533 (24,5%) recibían ACOD y 1.645 (75,5%) AVK (91% acenocumarol y 9% warfarina). Tras una mediana de seguimiento de 32,4 meses, en comparación con los que recibieron AVK, los pacientes tratados con ACOD tuvieron tasas más bajas de ictus [0,40 (IC95%, 0,17-0,97) frente a 1,07 (IC95%, 0,79-1,46) pacientes/año], hemorragias mayores [2,13 (IC95%, 1,45-3,13) frente a 3,28 (IC95%, 2,75-3,93) pacientes/año], muerte cardiovascular [1,20 (IC95%, 0,72-1,99) frente a 2,45 (IC95%, 2,00-3,00) pacientes/año] y muerte total [3,77 (IC95%, 2,83-5,01) frente a 5,54 (IC95%, 4,83-6,34) pacientes/año]. En el análisis de Cox, los cocientes de riesgos instantáneos (“Hazard ratios”) para los pacientes con ACOD en comparación con AVK fueron 0,42 (IC95%: 0,16-1,07) para el ictus, 0,47 (0,20-1,16) para la embolia sistémica en general, 0,76 (0,50-1,15) para las hemorragias mayores, 0,67 (0,39-1,18) para la muerte cardiovascular, 0,86 (0,62-1,19) para la mortalidad total y 0,82 (0,64-1,05) para el combinado de ictus, embolias, hemorragias mayores y muerte.

Los autores concluyeron que “el tratamiento con ACOD se asocia con una tendencia a una menor tasa de todos los eventos graves, incluida la mortalidad, en relación con los AVK (91% acenocumarol) en pacientes con FANV en España. Estos datos son consistentes con la mayoría de estudios disponibles, en los cuales el ACOD mostró una similar o superior eficacia en la prevención de ictus y una mayor seguridad a la hora de reducir hemorragias graves, sobre todo intracraneales.<sup>28</sup> Dentro de las limitaciones de estudio está el que las dos cohortes de tratamiento no eran comparables en cuanto a características basales, y aunque los resultados se ajustaron por distintos factores de confusión, hubo algunos factores importantes que no se consideraron y que eran más prevalentes en el grupo control (ej.: cardiopatía previa, stents coronario, FA basal o hiperlipemia), con lo cual los resultados hay que interpretarlos con cautela. Asimismo, el estudio no tenía poder estadístico para mostrar diferencias entre grupos. Por todo ello, los análisis realizados se deben considerar exploratorios. Por otra parte, no se realizó un análisis de subgrupos dependiendo del ACOD utilizado y la proporción de pacientes tratados con los diferentes ACOD (dabigatrán 56,8%; rivaroxabán, 16,5% y apixabán, 26,7%) no es comparable a la situación actual, en la que el ACOD más prescrito es el apixabán. Por otra parte, el tiempo en rango terapéutico (TRT), valorado mediante el método de Rosendaal, de los pacientes en tratamiento con AVK durante el estudio estuvo en torno al 61%, el cual se considera subóptimo pero en línea con el descrito en diversos estudios observacionales, que indican que el tratamiento con AVK en España es, en general, subóptimo, con prevalencias de mal control entre el 39,4% y el 57,2% (TRT <65% según método de Rosendaal),<sup>29,30</sup> lo que conlleva mayor riesgo de ictus, complicaciones hemorrágicas y mortalidad por cualquier causa.

Un estudio reciente de cohortes prospectivo con 6,5 años de seguimiento ha reportado datos de efectividad y seguridad en la práctica real en España en 1.361 pacientes con FANV que fueron seleccionados por estar óptimamente anticoagulados con acenocumarol [tiempo dentro de rango terapéutico (TRT) del 100%].<sup>31</sup> El estudio mostró que, pese a un

control óptimo de la anticoagulación, los pacientes tratados con acenocumarol presentaron un porcentaje anual de ictus del 1,47%, un 0,88% de HIC, un 1,10% de hemorragias gastrointestinales y una mortalidad anual del 6,23%. Se realizó una comparación con datos externos publicados en la práctica real con los ACOD dabigatrán, rivaroxabán y apixabán, la cual presenta numerosas limitaciones y riesgo de sesgos de interpretación, aunque circunscribiéndonos a los pacientes incluidos con acenocumarol y buen control de INR, los resultados fueron consistentes con los publicados en otros estudios con AVK.<sup>31</sup> Otro estudio de cohortes, en este caso retrospectivo de base poblacional, realizado en la Comunidad Valenciana, analizó la incidencia de diversas variables clínicas (ictus isquémico, sangrados intracraneales, gastrointestinales y mortalidad) en 41.560 pacientes que comenzaban anticoagulación ("new users") con acenocumarol, dabigatrán, rivaroxabán o apixabán para prevención de eventos tromboembólicos en FANV.<sup>32</sup> Se utilizó el método de ponderación por probabilidad inversa para controlar el sesgo de confusión por indicación. Se observó una baja incidencia anual de ictus isquémico con apixabán, AVK, dabigatrán o rivaroxabán (1,7 vs. 0,87 vs. 1,0 vs. 1,1 por 100 personas/año, respectivamente). La HIC ocurrió en aproximadamente el doble de pacientes con acenocumarol (0,7 por 100 personas/año) en comparación con los ACOD dabigatrán, rivaroxabán y apixabán (0,2 vs. 0,4 vs. 0,5, por 100 personas/año, respectivamente) mientras que la incidencia de sangrados gastrointestinales fue también baja con acenocumarol, dabigatrán, rivaroxabán o apixabán (0,8 vs. 0,8 vs. 0,8 vs 0,6 por 100 personas/año, respectivamente). La mortalidad global fue alta, dentro de lo esperable en FANV, pero sin que hubiese diferencias significativas entre las 4 opciones de tratamiento con acenocumarol, dabigatrán, rivaroxabán o apixabán (7,4 vs. 6,0 vs. 7,8 vs. 8,0 por 100 personas/año, respectivamente). Por lo tanto, los resultados de ictus, HIC, sangrados gastrointestinales y mortalidad, globalmente considerados para el conjunto de los ACOD, fueron consistentes con los observados en ensayos clínicos,<sup>32</sup> aunque los autores reconocen que puede haber una confusión residual y sesgo de indicación a pesar de haber aplicado métodos para controlar los sesgos. Como en cualquier estudio observacional de este tipo, no se puede concluir que ninguno de los ACOD fuese inferior o superior a los demás en ninguna de las variables, dada la naturaleza exploratoria del análisis.

Finalmente, un estudio de bases de datos de prescripción en la práctica habitual en 421.523 pacientes europeos, incluyendo la Base de Datos para la Investigación Farmacoepidemiológica en Atención Primaria (BIFAP) entre otras, mostró que el riesgo de sangrado mayor de los ACOD no es superior al de los AVK en la práctica habitual (HR: 0,94; IC95%: 0,87 a 1,02).<sup>33</sup> Al estratificar por lugar de sangrado, la mayoría de los ACOD, a excepción del apixabán, mostró un aumento de riesgo de hemorragia gastrointestinal frente a los AVK.<sup>33</sup> La conclusión principal del estudio es que confirma que los ACOD, globalmente considerados, no se asocian a un aumento de sangrado mayor en comparación con los AVK. Este estudio, importante desde el punto de vista farmacoepidemiológico, presenta, no obstante, diversas limitaciones que previenen de realizar conclusiones robustas en cuanto a la efectividad y seguridad comparada entre los

diversos ACOD estudiados, tal y como se reflejó en un informe público del CHMP,<sup>34</sup> lo cual nos obliga a considerar los resultados con cautela. De dicho estudio no se derivó ninguna modificación de las condiciones de uso autorizadas de los ACOD.

En el conjunto de estudios anteriores en la práctica habitual, los ACOD presentaron un perfil de seguridad similar a los obtenidos en ensayos clínicos, con una disminución a aproximadamente la mitad del riesgo de HIC frente a AVK, menor riesgo de hemorragias mayores y un aumento de sangrados gastrointestinales con la mayoría de ellos. Balanceando efectividad y seguridad, los datos disponibles no permiten establecer una preferencia de recomendación de un ACOD frente a los demás, aunque se deberán tener en cuenta, entre otros factores, la pauta posológica, La presencia de contraindicaciones o precauciones específicas, el potencial de interacciones, el perfil de tolerabilidad, así como las preferencias de los pacientes a la hora de decidir el tipo de tratamiento anticoagulante.

En resumen, aun con las limitaciones inherentes a su carácter observacional, la cantidad ingente de estudios y datos clínicos generados con los ACOD tras su autorización avalan su efectividad en la prevención del ictus y otros eventos tromboembólicos en pacientes con FANV, con un buen perfil de seguridad en comparación con los AVK en la práctica clínica real, mostrando una buena correlación con los resultados de eficacia y seguridad previamente observados en ensayos clínicos.

## **2.3 Uso de los ACOD en FANV y cardioversión o ablación de la FA con catéter**

Desde un punto de vista regulatorio, la disponibilidad de datos clínicos propios con cada ACOD durante la cardioversión o la ablación por catéter no dan lugar a una nueva indicación de uso, sino a la inclusión de recomendaciones posológicas durante dichos procedimientos, considerándose englobados dentro de la indicación general de prevención de ictus y embolia sistémica en pacientes con FANV. En la tabla 1 se indica qué ACOD tienen datos específicos de uso en cardioversión y ablación por catéter incluidos en ficha técnica.

**2.3.1 Uso de los ACOD en FANV y cardioversión:** La cardioversión (restauración) del ritmo sinusal, eléctrica o farmacológica, está indicada para mejorar los síntomas, sobre todo en aquellos con FANV de novo, en pacientes con causas potencialmente reversibles (ej., post-operatoria, pericarditis, neumonía, embolia pulmonar), y para mejorar el pronóstico en pacientes con inestabilidad hemodinámica,<sup>35,36</sup> De acuerdo a la guía de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC),<sup>35</sup> en pacientes con FA de  $\geq 48$  horas de evolución (o tiempo desconocido) que vayan a ser sometidos a cardioversión eléctrica o farmacológica, se debe establecer una anticoagulación efectiva durante al menos las 3 semanas previas al procedimiento, o como alternativa habría que realizar una ecografía transesofágica (ETE) para descartar que haya un trombo en la aurícula izquierda (Anexo II). Tras la cardioversión se recomienda mantener la anticoagulación durante cuatro semanas. Posteriormente, en

los pacientes con riesgo alto de ictus, se recomienda que la terapia anticoagulante se mantenga a largo plazo tras la cardioversión, de acuerdo a las recomendaciones de anticoagulación.<sup>35</sup>

