

REC: CardioClinics

www.reccardioclinics.org

Editorial

Anticoagulantes de acción directa en la fibrilación auricular. Barreras en la prescripción a pesar de la evidencia**Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in atrial fibrillation. Barriers to their prescription despite the evidence**

Vicente Ignacio Arrarte Esteban*

Servicio de Cardiología, Hospital General Universitario de Alicante, ISABIAL, Alicante, España

La anticoagulación en la fibrilación auricular (FA), independientemente del patrón de presentación, es indispensable en todos los pacientes con un riesgo trombotico alto ($\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{VASc} > 1$ en varones o > 2 en mujeres) y un riesgo hemorrágico que no la contraindique¹. Esta indicación está justificada por una incidencia de accidente cerebrovascular, ajustada por edad, 5 veces mayor en pacientes con FA. Incidencia que está duplicada ante antecedentes de enfermedad coronaria, triplicada en presencia de hipertensión y cuadruplicada en pacientes con insuficiencia cardiaca. La sola presencia de FA añadida a cualquiera de estos 3 contextos clínicos es capaz de duplicar el riesgo trombotico en varones y triplicarlo en mujeres. Además, el envejecimiento seguirá provocando un impacto significativo independiente sobre la incidencia de los accidentes cerebrovasculares, lo que hace a los ancianos especialmente vulnerables a las complicaciones². En el caso de las mujeres, un metanálisis de 2016 con una muestra superior a 4 millones de participantes de 30 estudios diferentes asoció un mayor riesgo de mortalidad por todas las causas, accidente cerebrovascular, mortalidad cardiovascular, eventos cardiacos e insuficiencia cardiaca con respecto a los varones³. De acuerdo con estos datos, hay que ser aún más precavidos en la valoración del riesgo y el tratamiento preventivo tromboembólico en mujeres y ancianos con FA.

Las principales recomendaciones de expertos, guías y los posicionamientos terapéuticos de nuestro Sistema Nacional

de Salud coinciden en facilitar el cambio de un tratamiento con fármacos antagonistas de la vitamina K (AVK) en un paciente con FA no valvular por un anticoagulante oral de acción directa (ACOD), cuando el tiempo en rango terapéutico (TRT) está por debajo del 60% del ratio internacional normalizado (INR) recomendado^{1,4,5}. Si además, aceptáramos que el tiempo de 6 meses fuera de los controles recomendados, es un tiempo adecuado para la valoración, las preguntas a plantear serían: ¿disponen los médicos de nuestro país de las herramientas adecuadas para dar cumplimiento a las obligaciones para facilitar la financiación de los ACOD? Y, de ser así, ¿se les exige destinar un tiempo para el visado y la prescripción adecuados para no disminuir la calidad de la atención en consultas? Estas son preguntas que se plantean Anguita Sánchez et al. en su artículo recientemente publicado en REC: CARDIOCLINICS⁶.

Indicaciones actuales de los anticoagulantes orales de acción directa en la fibrilación auricular

La disponibilidad de 4 terapias anticoagulantes con un abordaje más sencillo y con menores interacciones que los AVK abrió la discusión sobre la utilidad de los ACOD como alternativa o como primera línea terapéutica según los diferentes entornos clínicos. Sobre todo, un perfil de riesgo-beneficio

Véase contenido relacionado en DOI: <https://doi.org/10.1016/j.rccl.2019.05.009>.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: varrarte@umh.es

<https://doi.org/10.1016/j.rccl.2019.08.002>

2605-1532/© 2019 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Sociedad Española de Cardiología.

favorable en una amplia variedad de pacientes, con reducciones significativas en el accidente cerebrovascular, hemorragia intracraneal y mortalidad, presentaban al dabigatrán, el rivaroxabán, el apixabán y el edoxabán como una opción terapéutica de primer orden en el tratamiento de los pacientes con FA, sin estenosis mitral moderada o grave y sin prótesis valvular mecánica. Sin embargo, no todo son ventajas, y la comparación de la eficacia general de los 4 ACOD disponibles para la prescripción, si bien se acompaña de un sangrado importante similar al de los AVK, sí muestra mayor sangrado gastrointestinal⁷. Además, al tratarse de terapias con muchos menos años de experiencia que en el caso de los AVK, están siendo vigiladas por las entidades de control del medicamento, dentro de grupos de trabajo que evalúan el riesgo de sangrado de estas terapias y desarrollando notas informativas sobre grupos de población en los que su eficacia con respecto a los AVK no justificaría su uso, como es en el caso de los pacientes con anticuerpos antifosfolípido y antecedentes de trombosis, como concluye una investigación reciente⁸.