En pacientes ya anticoagulados, los análisis de subgrupos de los estudios “RE-LY” (dabigatrán), “ROCKET-AF” (rivaroxabán), “ARISTOTLE” (apixabán) y “ENGAGE-AF” (edoxabán) sugieren que las cardioversiones eléctricas en pacientes tratados con ACOD tienen un riesgo tromboembólico similar (y muy bajo) en comparación con las de los tratados con AVK.<sup>37</sup> Estudios posteriores específicos en cardioversión con rivaroxabán (X-VerT),<sup>38</sup> edoxabán (“ENSURE-AF”),<sup>39</sup> y apixabán (“EMANATE”)<sup>40</sup> han confirmado el riesgo bajo de ictus en pacientes tratados con un ACOD durante  $\geq 3$  semanas y sin diferencias estadísticamente significativas en comparación con los AVK. Existen también datos en pacientes previamente no anticoagulados (naïve) con ACOD, provenientes de los estudios X-VerT,<sup>38</sup> “ENSURE-AF”,<sup>39</sup> y “EMANATE”<sup>40</sup> con rivaroxabán, edoxabán, y apixabán, respectivamente, dado que incluyeron un 57%, 27%, y 100% de pacientes, respectivamente, que no estaban previamente anticoagulados. Los pacientes naïve tendieron a presentar una tasa más alta de eventos tromboembólicos que los pacientes experimentados, sin que hubiese diferencias entre los ACOD y AVK en eventos isquémicos o hemorrágicos (salvo por una tasa más baja de eventos isquémicos con apixabán en comparación con warfarina en el estudio EMANATE).<sup>40</sup>

Aunque los estudios individuales no incluyeron pacientes suficientes para demostrar estadísticamente la no inferioridad de los ACOD frente a AVK (eran exploratorios), los datos agregados de los 3 estudios anteriores indican que la anticoagulación con ACOD durante las 3 semanas previas al procedimiento de cardioversión se asocia a una baja tasa de ictus, embolia sistémica y hemorragias, las cuales son al menos comparables, si no inferiores, a las notificadas con AVK.<sup>41</sup>

La principal ventaja de los ACOD frente a los AVK en cardioversión deriva de su inicio rápido y efecto predecible anticoagulante en comparación con la necesidad de obtener un INR en rango terapéutico con los AVK para cuando llegue el momento del procedimiento. La constatación de un INR fuera de rango terapéutico es motivo de demora y/o cancelación de la cardioversión en un porcentaje significativo de pacientes anticoagulados con AVK.<sup>42</sup> En la práctica, los ACOD disminuyen significativamente el tiempo medio de demora hasta realizar la cardioversión en, al menos, unas dos semanas en comparación con los AVK,<sup>43</sup> presentando una eficacia y seguridad al menos similar.

**2.3.2 Uso de los ACOD en FANV y ablación de la FA con catéter:** La ablación de la FA con catéter está indicada principalmente en pacientes con FA paroxística con mala respuesta a la terapia con fármacos antiarrítmicos. La tasa de éxito es de un 60-80% a los 1-2 años de seguimiento.<sup>35,36</sup> La ablación de una FANV persistente es más compleja y con menores tasas

de éxito, por lo que se reserva para pacientes severamente sintomáticos a pesar de terapia antiarrítmica y control adecuado de la frecuencia ventricular. En el año 2017 se realizaron en España más de 3.000 procedimientos de ablación para la FA, siendo el sustrato arrítmico más tratado (22%).<sup>44</sup> La ablación en la aurícula izquierda provoca un estado protrombótico con aumento del riesgo tromboembólico. Las guías internacionales de consenso, recomiendan realizar la ablación por catéter de la aurícula izquierda sin interrumpir la TAO<sup>35,45</sup> y añadiendo heparina peri-intervención, dado que dicha estrategia se ha asociado a una baja tasa de eventos tromboembólicos y sangrados.<sup>35</sup> En los pacientes con riesgo de ictus que no estén en tratamiento anticoagulante antes de la ablación, se recomienda comenzar anticoagulación al menos 3 semanas antes de la ablación. Ello va unido a un incremento del riesgo de sangrado asociado a punción trans-septal, manipulación extensa en la aurícula izquierda y los sangrados mayores en la zona de acceso inguinal.<sup>45</sup>

Los estudios disponibles que han comparado los ACOD con AVK incluyen el estudio “RE-CIRCUIT” (dabigatrán vs. warfarina)<sup>46</sup> y el “VENTURE AF” (rivaroxabán vs. warfarina),<sup>47</sup> los cuales mostraron un riesgo similar de embolismo con los ACOD y warfarina, pero sin poder demostrar no-inferioridad o superioridad entre tratamientos debido a un tamaño muestral limitado. El riesgo de sangrados fue similar con rivaroxabán y warfarina en el estudio “VENTURE-AF”, mientras que en el estudio “RE-CIRCUIT” se observó una reducción significativa de sangrados mayores con dabigatrán en comparación con warfarina. Se han realizado estudios similares con apixabán (“AXAFA-AFNET 5”)<sup>48</sup> y edoxabán (“ELIMINATE-AF”),<sup>49</sup> los cuales muestran una tasa de ictus y sangrados con apixabán y edoxabán similarmente baja a la observada con warfarina en estos pacientes. Un meta-análisis de 23 estudios comparativos, incluyendo tanto ensayos clínicos como estudios observacionales, en 12.725 pacientes sometidos a ablación de la FANV con catéter sin interrumpir el tratamiento anticoagulante sugiere una eficacia similar de los ACOD en comparación con warfarina en la prevención de ictus y accidente isquémico transitorio (AIT), pero con un menor riesgo de hemorragias mayores, incluyendo una menor incidencia de sangrado pericárdico.<sup>50</sup>

## **2.4 Uso de los ACOD en pacientes FANV sometidos a intervención coronaria percutánea (PCI):**

Aproximadamente el 30% de los pacientes con FANV tienen enfermedad coronaria y un 5-10% son sometidos a al menos una PCI a lo largo de su vida,<sup>51</sup> lo cual conlleva la necesidad de añadir antiagregantes plaquetarios a la anticoagulación oral. Un meta-análisis<sup>52</sup> de 4 estudios (PIONEER AF-PCI con rivaroxabán, RE-DUAL PCI con dabigatrán, AUGUSTUS con apixabán y ENTRUST-AF PCI con edoxabán) en 12.542 pacientes sometidos a PCI, la terapia doble con ACOD+P2Y<sub>12</sub> o triple con ACOD+P2Y<sub>12</sub>+aspirina mostró un riesgo hemorrágico significativamente menor que la triple terapia estándar con warfarina+P2Y<sub>12</sub>+aspirina en cuanto a sangrados totales (RR: 0,65; IC95%: 0,61-0,70; p <0,00001) y sangrados mayores (RR: 0,63; IC95%: 0,53-0,73; p <0,00001). El riesgo de eventos cardiovasculares y la mortalidad fueron comparables entre los grupos

con ACOD y AVK (RR: 1,05; IC95%: 0,93-1,18; RR: 1,14; IC95%: 0,94-1,37, respectivamente). No hubo diferencias en seguridad o eficacia cuando se comparó la terapia triple con ACOD+P2Y<sub>12</sub>+aspirina versus la terapia doble con ACOD+P2Y<sub>12</sub>. Por lo tanto, los ACOD fueron más seguros y tan eficaces como la warfarina cuando se utilizan en pacientes con FANV sometidos a PCI,<sup>52</sup> de manera consistente a lo observado en la población global con FANV. Por todo ello, el uso de los ACOD en estos pacientes con FANV sometidos a PCI tiene el mismo grado de recomendación que en la población global con FANV en las guías de práctica clínica, en las cuales los ACOD son la opción preferente.<sup>35</sup>

## 2.5 Uso de los ACOD en pacientes con prótesis valvulares:

Aproximadamente el 64% de los pacientes con FA presentan algún tipo de valvulopatía.<sup>53</sup> La indicación autorizada de los ACOD es para pacientes con FA "no valvular". Los pacientes "valvulares" excluidos de ensayos clínicos con ACOD corresponden aproximadamente a aquellos reflejados en la definición actual de enfermedad cardíaca valvular (ECV) tipo I de la "European Heart Rhythm Association" (EHRA) y la ESC, que incluye a pacientes con estenosis mitral de moderada a grave de origen reumático o prótesis valvular mecánica. En este tipo I, la ESC recomienda utilizar solo AVK.<sup>54</sup> La ECV tipo II engloba todas las demás [regurgitación mitral, válvula mitral reparada, estenosis o regurgitación aórtica, pulmonar o tricuspídea, válvula bioprotésica, reemplazo de la válvula aórtica transcatóter (TAVR)], y las guías actuales recomiendan anticoagulación con AVK o ACOD en caso de riesgo tromboembólico moderado-alto.<sup>54</sup> Por lo tanto, la tendencia actual es a utilizar solo AVK en FA con ECV tipo I (estenosis mitral moderada-severa o prótesis valvular mecánica) y utilizar AVK o ACOD en la FA con ECV tipo II (todas las demás).<sup>54</sup>

En un estudio reciente utilizando bases de datos de prescripción en 56.336 pacientes con FA y algún tipo de valvulopatía las tasas de ictus y sangrados mayores fueron significativamente más bajas con los ACOD que con warfarina.<sup>55</sup> No obstante, el estudio tiene todas las limitaciones de datos observacionales, las definiciones del tipo y grado de valvulopatía fueron poco precisas y se excluyeron a los pacientes con prótesis valvular mecánica o biológica. También hay datos de un meta-análisis en 14.000 pacientes con FA valvular (excluyendo a pacientes con prótesis mecánicas), aunque en este caso el meta-análisis no mostró diferencias en eficacia o seguridad entre los ACOD y los AVK.<sup>56</sup> Finalmente, en un ensayo clínico reciente en pacientes con válvula bioprotésica mitral, el rivaroxabán fue no inferior a warfarina.<sup>57</sup>

Es necesario remarcar que, de acuerdo a ficha técnica, dabigatrán se encuentra contraindicado en pacientes con prótesis valvulares cardíacas,<sup>1</sup> debido al aumento significativo del riesgo de ictus y hemorragias notificado con dabigatrán en comparación con warfarina en estudio RE-ALIGN.<sup>58</sup> Por otra parte, el rivaroxabán no debe utilizarse para trombopprofilaxis en pacientes que se hayan sometido recientemente a un reemplazo de la

válvula aórtica transcatóter (TAVR),<sup>3</sup> debido al aumento de eventos tromboembólicos observados en el estudio GALILEO en comparación con tratamiento antiagregante,<sup>59</sup> y no existen datos de uso de rivaroxabán, apixabán y edoxabán en pacientes con prótesis valvulares cardíacas recogidos en sus fichas técnicas.<sup>3,5,7</sup> Por todo ello, no se recomienda el uso de un ACOD en FA con ECV tipo I (en este caso los AVK son de elección), mientras que en la FA con ECV tipo II, la elección entre un ACOD y un AVK se deberá realizar de manera individualizada teniendo en cuenta las recomendaciones de las guías de práctica clínica<sup>54</sup> y aquellas establecidas en las fichas técnicas autorizadas de los diferentes ACOD.<sup>1,3,5,7</sup>

### 3. Decisión sobre anticoagulación en FANV: Evaluación del riesgo tromboembólico y hemorrágico

En pacientes con FANV, la decisión de iniciar o no tratamiento antitrombótico se debe tomar de forma individualizada a partir de la evaluación del riesgo tromboembólico y hemorrágico en cada paciente. Éstos deben ser revisados de forma periódica.