Es prioritario, por tanto, identificar los grupos de pacientes que podrían beneficiarse de un tratamiento con ACOD con respecto a la AVK. Así, hay evidencia de su utilidad en diversos escenarios clínicos como son el manejo perioperatorio, la enfermedad coronaria estable (incluida la intervención percutánea), la cardioversión y la ablación de la FA, donde los beneficios con respecto a los AVK se centran principalmente en la facilidad de manejo y control, así como en su seguridad⁹. Sin embargo, no es fácil decantarse, hoy en día, por uno de los 4 ACOD de forma preferente en los diferentes entornos clínicos, puesto que las evidencias son de efectividad y seguridad en la vida real, y no hay ensayos clínicos potentes que comparen las diferentes estrategias entre ellas, sino solo enfrentados a la warfarina como fármaco de referencia de los AVK. Sin embargo, algunos autores apuestan por la utilización de los ACOD de forma preferente sin antiagregación añadida, en lugar de los AVK, en pacientes con FA no valvular y cardiopatía coronaria estable o accidente cerebrovascular. Además, plantean su utilización en el intervencionismo coronario, la ablación de la FA no valvular, la cardioversión eléctrica o el primer episodio de FA no valvular, aunque los AVK se podrían utilizar igualmente en estos supuestos. Con respecto a decantarse por uno u otro ACOD: en el riesgo trombótico límite (CHA₂DS₂VASc = 1 en varones y 2 en mujeres) se decantarían por el dabigatrán o el apixabán; en el sangrado gastrointestinal o en la edad avanzada se decantarían por el apixabán o dosis bajas de dabigatrán, y en la afectación renal por cualquiera de los ACOD (a excepción del dabigatrán) con dosis ajustadas a su función renal, y no recomendarían su utilización en aclaramientos inferiores a 15 ml/min/1,73 m² por falta de evidencia suficiente¹⁰.

Pueden existir, por tanto, situaciones clínicas en las que puede estar justificado iniciar o mantener el tratamiento con AVK, pues la evidencia actual no puede demostrar eficiencia en todos los supuestos clínicos de la utilización de ACOD. Sin embargo, hay situaciones no infrecuentes en las que el TRT calculado con el INR absoluto es inferior al 60% o bien utilizando el método de Rosendaal se obtiene un TRT inferior al 65%. En estos supuestos, todas las guías recomiendan el paso a ACOD, sin excepciones, incluidos los informes de posicionamiento terapéutico (IPT) de nuestro Sistema Nacional

de Salud^{4,5}, si bien con ciertas exigencias temporales como comentaremos. Para la prescripción en el resto de supuestos clínicos existen, aún hoy en día, recomendaciones enfrentadas en el uso de ACOD entre las guías y el IPT, para la financiación de estas medicaciones, principalmente motivadas por el impacto presupuestario inicial en el cambio de prescripción de un AVK a un ACOD^{1,4,5}.

La evidencia en vida real del uso de los ACOD queda fortalecida por un metanálisis en los que se confirman los hallazgos principales de los ensayos controlados aleatorizados de dabigatrán, rivaroxabán y apixabán en el entorno de la vida real¹¹. Recientemente, un registro nacional de tratamiento con ACOD en la vida real confirma que estos tratamientos usados en nuestro país se asocian con una tendencia a una menor tasa de todos los eventos graves, incluida la mortalidad, en relación con los AVK en pacientes con FA no valvular¹². Desde luego, estos datos relevantes de la vida real sumados a los ensayos clínicos necesarios para la recomendación del uso de estos tratamientos dejan poco margen para continuar restringiendo la prescripción sin visados ni barreras respetando las indicaciones en los grupos de población y contextos clínicos que se hayan beneficiado de su utilización con respecto a la terapia con AVK.