**Tabla 2.** Evaluación del riesgo tromboembólico y hemorrágico. \*Lip et al, 2010. †Adaptado de Pisters et al, 2010.

CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc *	Descripción	Puntos
<b>C</b> ("Congestive heart failure")	Insuficiencia cardíaca	1
<b>H</b> ("Hypertension")	Hipertensión arterial	1
<b>A</b> ("Age")	Edad ≥ 75 años, puntuación doble	2
<b>D</b> ("Diabetes")	Historia de diabetes mellitus	1
<b>S<sub>2</sub></b> ("Stroke")	Historia de ictus/AIT, puntuación doble	2
<b>V</b>	Enfermedad vascular (EAP, IM)	1
<b>A</b>	Edad 65-74 años	1
<b>Sc</b>	Sexo femenino	1
<b>Puntuación máxima</b>		<b>9</b>



HAS-BLED†	Descripción	Puntos
<b>H</b> ("Hypertension")	Hipertensión no controlada con presión arterial sistólica $\geq 160$ mmHg	1
<b>A</b> ("Abnormal kidney and/or liver function")	Insuficiencia renal [Diálisis crónica, trasplante renal o creatinina sérica $\geq 200$ $\mu\text{mol/L}$ ( $\geq 2,3$ mg/dl)] o insuficiencia hepática (cirrosis o datos bioquímicos indicativos de deterioro hepático, BRB $> 2$ veces el límite superior normal, AST/ALT $> 3$ veces el límite superior normal, etc.).	1 ó 2
<b>S</b> ("Stroke")	Historia previa de ictus	1
<b>B</b> ("Bleeding")	Historia de sangrado, anemia o predisposición al sangrado (ej.: diátesis hemorrágica)	1
<b>L</b> ("Labile INR")	INR inestable/alto o pobre (menos del 60% del tiempo dentro de rango terapéutico)	2
<b>E</b> ("Elderly")	Edad $\geq 65$ años	1
<b>D</b> ("Drugs"/Alcohol)	Uso concomitante de fármacos (antiagregantes, antiinflamatorios, otros) o abuso de alcohol (1 punto cada uno).	1 ó 2
<b>Puntuación máxima</b>		<b>9</b>

AAS = ácido acetilsalicílico; AST/ALT = aspartato-transferasa/alanino-transferasa; AIT = ataque isquémico transitorio; BRB = bilirrubina; EAP = enfermedad arterial periférica; IM = infarto de miocardio.

La escala recomendada por las Sociedades Europea<sup>35</sup> y Americana de Cardiología,<sup>60</sup> y la más utilizada en la actualidad para evaluar el riesgo tromboembólico es la CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc (Tabla 2).<sup>61</sup> Existe consenso sobre la recomendación de anticoagular a todos los pacientes (salvo contraindicación) con una **puntuación CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc  $\geq 2$  (hombres) y  $\geq 3$  (mujeres)**.<sup>35,60</sup> En pacientes con una puntuación de 1 en hombres y 2 en mujeres (riesgo intermedio), la decisión debe individualizarse, aunque la preferencia es la anticoagulación.<sup>35,60</sup> Actualmente, la presencia de sexo femenino se considera un factor pronóstico, pero no un factor de riesgo, por lo que su sola presencia no es criterio suficiente para iniciar anticoagulación.<sup>26</sup> En pacientes con FANV y una puntuación de cero en hombres y uno en mujeres (la mínima posible, dado que las mujeres tienen un punto en la escala **CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc** por el solo hecho de serlo), el riesgo tromboembólico es realmente bajo, y las guías

recomiendan en contra de anticoagular, salvo que la anticoagulación esté indicada por otras causas, dado que los riesgos de la anticoagulación superan ampliamente los escasos beneficios esperables.<sup>35,60</sup>

El riesgo de hemorragia se debe valorar en todos los pacientes candidatos a la TAO. Las guías de práctica clínica de la Sociedad Europea de Cardiología<sup>35</sup> y de la Sociedad Canadiense de Cardiología<sup>62</sup> proponen la utilización de la escala HAS-BLED (Tabla 2).<sup>63</sup> Una puntuación de 3 o más indica un alto riesgo de sangrado.

## 4. Elección del anticoagulante en pacientes con FANV que requieren TAO

Se define la FANV, a efectos de caracterizar la población candidata de acuerdo a las definiciones actuales, como aquella FA que no se asocia a una ECV tipo I según la definición de la EHRA/ESC (FA no asociada a estenosis mitral moderada-grave o a la presencia de prótesis valvulares cardíacas mecánicas).<sup>54</sup> La decisión sobre el tipo de anticoagulante a utilizar debe individualizarse teniendo en cuenta los beneficios y riesgos esperables con cada una de las alternativas, respetando las condiciones de uso autorizadas de cada medicamento, y considerando la preferencia de los pacientes.

Considerando los datos de eficacia y seguridad evaluados por las autoridades reguladoras europeas sobre los ACOD, las potenciales ventajas e inconvenientes asociados a su uso respecto al de los AVK, la experiencia de uso con cada una de las alternativas terapéuticas, y cuando la TAO se considere indicada y, en definitiva, el valor terapéutico (sin entrar en consideraciones económicas), se establecen las siguientes recomendaciones para la elección del tipo de anticoagulante:

**4.1 Situaciones en las que los ACOD son una opción al menos igualmente válida que los AVK, si no más que los AVK, de acuerdo a las recomendaciones de la ESC<sup>35</sup>** (excluyendo las contraindicaciones generales para la TAO; ver sección 5):

- **Nuevos pacientes con FANV en los que esté indicada la anticoagulación (sección 2).**<sup>35,60,62</sup> En estos pacientes se recomienda iniciar tratamiento con ACOD o AVK, salvo que exista algún criterio clínico que justifique iniciar el tratamiento de manera preferente con uno u otro tipo de anticoagulante (secciones 4.2 y 4.3).

**4.2 Situaciones en las que los AVK pueden considerarse la opción terapéutica recomendada en el marco del SNS** (excluyendo las contraindicaciones generales para la TAO; ver sección 5):

- **Pacientes con FANV ya en tratamiento con AVK y buen control de INR.** En estos pacientes no se recomienda cambiar a los nuevos anticoagulantes, salvo que exista alguna razón adicional que lo justifique (sección 4.3), dado que el cambio podría empeorar el desenlace clínico de los pacientes.<sup>64</sup>
- **Fibrilación auricular con ECV tipo I (prótesis valvulares cardíacas mecánicas o estenosis mitral de moderada a grave).** Los AVK son de elección.<sup>54</sup> Dabigatrán se encuentra contraindicado en pacientes con prótesis valvulares cardíacas,<sup>1</sup> mientras que rivaroxabán no debe utilizarse para trombopprofilaxis en pacientes que se hayan sometido recientemente a un reemplazo de la válvula aórtica transcáteter (TAVR),<sup>3</sup> y no existen datos de uso de rivaroxabán, apixabán y edoxabán en pacientes con prótesis valvulares cardíacas recogidos en sus fichas técnicas autorizadas.<sup>3,5,7</sup>
- **Insuficiencia renal grave.** Dependiendo del tipo de ACOD y grado de función renal puede ser preferible el uso de AVK en pacientes con insuficiencia renal grave. Dabigatrán está contraindicado con ClCr inferior a 30 ml/min (Tabla 1), y no se recomienda el uso de rivaroxabán, apixabán y edoxabán con ClCr inferior a 15 ml/min (Tabla 1). No obstante, rivaroxabán, apixabán y edoxabán podrían utilizarse con precaución en insuficiencia renal grave si el ClCr  $\geq$  15 ml/min.
- **Pacientes con FA con necesidad de anticoagulación que presenten a la vez un Síndrome antifosfolipídico.** Los pacientes con SAF tratados con ACOD presentan un riesgo aumentado de trombosis arteriales en comparación con AVK, particularmente de ictus,<sup>65,66</sup> con lo cual en estos pacientes los AVK son de elección.

#### 4.3 Situaciones en pacientes con FANV en las que los ACOD pueden considerarse la opción terapéutica recomendada en el marco del SNS

(excluyendo las contraindicaciones generales para la TAO; ver sección 5):

- **Pacientes con hipersensibilidad conocida o con contraindicación específica al uso acenocumarol o warfarina.**
- **Pacientes que van a ser sometidos a un procedimiento de cardioversión o ablación con catéter,** dado que los ACOD son al menos igualmente eficaces y seguros en estos pacientes y proporcionan beneficios prácticos para clínicos y pacientes en cuanto a programación de los procedimientos<sup>35-50</sup>.
- **Pacientes con FANV anticoagulados que próximamente vayan a ser (o acaban de ser) sometidos a PCI junto con antiagregación,** debido al menor riesgo hemorrágico de los ACOD comparados con los AVK<sup>35,52</sup>.
- **Pacientes con alto riesgo de hemorragia intracraneal (HIC) o antecedentes de HIC** (excepto durante la fase aguda) en los que se valore que los beneficios de la anticoagulación superan el riesgo hemorrágico.

- **Pacientes con historia de ictus isquémico.** Los ACOD podrían representar un beneficio en comparación con AVK en estos pacientes debido a su menor potencial para inducir HIC<sup>67</sup>.
- **Pacientes que han iniciado tratamiento con AVK en los que no es posible mantener un control de INR dentro de rango (2-3) a pesar de un buen cumplimiento terapéutico.** Se considerará que el control de INR es subóptimo cuando el porcentaje de tiempo en rango terapéutico (TRT) sea inferior al 70% (Hindricks 2020; Lip Chest 2018),<sup>35,68</sup> calculado por el método de Rosendaal.<sup>69</sup> En los casos en los que este método no esté disponible, se considerará que el control de INR es subóptimo cuando el porcentaje de valores de INR dentro de rango terapéutico (TRT directo) sea inferior al 60%. En cualquiera de los supuestos, el periodo de valoración es de al menos los últimos 6 meses, excluyendo los INR del primer mes (en caso de ajuste inicial de dosis) o periodos de cambio debidos a intervenciones quirúrgicas o dentales u otros procedimientos invasivos que conlleven la modificación de la pauta de AVK.
- **Imposibilidad de acceso al control de INR convencional.**

## 5. Situaciones generales en las que la TAO (ya sea con AVK o ACOD) está contraindicada o ésta no es conveniente.

Algunas de estas circunstancias pueden no corresponder a contraindicaciones absolutas, debiéndose valorar cuidadosamente e individualmente los beneficios y los riesgos de iniciar o suspender la terapia antitrombótica y las posibles alternativas terapéuticas para anticoagulación (p.ej.: utilización de heparinas para anticoagulación durante el embarazo, al menos durante el primer trimestre, ya que los AVK y los ACOD están contraindicados):

- Pacientes que no colaboren y no estén bajo supervisión. Por ejemplo: pacientes con deterioro cognitivo significativo, alcohólicos o con trastornos psiquiátricos graves, no supervisados.
- Embarazo.
- Hemorragia aguda (al menos durante las 2 primeras semanas tras el episodio), incluyendo hemorragia gastrointestinal, intracraneal, urogenital o del sistema respiratorio, pericarditis aguda, derrames pericárdicos y endocarditis infecciosa.
- Intervenciones quirúrgicas recientes o previstas en el sistema nervioso central.
- Hipertensión grave y/o no controlada.
- Enfermedades hepáticas o renales graves (por el riesgo de sangrado).

- Alteración de la hemostasia (coagulación, fibrinólisis, función plaquetaria) hereditaria o adquirida con riesgo clínicamente relevante de hemorragia: hepatopatía asociada a coagulopatía; diátesis hemorrágica o discrasia sanguínea hemorrágica; trombocitopenias con recuentos plaquetarios inferiores a  $50.000/\text{mm}^3$ ; anemia bajo estudio; aumento de la actividad fibrinolítica (p.ej. tras operaciones de pulmón, próstata, útero, etc.); tratamiento concomitante con fibrinolíticos.

Las contraindicaciones de los ACOD están actualizadas para incluir una definición homogénea de lesión o enfermedad con riesgo significativo de hemorragia mayor, así como inclusión de los tratamientos concomitantes con otros antitrombóticos que se consideran contraindicados (Tabla 1).

## 6. Precauciones en el inicio y seguimiento del tratamiento anticoagulante

### 6.1 Inicio del tratamiento

Antes de iniciar el tratamiento se deberán valorar el riesgo tromboembólico y hemorrágico en cada paciente, estableciendo la alternativa terapéutica más adecuada en cada caso. Asimismo, es muy importante evaluar el grado esperable de cumplimiento terapéutico, dado que la falta de cumplimiento podría comprometer la eficacia del tratamiento antitrombótico, y en el caso de los ACOD sería más difícilmente detectable. Además, dado que la semivida de eliminación y la duración del efecto de los ACOD es más corta que con los AVK, el efecto anticoagulante disminuye más rápidamente al omitir dosis. El vigilar la adherencia al tratamiento es especialmente relevante cuando el paciente va a ser sometido a cardioversión, ya que es necesario que el paciente esté óptimamente anticoagulado para evitar complicaciones durante el procedimiento.

La decisión de iniciar tratamiento con los ACOD debe tomarse tras informar al paciente sobre los riesgos y beneficios del nuevo anticoagulante en comparación con los AVK. Para los pacientes en tratamiento con AVK, se deben considerar los riesgos y beneficios potenciales de cambiar al nuevo anticoagulante teniendo en cuenta su nivel de control de INR.

La elección de la dosis correcta de ACOD de acuerdo a la ficha técnica autorizada y ajustada según criterios de edad, función renal y presencia de medicaciones concomitantes que puedan elevar o disminuir los niveles del ACOD es esencial para prevenir eventos tromboembólicos por infradosificación y efectos adversos por sobredosificación (Tabla 1).<sup>1,3,5,7,70</sup> Datos de práctica clínica en España han evidenciado una dosificación incorrecta en hasta un tercio de los pacientes en FANV, siendo más frecuente la infradosificación.<sup>68,69</sup>

A la hora de iniciar tratamiento con un ACOD, se deben seguir las siguientes recomendaciones generales sobre monitorización de la función renal:

- Antes de iniciar el tratamiento debe evaluarse la función renal en todos los enfermos.
- Durante el tratamiento, debe evaluarse la función renal al menos una vez al año y más frecuentemente en determinadas situaciones clínicas cuando se sospeche que la función renal podría disminuir o deteriorarse.
- No se recomienda el uso de rivaroxabán, apixabán y edoxabán con ClCr inferior a 15 ml/min. Dabigatrán está contraindicado con ClCr inferior a 30 ml/min (Tabla 1).

Por otra parte, es necesario realizar pruebas de función hepática antes de iniciar el tratamiento (Tabla 1).<sup>5,7</sup> Los ACOD están contraindicados en pacientes con Child-Turcotte-Pugh C y rivaroxabán está contraindicado en pacientes con Child-Turcotte-Pugh B o C.

## 6.2 Seguimiento de los pacientes

En todos los supuestos en los que la TAO esté indicada, ya sea con AVK o ACOD, se recomienda un seguimiento clínico continuado de los pacientes, evaluando el cumplimiento terapéutico, así como las situaciones clínicas en las que sea necesario interrumpir o ajustar el tratamiento anticoagulante (ej.: aparición de sangrados y/o otros efectos adversos, intervenciones quirúrgicas, ajustes de dosis por variación en la función renal, interacciones farmacológicas u otra causa, cambio del tipo de anticoagulante, etc.) (Anexo II). Este seguimiento debe efectuarse con frecuencia. La no necesidad de monitorización rutinaria de la actividad anticoagulante para los ACOD no es justificación para relajar el seguimiento clínico. De hecho, dada su menor duración de la acción, las complicaciones tromboembólicas relacionadas con el mal cumplimiento terapéutico podrían ser más frecuentes y tempranas con los ACOD que con los AVK. Se recomienda que dicho seguimiento se efectúe por personal entrenado en el manejo del tratamiento anticoagulante.

Se recomienda que los centros dispongan de protocolos de actuación para el manejo de las complicaciones hemorrágicas, preparaciones para cirugía y exploraciones invasivas en pacientes tratados con los ACOD (Anexo II). Dichos protocolos deben tener en cuenta la información recogida en las fichas técnicas autorizadas de los diferentes medicamentos,<sup>1,3,5,7</sup> así como las guías disponibles.<sup>36</sup>

## 7. Criterios para el uso de los anticoagulantes orales directos

Con el objetivo de orientar la selección de pacientes que podrían beneficiarse de la TAO, y teniendo en cuenta las diversas alternativas disponibles, la tabla 3 muestra, en formato de listado, los criterios que debería cumplir un paciente para ser tratado con uno de los ACOD, así como su referencia en las secciones anteriores:

1	Presencia de fibrilación auricular NO valvular con indicación de tratamiento anticoagulante (ver sección 3)
2	Presencia de al menos una de las situaciones clínicas que se detallan en las secciones 4.1, 4.3.
3	Capacidad para entender el riesgo beneficio de la anticoagulación y/o con atención familiar/social que lo entienda
4	Ausencia de contraindicaciones generales para anticoagulación (ver sección 5)
5	Ausencia de contraindicaciones específicas para los anticoagulantes orales directos (ver tabla 1 y referencias 1,3,5 y 7)
6	Historia de buen cumplimiento terapéutico previo que permita prever de forma razonable la buena adaptación a las instrucciones de la TAO (ver secciones 6.1 y 6.2).
7	Posibilidad fiable de seguimiento periódico de los controles que sean necesarios (clínicos, seguimiento de la función renal; ver sección 6.2).

## Conclusiones

La evidencia de eficacia y seguridad de los ACOD proveniente de ensayos clínicos es mayor que la existente con acenocumarol, el AVK más utilizado en nuestro país, si bien es cierto que la experiencia acumulada de uso con acenocumarol en la práctica habitual es todavía mayor que con los ACOD.

En los últimos años se han generado datos de efectividad y seguridad en registros posautorización con los ACOD en condiciones reales de uso en pacientes con FANV, los cuales adolecen de las limitaciones inherentes a los estudios observacionales. Globalmente considerados, los datos disponibles de ensayos clínicos y experiencia post-comercialización permiten concluir que los ACOD son al menos igual de efectivos y probablemente más seguros que los AVK en pacientes con FANV en términos de mortalidad, HIC y hemorragias

mayores para la prevención del ictus y embolia sistémica en pacientes con FANV, aunque por el contrario se asocian, en general, a un mayor riesgo de hemorragias gastrointestinales que los AVK.

El presente documento ha sido redactado con el fin de orientar la selección de pacientes candidatos a los ACOD, facilitando unas recomendaciones para un seguimiento apropiado y seguro de la anticoagulación. En resumen, los ACOD representan una alternativa terapéutica a la anticoagulación convencional con AVK en la prevención del ictus y embolia sistémica en pacientes con FANV.

*NOTA: Estos criterios y recomendaciones generales para el uso de los ACOD se basan en la evidencia que proviene de los datos de eficacia y seguridad. Existen otras consideraciones (económicas, éticas, asistenciales, organizativas, sociales y jurídicas) que podrían tenerse en cuenta, pero que no forman parte de este documento.*



## Grupo De Expertos

### **Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.**

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia, las Comunidades Autónomas y Ciudades Autónomas, INGESA, MUFACE, MUGEJU, ISFAS, los Laboratorios Titulares, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC), la Sociedad Española de Cardiología (SEC), la Sociedad Española de Neurología (SEN), la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI), la Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias (SEMES), la Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN), la Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria (SEMFyC), la Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia (SEMG), la Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia (SETH), la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR), la Sociedad Española de Anestesiología y Reanimación (SEDAR), la Alianza General de Pacientes (AGP), el Foro Español de Pacientes (FEP), la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP), la Federación Española de Asociaciones de Anticoagulados (FEASAN) y la Fundación Freno al Ictus han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento.

## Anexo I: Resumen de los ensayos clínicos principales de dabigatrán, rivaroxabán, apixabán y edoxabán en la prevención del ictus y embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular

Estudio y Referencia	Diseño y objetivo, validez interna	Población estudiada	Pauta de tratamiento
<p><b>RE-LY</b></p> <p>Pradaxa EPAR EMEA/H/C/000829/            X/13/G</p> <p>Connolly, et al. NEJM. 2009; 361: 1139-51.</p>	<p><b>Diseño:</b>            ECA, prospectivo, multicéntrico, de no-inferioridad, doble ciego para grupos DE, abierto grupo WA.</p> <p><b>Objetivo:</b>            Comparar la eficacia y seguridad de DE (dos dosis, ambas a doble ciego) respecto a WA (abierto, no ciego) en pacientes con FA y riesgo aumentado de ictus.</p> <p><b>Validez interna:</b>            Estudio abierto, no ciego, lo que limita su validez interna.</p> <p>Análisis de no-inferioridad en la población ITT en lugar de en la población PP, aunque análisis "post-hoc" PP fue consistente con el análisis ITT.</p>	<p><b>Sujetos aleatorizados:</b>            N = 18.113 pacientes            Media de edad: 71 años.            Varones: 64%.            Media de CHADS2: 2,1            Ictus o ES previa: 20%</p> <p>- DE 150 mg (n=6.076)            - DE 110 mg (n=6.015)            - WA dosis ajustada (INR: 2-3) (n=6022)</p> <p><b>Criterios de inclusión:</b>            FA y al menos uno de los siguientes (CHADS2 ≥1): ictus o AIT previo; FEVI &lt;40%; ICC clase funcional ≥ II de la NYHA; edad ≥ 75 años o 65-74 en caso de DM, HTA o enfermedad coronaria.</p> <p><b>Criterios principales de exclusión (14 en total):</b>            Ictus reciente (14 días) o ictus severo (6 meses antes); riesgo aumentado de hemorragia; ACr &lt;30 ml/min; enfermedad hepática; enfermedad valvular significativa, embarazo; antecedentes de hemorragia intracraneal; anemia (&lt;100 g/L); trombocitopenia (&lt;100-109/L).</p>	<p><b>Tratamientos:</b>            - DE 150 mg BID            - DE 110 mg BID            - WA (dosis ajustada; INR: 2-3)</p> <p><b>Duración:</b>            2 años (mediana de seguimiento)</p>