Estado de la financiación de los anticoagulantes orales de acción directa en el Sistema Nacional de Salud español

En el caso del IPT de nuestro Sistema Nacional de Salud, su IPT UT/V4/23122013 fue acompañado de un visado obligatorio para justificar la prescripción⁴; se consideró, por diferentes expertos desde su aprobación, una traba burocrática que entorpecía su uso y limitaba su utilización en situaciones que podrían contar con amplias ventajas clínicas, especialmente en seguridad, como sería reducir la presencia de complicaciones no deseadas con el coste que conllevan. Este IPT llevó a sugerir, desde cardiólogos expertos en coagulación, una modificación del posicionamiento terapéutico para evitar limitar al beneficio de la utilización de estos fármacos en poblaciones que así lo hayan demostrado y homogeneizar la atención sanitaria en nuestro país, dadas las diferencias de aplicación de las recomendaciones y de las limitaciones en la prescripción. Principalmente, se recomendaba que se prescindiera del visado, dejando al médico la libre prescripción de ACOD dentro de las indicaciones aprobadas para su utilización, o bien, si el visado siguiera vigente, proponer que, al menos, se modificara la manera de valorar el riesgo trombótico y hemorrágico, así como su utilización recomendada en situaciones especiales tales como cardioversión eléctrica o sangrado a consecuencia del tratamiento con AVK, dado que el perfil de seguridad de los ACOD demuestra ser una opción superior a la de continuar con la terapia con AVK en ese contexto. Además, se ponía especial énfasis en la importancia de modificar el acceso a los controles del INR (mostrando preocupación por la necesidad de considerar un periodo de 6 meses, a pesar de que los controles durante todo ese tiempo no están disponibles en muchos casos), reducir el tiempo de cálculo del TRT y concretar el modo de informar del alto riesgo de una deficiente calidad de la anticoagulación¹³. Sin embargo, el IPT

UT.ACOD/V5/21112016 actualizado posteriormente, no consideró cambios relevantes en la necesidad de un visado y en la continuidad en la valoración del TRT con las consideraciones comentadas⁵.

Acceso al ratio internacional normalizado y tiempo para la prescripción de los anticoagulantes orales de acción directa en España

En la metodología empleada por Anguita Sánchez et al.⁶ se ha cuidado que existiera una participación homogénea de cardiólogos representativos de nuestro país, que se dedican en consultas de forma habitual a la prescripción de fármacos anticoagulantes y que, por tanto, están familiarizados con los requerimientos legales y el sistema informático de cada entorno. Evidentemente, existía la limitación de conocer por parte de los participantes que se les está controlando en tiempo y forma de actuación creando, por tanto, cambios de actitud difíciles de evitar, pero que sería esperable que pudiera representar un modo de actuación más disciplinado, cumpliendo paso a paso con todos los requisitos del visado y buscando los documentos del paciente en los que consta la información requerida de manera organizada, por tanto, con un cumplimiento esperado mayor de lo habitual en la práctica clínica.

Lo solicitado era sencillo, en principio, pues se trataba de conseguir los datos de una de las exigencias indispensables para la prescripción con financiación de los ACOD en pacientes previamente tratados con AVK: conseguir la información del INR de un paciente con FA no valvular y en tratamiento con algún AVK durante al menos los últimos 6 meses. Llama la atención, por tanto, que en los resultados se muestre que un tercio de los participantes no pudieran obtener la información de ningún modo, independientemente de que fuera a través

del papel o a través de sistemas informáticos. Sin profundizar en los motivos atribuibles al propio participante o a las dificultades del sistema de información del centro (que, sin duda, también están reflejadas en el estudio al demostrar diferencias significativas entre las dificultades de prescripción en las diferentes comunidades autónomas), lo que sí se traduce es la imposibilidad de un tercio de los participantes para prescribir con financiación facilitada por el Sistema Nacional de Salud de unos fármacos que serían imprescindibles para evitar eventos tromboembólicos graves; la repercusión económica que conlleva la aparición de estas complicaciones, para este supuesto clínico con indicación clara de cambio a ACOD, no es cuestionable en términos de eficiencia. No se puede tampoco atribuir la dificultad para la obtención de los datos a una adaptación al visado, puesto que hace más de 5 años que se exige y no ha cambiado en esta indicación en modo alguno. Entre los cardiólogos que sí consiguieron la información, necesitaron un tiempo variable entre 20 s (que podría considerarse un tiempo razonable para la valoración) y 2 min (que teniendo en cuenta el tiempo disponible en las consultas parece inaceptable en la mayoría de los casos).