<p><b>ROCKET-AF</b></p> <p>Xarelto EPAR EMEA/H/C/000944/II/0012</p> <p>Patel, et al. NEJM. 2011; 365: 883-91.</p>	<p><b>Diseño:</b>          ECA, prospectivo, multicéntrico, de no-inferioridad, doble ciego.</p> <p><b>Objetivo:</b>          Comparar la eficacia y seguridad de RIV respecto a WA en pacientes con FA y riesgo aumentado de ictus.</p> <p><b>Validez interna:</b>          Estudio doble-ciego.</p> <p>Análisis de no-inferioridad en la población PP. Análisis de superioridad por ITT con disminución del efecto con respecto al análisis PP.</p>	<p><b>Sujetos aleatorizados:</b>          N = 14.264 pacientes          Mediana de edad: 73 años.          Varones: 60%.          Media de CHADS2: 3,5          Ictus o ES previa: 54,8%          - RIV 20 mg (n=7.131)          - WA dosis ajustada (INR: 2-3) (n=7.133)</p> <p><b>Criterios de inclusión:</b>          FA con riesgo moderado/alto de ictus (puntuación CHADS2 ≥ 2); historia de ictus, AIT o ES previo, o al menos 2 de los siguientes factores de riesgo: ICC o FEVI ≤35%; HTA; edad ≥ 75 años; DM.</p> <p><b>Criterios principales de exclusión (31 en total):</b>          Ictus reciente (14 días) o ictus severo (6 meses antes); riesgo aumentado de hemorragia; ACr &lt;30 ml/min; enfermedad hepática, enfermedad valvular significativa, embarazo; antecedentes de hemorragia intracraneal; anemia (&lt;100 g/L); trombocitopenia (&lt;90-109/L).</p>	<p><b>Tratamientos:</b>          - RIV 20 mg OD. Reducción de dosis a 15 mg OD si ACr 30-49 ml/min (IR moderada-grave).          - WA (dosis ajustada; INR:2-3)</p> <p><b>Duración:</b>          590 días/ (mediana de seguimiento PP)          (707 días ITT)</p>
<p><b>ARISTOTLE</b></p> <p>Eliquis® EPAR</p> <p>EMA/H/C/002148/X/0004/G</p> <p>Granger et al. NEJM 2011; 365: 981-92.</p>	<p><b>Diseño:</b>          ECA, prospectivo, multicéntrico, de no-inferioridad, doble ciego.</p> <p><b>Objetivo:</b>          Comparar la eficacia y seguridad de API respecto a WA en pacientes con FA y riesgo aumentado de ictus.</p>	<p><b>Sujetos aleatorizados:</b>          N = 18.201 pacientes          Mediana de edad: 70 años.          Varones: 65%.          Media de CHADS2: 2,1          Ictus o ES previa: 19%- API 5 mg BID (n=9.120)          - WA dosis ajustada (INR: 2-3) (n=9.081)</p>	<p><b>Tratamientos:</b>          - 5 mg BID. Reducción de dosis a 2,5 mg BID en pacientes con al menos 2 de los 3 criterios siguientes: 1) Edad ≥ 80 años; 2) Peso corporal ≤ 60 kg; 3) Creatinina sérica ≥ 1,5 mg/dl (133 micromol/l)          - WA (dosis ajustada; INR:2-3)</p>

	<p><b>Validez interna:</b> Estudio doble-ciego.</p> <p>Análisis de no-inferioridad y superioridad en la población ITT. Análisis secundario PP consistente con el análisis ITT.</p>	<p><b>Criterios de inclusión:</b> FA permanente o persistente con riesgo moderado/alto de ictus (puntuación CHADS2 <math>\geq</math> 1); edad <math>\geq</math> 75 años; historia de ictus, AIT o ES previo; ICC sintomática en los últimos 3 meses o FEVI <math>\leq</math>40%; DM; HTA en tto farmacológico.</p> <p><b>Criterios principales de exclusión (19 en total):</b> AF debida a causas reversibles; estenosis mitral clínicamente significativa o prótesis mecánica; ictus reciente (7 días); riesgo aumentado de hemorragia; hemorragia intracraneal previa; ACr &lt;25 ml/min; ALT o AST &gt;2×LSN o bilirrubina total <math>\geq</math>1,5×LSN; antecedentes de hemorragia intracraneal.</p>	<p><b>Duración:</b> 1,8 años (mediana de seguimiento ITT)</p>
<p><b>ENGAGE AF-TIMI 48</b></p> <p>Lixiana® EPAR EMA/H/C/002629/0000</p> <p>Giugliano, et al NEJM. 2013;369:2093-2104.</p>	<p><b>Diseño:</b> ECA, prospectivo, multicéntrico, de no inferioridad, doble ciego.</p> <p><b>Objetivo:</b> Comparar la eficacia y seguridad de dos regímenes de dosis de EDO respecto a WA en pacientes con FA y riesgo aumentado de ictus.</p> <p><b>Validez interna:</b> Estudio doble ciego.</p> <p>Análisis de no inferioridad en la población mITT. Análisis de superioridad en la población ITT. Análisis preespecificado PP consistente con el análisis mITT.</p>	<p><b>Sujetos aleatorizados:</b> N= 21.105 Mediana de edad: 72 años Varones: 62% Media de CHADS2: 2,8 Ictus o ES previa: 28,3% - EDO 60mg (n=7035) - EDO 30mg (n=7034) - WA dosis ajustada (INR: 2-3) (n=7036)</p> <p><b>Criterios de inclusión:</b> FA paroxística, permanente o persistente con riesgo moderado/alto de ictus (puntuación CHADS2 <math>\geq</math> 2); historia de ictus, AIT o ES previo; edad <math>\geq</math> 75 años; ICC; HTA; DM.</p>	<p><b>Tratamientos:</b> - EDO 60mg OD. Reducción de dosis a 30mg OD en pacientes con ACr 30-49 ml/min o peso corporal <math>\leq</math>60kg o en tratamiento con inhibidores potentes de P-gp (verapamilo, quinidina, dronedarona). - EDO 30mg OD. Reducción de dosis a 15mg OD en pacientes con ACr 30-49 ml/min o peso corporal <math>\leq</math>60kg o en tratamiento con inhibidores potentes de P-gp (verapamilo, quinidina, dronedarona). - WA (dosis ajustada, INR: 2-3)</p> <p><b>Duración:</b> 2,8 años (mediana de seguimiento)</p>

		<p><b>Criterios principales de exclusión (25 en total):</b>          AF debida a causas reversibles; ACr &lt;30ml/min; riesgo aumentado de hemorragia; terapia antiplaquetaria doble; estenosis mitral moderada a grave; otras indicaciones para terapia anticoagulante; síndrome coronario agudo, revascularización coronaria o ictus (30 días antes); antecedentes de hemorragia intracraneal.</p>
--	--	--

Estudio y Referencia	Variables principales de eficacia y seguridad	Resultados
<p><b>RE-LY</b>            Pradaxa EPAR EMEA/H/C/000829/            X/13/G            Connolly, et al. NEJM. 2009; 361: 1139-51.</p>	<p><b>Eficacia:</b>  <i>Variable principal:</i> Incidencia combinada de ictus y ES.            Criterio de no inferioridad: límite superior del IC 95% bilateral (97,5% unilateral) del riesgo relativo de ictus o ES con DE comparado con WA &lt; 1,46. Todos los análisis (no-inferioridad y superioridad) por ITT. Tiempo hasta el primer evento. Modelo de regresión de Cox.  <i>Variables secundarias de interés:</i> componentes de la variable principal, mortalidad por cualquier causa, IM  <b>Seguridad:</b>            Hemorragia mayor (descenso Hb <math>\geq</math> 20 g/L, transfusión 2 unidades sanguíneas, o hemorragia fatal o en órgano crítico).</p>	<p><b>Ictus/ES:</b>  <u>DE 150 mg BID vs. WA (ITT):</u>            % anual: 1,12% vs. 1,72%; RAR = -0,60% anual            HR: 0,65; IC95%: 0,52 a 0,81            P no-inferioridad <math>\leq</math> 0,0001            P superioridad = 0,0001  <u>DE 110 mg BID vs. WA (ITT):</u>            % anual: 1,54% vs. 1,72%; RAR = -0,18% anual (NS)            HR: 0,90; IC95%: 0,73 a 1,09            P no-inferioridad <math>\leq</math> 0,0001            P superioridad = 0,2721  <b>Mortalidad por cualquier causa:</b>  <u>DE 150 mg BID vs. WA:</u>            % anual: 3,64% vs. 4,13%; RAR = -0,49% anual (NS)            HR: 0,88; IC95%: 0,77 a 1,00            P superioridad = 0,0517</p>

		<p><u>DE 110 mg BID vs. WA:</u>          % anual: 3,75% vs. 4,13%; RAR = -0,38% anual (NS)          HR: 0,91; IC95%: 0,80 a 1,03          P superioridad = 0,1308</p> <p><b>Hemorragia mayor:</b>  <u>DE 150 mg BID vs. WA:</u>          % anual: 3,40% vs. 3,61%; RAR = -0,21% anual (NS)          HR: 0,93; IC95%: 0,81 a 1,07          P superioridad = 0,3146</p> <p><u>DE 110 mg BID vs. WA:</u>          % anual: 2,92% vs. 3,61%; RAR = -0,69% anual          HR: 0,81; IC95%: 0,70 a 0,93          P superioridad = 0,0027</p> <p><b>Otros:</b>          reducción significativa de HIC (RAR ≈ -0,5% anual) y de hemorragia con amenaza para la vida (RAR ≈ -0,5% anual) con ambas dosis de DE; aumento significativo de hemorragia GI con la dosis de 150 mg BID (RAR ≈ +0,5% anual); mayor dispepsia con ambas dosis (RAR ≈ + 3% anual) y tendencia no significativa a más IM con ambas dosis (RAR ≈ +0,2% anual).</p>
<p><b>ROCKET-AF</b>          Xarelto EPAR EMEA/H/C/000944/II/0012          Patel, et al. NEJM. 2011; 365: 883-91.</p>	<p><b>Eficacia:</b>  <i>Variable principal:</i> Incidencia combinada de ictus y ES.          Criterio de no inferioridad: límite superior del IC 95% bilateral (97,5% unilateral) del riesgo relativo de ictus o ES con RIV comparado con WA &lt; 1,46. Análisis de no-inferioridad PP y superioridad ITT. Tiempo hasta el primer evento. Modelo de regresión de Cox.  <i>Variables secundarias de interés:</i> componentes de la variable principal, mortalidad por cualquier causa</p>	<p><b>Ictus/ES:</b>  <u>RIV 20 mg OD vs. WA (No-inferioridad PP)</u>          % anual: 1,71% vs. 2,16%; RAR = -0,45% anual          HR: 0,79; IC95%: 0,66 a 0,96          P no-inferioridad &lt; 0,001  <u>RIV 20 mg OD vs. WA (Superioridad ITT)</u>          % anual: 2,12% vs. 2,42%; RAR = -0,30% anual (NS)HR: 0,88; IC95%: 0,74 a 1,03          P superioridad = 0,117</p>

	<p><b>Seguridad:</b></p> <p>Hemorragia clínicamente relevante: incidencia combinada de hemorragia mayor (descenso Hb <math>\geq</math> 20 g/L, transfusión 2 unidades sanguíneas, o hemorragia fatal o en órgano crítico o incapacidad permanente) y menor clínicamente relevante (no cumple criterios de hemorragia mayor, pero requiere atención médica).</p>	<p><b>Mortalidad por cualquier causa:</b></p> <p><u>RIV 20 mg OD vs. WA:</u>  % anual: 4,52% vs. 4,91%; RAR = -0,39% anual (NS)  HR: 0,92; IC95%: 0,82 a 1,03  P superioridad = 0,152</p> <p><b>Hemorragia clínicamente relevante:</b></p> <p><u>RIV 20 mg OD vs. WA:</u>  % anual: 14,91% vs. 14,52%; RAR = +0,61% anual (NS)  HR: 1,03; IC95%: 0,96 a 1,11  P superioridad = 0,442</p> <p><b>Hemorragia mayor:</b></p> <p><u>RIV 20 mg OD vs. WA:</u>  % anual: 3,60% vs. 3,45%; RAR = +0,15% anual (NS)  HR: 1,04; IC95%: 0,90 a 1,20  P superioridad = 0,576</p> <p><b>Otros:</b></p> <p>reducción significativa de HIC (RAR <math>\approx</math> -0,3% anual) y hemorragia fatal (RAR <math>\approx</math> -0,2% anual) con RIV, pero aumento significativo de hemorragia GI (RAR <math>\approx</math> +0,6% anual).</p>
<p><b>ARISTOTLE</b></p> <p>Eliquis® EPAR</p> <p>EMA/H/C/002148/X/0004/G</p>	<p><b>Eficacia:</b></p> <p><i>Variable principal:</i> Incidencia combinada de ictus y ES.</p> <p>Criterio de no inferioridad: límite superior del IC 95% bilateral (97,5% unilateral) del riesgo relativo de ictus o ES con RIV comparado con WA &lt; 1,38. Análisis de no-inferioridad y superioridad ITT. Tiempo hasta el primer evento. Modelo de regresión de Cox.</p>	<p><b>Ictus/ES:</b></p> <p>API 5 mg BID vs. WA (No-inferioridad y superioridad ITT)</p> <p>% anual: 1,27% vs. 1,60%; RAR = -0,33% anual  HR: 0,79; IC95%: 0,66 a 0,95  P no-inferioridad &lt; 0,001  P superioridad = 0,01</p>

<p>Granger et al. NEJM 2011; 365: 981-92.</p>	<p>VARIABLES secundarias de interés: componentes de la variable principal, mortalidad por cualquier causa</p> <p><b>Seguridad:</b>          Hemorragia mayor (descenso Hb <math>\geq</math> 20 g/L, transfusión 2 unidades sanguíneas, o hemorragia fatal o en órgano crítico).</p>	<p><b>Mortalidad por cualquier causa:</b>          API 5 mg BID vs. WA:          % anual: 3,52% vs. 3,94%; RAR = -0,42% anual          HR: 0,89; IC95%: 0,80 a 0,99          P superioridad = 0,047</p> <p><b>Hemorragia mayor:</b>          API 5 mg BID vs. WA:          % anual: 2,13% vs. 3,09%; RAR = -0,96% anual          HR: 0,69; IC95%: 0,60 a 0,80          P superioridad &lt; 0,001</p> <p><b>Otros:</b>          Reducción significativa de HIC (RAR <math>\approx</math> -0,5% anual) y hemorragia clínicamente relevante (RAR <math>\approx</math> -1,94% anual) con API, sin diferencias significativas en hemorragia GI.</p>
<p><b>ENGAGE AF-TIMI 48</b></p> <p>Lixiana® EPAR          EMEA/H/C/002629/0000</p> <p>Giugliano, et al NEJM.          2013;369:2093-2104.</p>	<p><b>Eficacia:</b>  <i>Variable principal:</i> Incidencia combinada de ictus y ES.          Criterio de no inferioridad: límite superior del IC 97,5% unilateral del riesgo relativo de ictus o ES con EDO comparado con WA &lt;1,38. Análisis de no-inferioridad mITT y superioridad ITT. Tiempo hasta el primer evento. Modelo de regresión de Cox.</p> <p><i>VARIABLES secundarias de interés:</i> componentes de la variable principal, mortalidad por cualquier causa</p>	<p><b>Ictus/ES:</b>  <u>EDO 60 mg OD vs WA</u> (No-inferioridad mITT)          % anual: 1,18% vs. 1,50%; RAR = -0,32% anual          HR: 0,79; IC97,5%: 0,63 a 0,99          P no-inferioridad &lt; 0,001.  <u>EDO 60 mg OD vs WA</u> (Superioridad ITT)          % anual: 1,57% vs 1,80%; RAR = -0,23% anual (NS)          HR: 0,87; IC97,5%: 0,73 a 1,04          P superioridad = 0,08</p>



	<p><b>Seguridad:</b></p> <p>Hemorragia mayor (hemorragia mortal; hemorragia sintomática en área u órgano crítico; descenso de Hb <math>\geq</math> 2,0 g/L o transfusión de 2 unidades sanguíneas).</p>	<p><b>Mortalidad por cualquier causa:</b></p> <p><u>EDO 60 mg OD vs WA</u></p> <p>% anual: 3,99% vs 4,35%; RAR = -0,36% anual (NS)</p> <p>HR: 0,92; IC95%: 0,83 a 1,01</p> <p>P superioridad = 0,08</p> <p><b>Hemorragia mayor:</b></p> <p><u>EDO 60 mg OD vs WA</u></p> <p>% anual: 2,75% vs 3,43%; RAR = -0,68% anual</p> <p>HR: 0,80; IC95%: 0,71 a 0,91</p> <p>P superioridad <math>&lt;</math>0,001</p> <p><b>Otros:</b></p> <p>reducción significativa de HIC (RAR <math>\approx</math> -0,5% anual) y hemorragia fatal (RAR <math>\approx</math> -1,2% anual) con EDO 60 mg, pero aumento significativo de hemorragia GI (RAR <math>\approx</math> +0,3% anual).</p>
--	---	---

ACr = aclaramiento de creatinina;; AIT = ataque isquémico transitorio; ALT = alanino-transferasa; API = apixabán; AST = aspartato-transferasa; BID = dos veces al día; DE = dabigatrán etexilato; DM = diabetes mellitus; ECA = ensayo clínico aleatorizado; ES = embolismo sistémico; FA = fibrilación auricular; FEVI = fracción de eyección del ventrículo izquierdo; GI = gastrointestinal; HIC = hemorragia intracraneal; HR = "hazard ratio"; HTA = hipertensión arterial; IC = intervalo de confianza; ICC = insuficiencia cardíaca congestiva; IM = infarto de miocardio; INR = cociente internacional normalizado; ITT = intención de tratar; LSN = limite superior de la normalidad; NYHA = "New York Heart Association"; OD = una vez al día; PP = por protocolo; RAR = reducción absoluta del riesgo; RIV = rivaroxabán; tto = tratamiento; WA = warfarina.

## Anexo II: Consideraciones prácticas sobre el manejo de las complicaciones hemorrágicas y actitud perioperatoria, cardioversión y ablación con catéter con los anticoagulantes orales directos (ACOD) Basado en referencias 1,3,5,7,35,36

### Manejo de las complicaciones hemorrágicas de los ACOD

Las recomendaciones generales para el manejo de las complicaciones hemorrágicas de los ACOD no difieren de los protocolos de actuación ante una hemorragia secundaria a cualquier otro fármaco antitrombótico. Además, actualmente están autorizados el idarucizumab (antídoto específico que neutraliza la acción del dabigatrán; comercializado) y el andexanet alfa (a fecha de Diciembre de 2023 no está financiado ni comercializado en nuestro país), que neutraliza la acción anticoagulante de los inhibidores directos del FXa, aunque solo existen datos suficientes para establecer una recomendación posológica para la neutralización del rivaroxabán y apixabán [Ficha Técnica Ondexxya].

Las recomendaciones generales para el manejo de las complicaciones hemorrágicas de los ACOD son las siguientes:

#### 1. Evaluación de la gravedad y localización de la hemorragia.

#### 2. Discontinuación del anticoagulante.

**3. Tratamiento de soporte:** carbón activado (disminución de la absorción del ACOD en las primeras 6 horas tras su administración oral); control hemodinámico (repleción de volumen, transfusión, ionotrópicos); localización de la hemorragia y corrección quirúrgica/endoscópica si procede.

**4. Administración de antídotos específicos:** idarucizumab para neutralización del dabigatrán y andexanet alfa para neutralización del rivaroxabán y apixabán.

**5. Hemodiálisis / hemoperfusión:** sólo válida para dabigatrán, debido a su baja unión a proteínas plasmáticas.

**6. Administración de procoagulantes:** sólo en casos de amenaza para la vida y no estar disponibles los antídotos específicos, ya que pueden asociarse a trombosis.

- Concentrados del complejo de protrombina (p. ej. Beriplex, Octaplex, Kcentra). Actualmente son los más utilizados y con los que hay más experiencia de uso.
- Otros: Factor VIIa recombinante o concentrados de complejo de protrombina activado (p. ej. FEIBA).

## Manejo perioperatorio de los ACOD

Se seguirán las recomendaciones publicadas al respecto que han sido consensuadas por 23 Sociedades Científicas de nuestro país [Vivas et al. Rev Esp Cardiol (Engl Ed). 2018;71:553-64]:

Las recomendaciones generales para el manejo perioperatorio de los ACOD son las siguientes:

1. En todo paciente se debe evaluar el riesgo hemorrágico de la intervención, así como la función renal.
2. Es fundamental conocer cuándo se administró la última dosis.
3. En cirugía programada, se recomienda esperar entre 2 y 5 días tras la última dosis del ACOD, dependiendo de la función renal y del riesgo hemorrágico de la intervención. Por otra parte, hay que valorar no interrumpir la anticoagulación para determinados procedimientos de bajo riesgo en que la posible hemorragia sea clínicamente poco importante y asumible por el operador [Tabla 1 del material suplementario de la publicación de Vivas et al, 2018]
4. En cirugía urgente, se recomienda esperar al menos 24 h (al menos 2 semividas de eliminación en pacientes con función renal normal). En caso contrario, hay que valorar el uso de agentes de reversión en función del tipo de cirugía que vaya a realizarse, el tiempo transcurrido desde la toma del fármaco y la función renal del paciente. Como norma general, en estos pacientes se debe evitar la anestesia neuroaxial.
5. En caso de hemorragia significativa con amenaza vital se considerará la administración de un antídoto específico (idarucizumab en el caso de dabigatrán y andexanet alfa para neutralización del rivaroxabán y apixabán) o concentrado de complejo protrombínico o factor VIIa (cuando no esté disponible un antídoto específico), ya que su uso no está exento de riesgo trombótico.
6. En caso de anestesia espinal concomitante, se deberán respetar unos tiempos mínimos entre inserción/retirada del catéter y dosis del anticoagulante.
7. La reanudación del tratamiento con el nuevo anticoagulante tras la cirugía deberá instaurarse tan pronto como sea posible, siempre que se haya establecido una adecuada hemostasia.