Una de las preocupaciones al instaurar un IPT es controlar el gasto ante una incontrolada prescripción de fármacos inicialmente mucho más caros que el tratamiento vigente. Llama la atención que, entre los encuestados, la indicación de cambiar en una situación claramente contemplada y sin especiales restricciones, como es un TRT inferior al 60% durante los últimos 6 meses, se desestimó en un 12% de los casos optando por mejorar el control del AVK, a pesar del tiempo ya dedicado a dicha optimización, lo que traduce una actuación excesivamente conservadora en algunos profesionales del estudio. Por otro lado, que un tercio de los pacientes tuvieran un TRT por debajo del 60% durante 6 meses, denota la alta frecuencia de mal control de anticoagulación con los fármacos AVK en nuestro entorno. Ya se hace un control del gasto con los visados de inspección, para evitar un abuso en la prescripción de ACOD

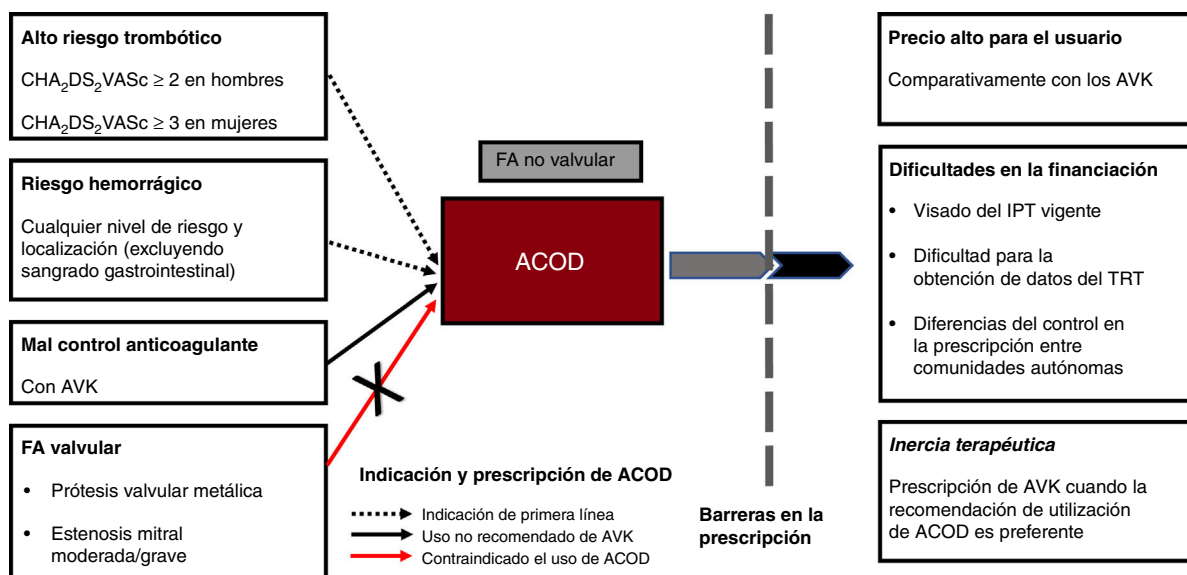


Figura 1 – Esquema de las principales indicaciones de los ACOD y las barreras en la prescripción.

ACOD: anticoagulante oral de acción directa; AVK: antivitamina K; FA: fibrilación auricular; IPT: informes de posicionamiento terapéutico; TRT: tiempo en rango terapéutico.

en situaciones en las que los AVK, más baratos, pudieran ser más eficientes en algunos contextos clínicos; del mismo modo, las instituciones deberían llevar a cabo unas recomendaciones proactivas para recomendar el cambio de AVK a ACOD y evitar el gasto de las complicaciones. Para ello, solo sería exigible que se facilitara la burocracia y se pusieran a disposición de los médicos las herramientas necesarias para evitar que ese mal control de anticoagulación no fuera detectado y la población en esa situación siguiera en riesgo.

Ahondando en las barreras en la prescripción detectadas (fig. 1), tras la decisión de los cardiólogos de cambiar el tratamiento, necesitaron una media de 4 min para poder realizar el visado y la prescripción correspondiente. Si sumamos el tiempo de búsqueda del INR del paciente durante los últimos 6 meses, dedicaríamos en torno a 5 min en exclusiva a la prescripción; tiempo que deben restar médicos y pacientes de su interacción en la consulta, sabedores de que no suele superarse los 10 min de tiempo disponible previsto inicialmente. Un tiempo excesivo que, sin duda, interfiere en la calidad de la consulta.

Conclusiones

Hay suficiente eficacia, efectividad y seguridad demostrada por los ACOD en pacientes con FA no valvular en los ensayos clínicos y estudios de vida real, tanto del dabigatrán, el rivaroxabán, el apixabán como del edoxabán; sumada la evidencia del presente estudio sobre las dificultades en la prescripción de ACOD en pacientes que previamente llevaban AVK para cumplir con las indicaciones de financiación actualmente vigentes, no cabe duda de que debería replantearse el complejo control de la prescripción. Para ello se debería facilitar la libre prescripción de estos fármacos, siempre en las indicaciones y entornos clínicos en los que ha demostrado su eficacia y seguridad, en especial en aquellos con mejor perfil de seguridad con respecto a los AVK. Si las instituciones consideraran exigir un visado en algunos entornos clínicos para justificar su uso, al menos se debería reducir al mínimo la burocracia para que, en un tiempo muy inferior a los 5 min que se destinan actualmente de media, pudiera realizarse la prescripción y, de este modo, poder dedicar el resto del tiempo de la consulta a la relación médico/paciente.

Conflicto de intereses

V.I. Arrarte Esteban declara honorarios por ponencias en reuniones con la colaboración o el patrocinio de laboratorios Bayer, Boehringer, Pfizer y Daiichi Sankyo.

BIBLIOGRAFÍA

- Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al., ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2016;37:2893-2962.
- Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: The Framingham Study. *Stroke*. 1991;22:983-988.
- Emdin CA, Wong CX, Hsiao AJ, et al. Atrial fibrillation as risk factor for cardiovascular disease and death in women compared with men: Systematic review and meta-analysis of cohort studies. *BMJ*. 2016;532:h7013.
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de posicionamiento terapéutico UT/V4/23122013. Criterios y recomendaciones para el uso de nuevos anticoagulantes orales (NACO) en la prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular, 23 de Nov de 2013. [No disponible]. Madrid: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios; 2013 [Consultado 9 Mar 2016].
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Criterios y recomendaciones generales para el uso de nuevos anticoagulantes orales (NACO) en la prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular. Informe de Posicionamiento Terapéutico UT/ACOD/V5/21112016. Madrid: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios; 2016 [consultado 5 Jul 2019] Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/criterios-anticoagulantes-orales.pdf>
- Anguita Sánchez M, Arribas Ynsaurriaga F, Cequier Fillat A, et al. Acceso al INR y tiempo para la prescripción de anticoagulantes directos en pacientes tratados con antagonistas de la vitamina K en España. *REC CardioClinics*. 2019, <http://dx.doi.org/10.1016/j.rccl.2019.05.009>
- Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: A meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2014;383:955-962.
- Pengo V, Denas G, Zoppellaro G, et al. Rivaroxaban vs warfarin in high-risk patients with antiphospholipid syndrome. *Blood*. 2018;132:1365-1371.
- Vivas D, Roldán I, Ferrandis R, et al. Perioperative and Periprocedural Management of Antithrombotic Therapy: Consensus Document of SEC, SEDAR, SEACV, SECTCV, AEC, SECPRE, SEPD, SEGO, SEHH, SETH, SEMERGEN, SEMFYC, SEMG, SEMICYUC, SEMI, SEMES, SEPAR, SENEC, SEO, SEPA, SERVEI SECOT and AEU. *Rev Esp Cardiol*. 2018;71:553-564.
- Diener HC, Aisenberg J, Ansell J, et al. Choosing a particular oral anticoagulant and dose for stroke prevention in individual patients with non-valvular atrial fibrillation: Part 1. *Eur Heart J*. 2017;38:852-859.
- Ntaios G, Papavasileiou V, Makaritsis K, et al. Real-World Setting Comparison of Nonvitamin-K Antagonist Oral Anticoagulants Versus Vitamin-K Antagonists for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke*. 2017;48:2494-2503.
- Anguita M, Bertomeu V, Ruiz M, et al., on behalf of the FANTASIA study investigators. Direct oral anticoagulants versus vitamin K antagonists in real-world patients with nonvalvular atrial fibrillation. The FANTASIA study. *Rev Esp Cardiol*. 2018, <http://dx.doi.org/10.1016/j.rec.2019.02.021>
- Roldán I, Marín F, on behalf of the Cardiovascular Thrombosis Group of the Spanish Society of Cardiology and the proposal development Committee. On the Way to a Better Use of Anticoagulants in Nonvalvular Atrial Fibrillation Proposed Amendment to the Therapeutic Positioning Report UT/V4/23122013. *Rev Esp Cardiol*. 2016;69:551-553.