### Recomendaciones para el manejo de los ACOD en cardioversión

De acuerdo a la guía de la "European Society of Cardiology" (ESC) sobre el tratamiento de la fibrilación auricular<sup>35</sup> y a la guía práctica de la "European Heart Rhythm Association"

(EHRA) sobre el uso de los ACOD en pacientes con fibrilación auricular,<sup>36</sup> en pacientes con FA de  $\geq 48$  horas de evolución (o tiempo desconocido) que vayan a ser sometidos a cardioversión eléctrica o farmacológica, se debe establecer una anticoagulación efectiva durante al menos las 3 semanas previas al procedimiento, o como alternativa habría que realizar una ecografía transesofágica (ETE) para descartar que haya un trombo en la aurícula izquierda. Si la ETE detecta un trombo, hay que postponer la cardioversión tras un periodo de anticoagulación y repetir de nuevo la ETE previamente a la cardioversión.

Tras la cardioversión, es obligatorio anticoagular al paciente durante al menos 4 semanas, independientemente de su puntuación en la escala CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC. Tras 4 semanas de anticoagulación, hay que valorar la necesidad de continuar la TAO de manera indefinida.<sup>35</sup> Los hombres y mujeres con un CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC  $\geq 2$  y  $\geq 3$ , respectivamente, requieren TAO de manera indefinida, independientemente del éxito de la cardioversión. Para mayor información, consultar las versiones más recientes de las guías aplicables.<sup>35,36</sup>

### **Recomendaciones para el manejo de los ACOD en ablación de la FA con catéter**

Las guías internacionales de consenso recomiendan realizar la ablación de la FA con catéter sin interrumpir la TAO, dado que dicha estrategia se ha asociado a una baja tasa de eventos tromboembólicos y sangrados.<sup>35,36</sup> Los datos disponibles con los ACOD no indican que haya un aumento del riesgo de ictus o sangrado en comparación con AVK.

Se recomienda utilizar un protocolo hospitalario de utilización de los ACOD en pacientes que van a ser sometidos a ablación con catéter que asegure un abordaje homogéneo de la anticoagulación en dichos pacientes. El optar por administrar la última dosis de ACOD el mismo día poco antes del procedimiento o el día anterior al procedimiento depende de varios factores, tales como la función renal, puntuación CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC, experiencia/protocolos del cardiólogo/centro y la práctica rutinaria de administración de heparina antes de la (primera) punción trans-septal. Es razonable administrar una última dosis de ACOD 12 h antes del inicio de la intervención, especialmente si la punción trans-septal se realiza sin imágenes peri-procedimiento (como se hace habitualmente en la práctica en Europa). Cuando se constate o sospeche que la adherencia a la TAO durante las semanas previas a la intervención ha sido subóptima, se debe descartar que exista un trombo en la aurícula izquierda mediante ETE antes de realizar la ablación. Se recomienda un abordaje similar si la última dosis de ACOD se ha tomado  $\geq 36$  h antes de la intervención, ya que el paciente estaría sin una anticoagulación adecuada durante un período prolongado de tiempo, así como en pacientes con alto riesgo de tromboembolismo. Durante la ablación, se debe administrar heparina intravenosa para lograr un tiempo de coagulación activada (ACT) de 300-350 s, independientemente de que el paciente esté recibiendo un ACOD o un AVK. Para mayor información, consultar las versiones más recientes de las guías aplicables.<sup>35,36</sup>

Tras la ablación, es obligatorio anticoagular al paciente durante al menos 8 semanas, independientemente de su puntuación en la escala CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc. Tras 8 semanas de anticoagulación, hay que valorar la necesidad de continuar la TAO de manera indefinida.<sup>35</sup>

## Referencias

1. Pradaxa® Ficha Técnica. Disponible en el Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS (CIMA): <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>
2. CHMP assessment reports on Pradaxa®.
  - Procedure EMEA/H/C/000829/X/13/G. Prevention of stroke and systemic embolism in patients with non-valvular atrial fibrillation. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Assessment\\_Report\\_-\\_Variation/human/000829/WC500110875.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000829/WC500110875.pdf)
  - Procedure EMEA/H/C/000829/II/0048/G. Treatment of venous thromboembolism. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/pradaxa-h-c-829-ii-0048-g-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/pradaxa-h-c-829-ii-0048-g-epar-assessment-report-variation_en.pdf)
3. Xarelto® Ficha Técnica. Disponible en el Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS (CIMA): <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>
4. CHMP assessment reports on Xarelto®.
  - Procedure EMEA/H/C/000944/II/0012. Prevention of stroke and systemic embolism in patients with non-valvular atrial fibrillation. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Assessment\\_Report\\_-\\_Variation/human/000944/WC500120735.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000944/WC500120735.pdf)
  - Procedure EMEA/H/C/000944/II/0018. Treatment of venous thromboembolism. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/xarelto-h-c-944-ii-0018-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/xarelto-h-c-944-ii-0018-epar-assessment-report-variation_en.pdf)
5. Eliquis® Ficha Técnica. Disponible en el Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS (CIMA): <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>
6. CHMP assessment reports on Eliquis®.
  - Procedure EMEA/H/C/002148/X/04/G. Prevention of stroke and systemic embolism in patients with non-valvular atrial fibrillation. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/eliquis-h-c-2148-x-0004-g-epar-assessment-report-extension\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/eliquis-h-c-2148-x-0004-g-epar-assessment-report-extension_en.pdf)
  - Procedure EMEA/H/C/002148/II/0014/G. Treatment of venous thromboembolism. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/eliquis-h-c-2148-ii-0014-g-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/eliquis-h-c-2148-ii-0014-g-epar-assessment-report-variation_en.pdf)
7. Lixiana® Ficha Técnica. Disponible en el Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS (CIMA): <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>
8. CHMP assessment report on Lixiana®. Procedure EMEA/H/C/002629/0000 (joint assessment report for both atrial fibrillation and venous thromboembolism treatment indications). Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/002629/WC500189047.pdf](https://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002629/WC500189047.pdf)
9. The selection and use of essential medicines: report of the WHO Expert Committee on Selection and Use of Essential Medicines, 2019 (including the 21st WHO Model List of Essential Medicines and the 7th WHO Model List of Essential Medicines for Children). WHO Technical Report Series, No. 1021; ISBN: 978-92-4-121030-0. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241210300>
10. Salmonson T, Dogné JM, Janssen H, Garcia Burgos J, Blake P. Non-vitamin-K oral anticoagulants and laboratory testing: now and in the future: Views from a workshop at the European Medicines Agency (EMA). Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother. 2017; 3: 42-7.
11. Gómez-Outes A, Alcubilla P, Calvo-Rojas G, Terleira-Fernández AI, Suárez-Gea ML, Lecumberri R, Vargas-Castrillón E. Meta-Analysis of Reversal Agents for Severe Bleeding Associated With Direct Oral Anticoagulants. JACC. 2021; 77: 2987-3001

12. 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.
13. Navarro JL, César JM, Fernández MA, et al. Tratamiento anticoagulante oral. Estudio coste/beneficio. *Rev Adm Sanit.* 2008; 6: 525-42.
14. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al; RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2009; 361: 1139-51.
15. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al; ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011; 365: 883-91.
16. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al; ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011; 365: 981-92.
17. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, et al; AVERROES Steering Committee and Investigators. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011; 364: 806-17.
18. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al; ENGAGE AF-TIMI 48 Investigators. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2013; 369:2093-104.
19. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD. 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.
20. Gómez-Outes A, Lagunar-Ruiz J, Terleira-Fernández AI, Calvo-Rojas G, Suárez-Gea ML, Vargas-Castrillón E. Causes of Death in Anticoagulated Patients With Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2016; 68:2508-21.
21. Souverein PC, van den Ham HA, Huerta C, Merino EM, Montero D, León-Muñoz LM, et al. Comparing risk of major bleeding between users of different oral anticoagulants in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Br J Clin Pharmacol.* 2021; 87: 988-1000.
22. Benamouzig R, Guenoun M, Deutsch D, Fauchier L. Review Article: Gastrointestinal Bleeding Risk with Direct Oral Anticoagulants. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2021; DOI: 10.1007/s10557-021-07211-0.
23. Hirschl M, Kundi M. Safety and efficacy of direct acting oral anticoagulants and vitamin K antagonists in nonvalvular atrial fibrillation - a network meta-analysis of real-world data. *Vasa.* 2019; 48:134-47.
24. Coleman CI, Briere JB, Fauchier L, Levy P, Bowrin K, Toumi M, et al. Meta-analysis of real-world evidence comparing non-vitamin K antagonist oral anticoagulants with vitamin K antagonists for the treatment of patients with non-valvular atrial fibrillation. *J Mark Access Health Policy.* 2019; 7: 1574541.
25. Wang YP, Kehar R, Iansavitchene A, Lazo-Langner A. Bleeding Risk in Nonvalvular Atrial Fibrillation Patients Receiving Direct Oral Anticoagulants and Warfarin: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *TH Open.* 2020; 4(3): e145-e152.
26. Escobar C, Martí-Almor J, Pérez Cabeza A, Martínez-Zapata MJ. Direct Oral Anticoagulants Versus Vitamin K Antagonists in Real-life Patients With Atrial Fibrillation. A Systematic Review and Meta-analysis. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2019; 72:305-6.
27. Nielsen PB, Larsen TB, Skjøth F, Søgaard M, Lip GYH. Effectiveness and safety of edoxaban in patients with atrial fibrillation: data from the Danish nationwide cohort. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2019; DOI: 10.1093/ehjcvp/pvz070.
28. Anguita-Sánchez M, Bertomeu-Martínez V, Ruiz-Ortiz M, Cequier-Fillat A, Roldan-Rabadán I, et al. Anticoagulantes orales directos frente a antagonistas de la vitamina K en pacientes del «mundo real» con fibrilación auricular no valvular. Estudio FANTASIA. *Rev Esp Cardiol.* 2020; 73: 14-20.
29. 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: 769-776.
30. Suárez-Fernández C, Mostaza JM, Castilla-Guerra L, Cantero-Hinojosa J, Suriñach JM, Acosta de Bilbao F, et al. Seguimiento de las recomendaciones del Informe de Posicionamiento Terapéutico sobre el tratamiento con

- anticoagulantes orales en pacientes ancianos con fibrilación auricular. Estudio ESPARTA. *Med Clin (Barc)*. 2018; 13: 8-15.
31. Esteve-Pastor MA, Rivera-Caravaca JM, Roldán V, Orenes-Piñero E, Romiti GF, Romanazzi I, et al. Estimated Effectiveness and Safety of Nonvitamin K Antagonist Oral Anticoagulants Compared With Optimally Acenocoumarol Anticoagulated "Real-World" in Patients With Atrial Fibrillation. *Am J Cardiol*. 2018; 122:785-92.
  32. Rodríguez-Bernal CL, Santa-Ana-Téllez Y, García-Sempere A, Hurtado I, Peiró S, Sanfélix-Gimeno G. Clinical outcomes of nonvitamin K oral anticoagulants and acenocoumarol for stroke prevention in contemporary practice: A population-based propensity-weighted cohort study. *Br J Clin Pharmacol*. 2021; 87: 632-643.
  33. van den Ham HA, Souverein PC, Klungel OH, Platt RW, Ernst P, Dell'Aniello S, et al, Andersen M, Aakjaer M, De Bruin ML, Gardarsdottir H. Major bleeding in users of direct oral anticoagulants in atrial fibrillation: a pooled analysis of results from multiple population-based cohort studies. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2021; Jun 26. doi: 10.1002/pds.5317.
  34. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Procedure under Article 5(3) of Regulation (EC) No 726/2004 INN/active substance: direct oral anticoagulants (DOACs) . Procedure number: EMEA/H/A-5(3)/1487. Doc. Ref.: EMA/194375/2020, 26 March 2020. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/documents/referral/assessment-report-article-53-procedure-direct-oral-anticoagulants-doacs\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/referral/assessment-report-article-53-procedure-direct-oral-anticoagulants-doacs_en.pdf)
  35. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2021; 42: 373-498.
  36. Steffel J, Collins R, Antz M, Cornu P, Desteghe L, Haeusler KG, et al. 2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation. *Europace*. 2021;23: 1612-76.
  37. Brunetti ND, Tarantino N, De Gennaro L, Correale M, Santoro F, Di Biase M. Direct oral anti-coagulants compared to vitamin-K antagonists in cardioversion of atrial fibrillation: an updated meta-analysis. *J Thromb Thrombolysis*. 2018; 45(4):550-556.
  38. Cappato R, Ezekowitz MD, Klein AL, Camm AJ, Ma CS, Le Heuzey JY, et al. Rivaroxaban vs. vitamin K antagonists for cardioversion in atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2014; 35:3346-55.
  39. Goette A, Merino JL, Ezekowitz MD, Zamoryakhin D, Melino M, Jin J, Mercuri MF, et al. Edoxaban versus enoxaparin-warfarin in patients undergoing cardioversion of atrial fibrillation (ENSURE-AF): a randomised, open-label, phase 3b trial. *Lancet*. 2016; 388:1995-2003.
  40. Ezekowitz MD, Pollack CV Jr, Halperin JL, England RD, VanPelt Nguyen S, Spahr J, et al. Apixaban compared to heparin/vitamin K antagonist in patients with atrial fibrillation scheduled for cardioversion: the EMANATE trial. *Eur Heart J*. 2018; 39:2959-71.
  41. Kotecha D, Pollack CV Jr, De Caterina R, Renda G, Kirchhof P. Direct oral anticoagulants halve thromboembolic events after cardioversion of AF compared with warfarin. *J Am Coll Cardiol*. 2018; 72:1984-6.
  42. Erküner Ö, Claessen R, Pisters R, Schulmer G, Ramaekers R, Sonneveld L, et al. Poor anticoagulation relates to extended access times for cardioversion and is associated with long-term major cardiac and cerebrovascular events. *Int J Cardiol*. 2016; 225: 337-41.
  43. Wall C, Jankowski T, Naruka V, Mota P. Comparing the delay with different anticoagulants before elective electrical cardioversion for atrial fibrillation/flutter. *PLoS ONE*. 2019; 14: e0210170.
  44. García-Fernández FJ, Ibáñez Criado JL, Quesada Dorador A. Registro Español de Ablación con Catéter. XVII Informe Oficial de la Sección de Electrofisiología y Arritmias de la Sociedad Española de Cardiología (2017). *Rev Esp Cardiol*. 2018; 71:941-51.



45. Calkins H, Hindricks G, Cappato R, Kim Y-H, Saad EB, Aguinaga L, et al. 2017 HRS/EHRA/ECAS/APHRS/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: executive summary. *J Interv Card Electrophysiol.* 2017; 50:1-55.
46. Calkins H, Willems S, Gerstenfeld EP, Verma A, Schilling R, Hohnloser SH, et al. Uninterrupted dabigatran versus warfarin for ablation in atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2017; 376:1627-36.
47. Cappato R, Marchlinski FE, Hohnloser SH, Naccarelli GV, Xiang J, Wilber DJ, et al. Uninterrupted rivaroxaban vs. uninterrupted vitamin K antagonists for catheter ablation in non-valvular atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2015; 36:1805-11.
48. Kirchhof P, Haessler KG, Blank B, De Bono J, Callans D, Elvan A, et al. Apixaban in patients at risk of stroke undergoing atrial fibrillation ablation. *Eur Heart J.* 2018; 39:2942-55.
49. Hohnloser SH, Camm J, Cappato R, Diener HC, Heidbüchel H, Mont L, et al. Uninterrupted edoxaban vs. vitamin K antagonists for ablation of atrial fibrillation: the ELIMINATE-AF trial. *Eur Heart J.* 2019; 40: 3013-21.
50. Liu XH, Gao XF, Chen CF, Chen B, Xu YZ. Thromboembolism and bleeding risk in atrial fibrillation ablation with uninterrupted anticoagulation between new oral anticoagulants and vitamin K antagonists: insights from an updated meta-analysis. *J Thromb Thrombolysis.* 2019; DOI:10.1007/s11239-019-01989-5.
51. Benjamin EJ, Virani SS, Callaway CW, Chamberlain AM, Chang AR, Cheng S, et al. American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics - 2018 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation.* 2018;137:e67-e492.
52. Brunetti ND, Tricarico L, De Gennaro L, Correale M, Santoro F, Ieva R, Iacoviello M, Di Biase M. Meta-analysis study on direct oral anticoagulants vs warfarin therapy in atrial fibrillation and PCI: Dual or triple approach? *Int J Cardiol Heart Vasc.* 2020 Jun 28;29:100569.
53. Lip GY, Laroche C, Dan GA, et al. A prospective survey in European Society of Cardiology member countries of atrial fibrillation management: baseline results of EURObservational Research Programme Atrial Fibrillation (EORP-AF) Pilot General Registry. *Europace.* 2014;16:308-19.
54. Lip GYH, Collet JP, Caterina R, Fauchier L, Lane DA, Larsen TB, et al. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation associated with valvular heart disease: a joint consensus document from the European Heart Rhythm Association (EHRA) and European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, endorsed by the ESC Working Group on Valvular Heart Disease, Cardiac Arrhythmia Society of Southern Africa (CASSA), Heart Rhythm Society (HRS), Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), South African Heart (SA Heart) Association and Sociedad Latinoamericana de Estimulación Cardíaca y Electrofisiología (SOLEACE). *Europace.* 2017; 19:1757-1758.
55. Dawwas GK, Dietrich E, Cuker A, Barnes GD, Leonard CE, Lewis JD. Effectiveness and Safety of Direct Oral Anticoagulants Versus Warfarin in Patients With Valvular Atrial Fibrillation: A Population-Based Cohort Study. *Ann Intern Med.* 2021 Mar 30. doi: 10.7326/M20-6194.
56. He Q, Sze CY, Shum TY, Hao G, Wong NB, Sin TH, et al. Comparing clinical outcomes of NOACs with warfarin on atrial fibrillation with valvular heart diseases: a meta-analysis. *BMC Cardiovasc Disord.* 2019;19:113.
57. Guimarães HP, Lopes RD, de Barros E Silva PGM, et al; RIVER Trial Investigators. Rivaroxaban in patients with atrial fibrillation and a bioprosthetic mitral valve. *N Engl J Med.* 2020;383:2117-2126.
58. Eikelboom JW, Connolly SJ, Brueckmann M, Granger CB, Kappetein AP, Mack MJ, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med* 2013; 369: 1206-14.
59. Dangas GD, Tijssen JGP, Wöhrle J, Søndergaard L, Gilard M, Möllmann H, et al. A Controlled Trial of Rivaroxaban after Transcatheter Aortic-Valve Replacement. *N Engl J Med.* 2020; 382: 120-9.
60. January CT, Wann LS, Calkins H, Chen LY, Cigarroa JE, Cleveland JC Jr, et al. 2019 AHA/ACC/HRS focused update of the 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Heart Rhythm.* 2019; 16:e66-e93.

61. Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: The Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Chest*. 2010; 137: 263–72.
62. Andrade JG, Aguilar M, Atzema C, Bell A, Cairns JA, Cheung CC, et al. The 2020 Canadian Cardiovascular Society/Canadian Heart Rhythm Society Comprehensive Guidelines for the Management of Atrial Fibrillation. *Can J Cardiol*. 2020;36: 1847-948.
63. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJ, Lip GY. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest*. 2010; 138: 1093-100.
64. Joosten LPT, van Doorn S, van de Ven PM, Köhler BTG, Nierman MC, Koek HL, et al. Safety of Switching from a Vitamin K Antagonist to a Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulant in Frail Older Patients with Atrial Fibrillation: Results of the FRAIL-AF Randomized Controlled Trial. *Circulation*. 2023; doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.123.066485.
65. Elsebaie MAT, van Es N, Langston A, Buller HR, Gadh M. Direct oral anticoagulants in patients with venous thromboembolism and thrombophilia: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost*. 2019; 17:645-56.
66. Khairani CD, Bejjani A, Piazza G, Jimenez D, Monreal M, Chatterjee S, et al. Direct Oral Anticoagulants vs Vitamin K Antagonists in Patients With Antiphospholipid Syndromes: Meta-Analysis of Randomized Trials. *J Am Coll Cardiol*. 2023; 81: 16-30.
67. Klijn CJ, Paciaroni M, Berge E, Korompoki E, Körv J, Lal A, Putaala J, Werring DJ. Antithrombotic treatment for secondary prevention of stroke and other thromboembolic events in patients with stroke or transient ischemic attack and non-valvular atrial fibrillation: A European Stroke Organisation guideline. *Eur Stroke J*. 2019; 4: 198-223.
68. Lip GYH, Banerjee A, Boriani G, Chiang CE, Fargo R, Freedman B, Lane DA, Ruff CT, Turakhia M, Werring D, Patel S, Moores L. Antithrombotic Therapy for Atrial Fibrillation: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2018; 154: 1121-201.
69. Rosendaal FR, Cannegieter SC, van der Meer FJ, et al. A method to determine the optimal intensity of oral anticoagulant therapy. *Thromb Haemost*. 1993; 69: 236-9.
70. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Precauciones a tener en cuenta respecto a los factores de riesgo de sangrado y cumplimiento de las recomendaciones acerca de la posología, contraindicaciones, y advertencias y precauciones de empleo para reducir el riesgo de hemorragia. Septiembre 2013. Disponible en: [https://sinaem.agemed.es/CartasFarmacovigilanciaDoc/2013/ACOs\\_DHPCL\\_11sept2013.pdf](https://sinaem.agemed.es/CartasFarmacovigilanciaDoc/2013/ACOs_DHPCL_11sept2013.pdf)
71. Ruiz Ortiz M, Muñoz J, Raña Míguez P, Roldán I, Marín F, Asunción Esteve-Pastor M, et al. Inappropriate doses of direct oral anticoagulants in real-world clinical practice: prevalence and associated factors. A subanalysis of the FANTASIA Registry. *Europace*. 2018;20: 1577-83.
72. Díez-Villanueva P, Cosín-Sales J, Roldán-Schilling V, Barrios V, Riba-Artés D, Gavín-Sebastián O; RE\_BELD Spanish Investigator's Group. Use of Direct Acting Oral Anticoagulants in Elderly Patients with Atrial Fibrillation: A Multicenter, Cross-Sectional Study in Spain. *J Clin Med*. 2023;12: 1224.