



ORIGINAL

Uso de los anticoagulantes orales de acción directa en atención primaria: Estudio ACTUA



V. Barrios^{a,*}, C. Escobar^b, J.M. Lobos^c, J. Polo^d y D. Vargas^e

^a Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Universidad de Alcalá, Madrid, España

^b Servicio de Cardiología, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

^c Medicina de Familia y Comunitaria, Centro de Salud Jazmín, Madrid, España

^d Medicina de Familia y Comunitaria, Centro de Salud Cáscar, Cáceres, España

^e Grupo de Anticoagulación, Sociedad Española de Medicina General y de Familia (SEMG), Madrid, España

Recibido el 31 de mayo de 2016; aceptado el 7 de septiembre de 2016

Disponible en Internet el 29 de octubre de 2016

PALABRAS CLAVE

Antagonistas de la vitamina K;
Anticoagulación;
Anticoagulantes orales de acción directa;
Fibrilación auricular no valvular;
Método Delphi

Resumen

Objetivos: El 40% de los pacientes con fibrilación auricular no valvular (FANV) que reciben antagonistas de la vitamina K (AVK) en atención primaria (AP) en España presentan un mal control de la anticoagulación. El objetivo del estudio «Actuación en antiCoagulación, Tratamiento y Uso de los anticoagulantes orales de acción directa (ACOD) en Atención primaria» (ACTUA) fue analizar la situación actual del uso de AVK y ACOD en pacientes con FANV en AP en España y los aspectos complementarios derivados de ella.

Pacientes y métodos: Se elaboró un cuestionario sobre diferentes aspectos del uso de anticoagulantes orales en FANV. Se utilizó el método Delphi modificado en 2 rondas. Con los resultados se elaboraron recomendaciones prácticas.

Resultados: El cuestionario fue respondido por 44 panelistas. Hubo consenso en el 62% (37/60) de los ítems. Los panelistas concluyeron que hay una proporción apreciable de pacientes con FANV que reciben AVK pero no tienen el INR bien controlado y que un número considerable de pacientes que podrían beneficiarse del tratamiento con ACOD no lo reciben. El uso de ACOD aumenta la probabilidad de que el paciente esté bien anticoagulado y disminuye el riesgo de hemorragia grave e intracraneal. Las barreras administrativas, el conocimiento insuficiente de los beneficios y riesgos de los ACOD, la limitada experiencia de los médicos en su empleo y la inercia terapéutica limitan su utilización. La presencia de insuficiencia renal condiciona la elección del ACOD.

Conclusiones: El estudio ACTUA pone de relieve las controversias del uso de anticoagulantes orales en el tratamiento de la FANV en AP en España y ofrece recomendaciones consensuadas que pueden mejorar el uso de estas medicaciones.

© 2016 Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN). Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: vivienciobarrios@gmail.com (V. Barrios).

KEYWORDS

Vitamin K antagonists;
Anticoagulation;
Direct oral anticoagulants;
Nonvalvular atrial fibrillation;
Delphi process

Use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in Primary Care: ACTUA study**Abstract**

Objectives: Approximately 40% of patients with non-valvular auricular fibrillation (NVAF) who receive vitamin K antagonists (VKA) in Primary Care in Spain have poor anticoagulation control. The objective of the study *Actuación en antiCoagulación, Tratamiento y Uso de anticoagulantes orales de acción directa (ACOD) en Atención primaria (ACTUA)* (Action in Coagulation, Treatment and Use of direct oral anticoagulants [DOACs]) in Primary Care) was to analyse the current situation regarding the use of VKA and non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs) in patients with NVAF in Primary Care in Spain and the possible issues arising from it.

Patients and methods: An online survey was created covering various aspects of the use of oral anticoagulants in NAFV. A two-round modified Delphi approach was used. Results were compiled as a set of practical guidelines.

Results: Forty-four experts responded to the survey. Consensus was reached in 62% (37/60) of the items. Experts concluded that a considerable number of patients with NVAF who receive VKA do not have a well-controlled INR and that a substantial group of patients who could benefit from being treated with NOACs do not receive them. The use of NOACs increases the probability of having good anticoagulation control and decreases the risk of severe and intracranial haemorrhage. Current limitations to the use of NOACs include administrative barriers, insufficient knowledge about the benefits and risks of NOACs, limited experience of doctors in using them, and their price. Renal insufficiency influences the choice of a particular anticoagulant.

Conclusions: The ACTUA study highlights the existing controversies about the use of oral anticoagulants for the treatment of NVAF in Primary Care in Spain, and provides consensus recommendations that may help to improve the use of these medications.

© 2016 Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN). Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La fibrilación auricular (FA) es la arritmia más frecuente, con una prevalencia estimada del 1,5-2%^{1,2}. Un estudio epidemiológico determinó que el 6,1% de los pacientes que acudían a atención primaria (AP) en España tenían FA, con un incremento exponencial asociado a la edad³. Las complicaciones son potencialmente muy graves; la FA multiplica por 5 el riesgo de ictus y dobla el riesgo de mortalidad⁴. Sin embargo, el tratamiento con anticoagulantes orales puede disminuir notablemente el riesgo de estas complicaciones. Las actuales guías clínicas para el manejo de la FA recomiendan que los pacientes con riesgo tromboembólico alto ($CHA_2DS_2-VASc \geq 2$) reciban terapia anticoagulante^{1,5}. Hasta hace pocos años, los únicos anticoagulantes orales disponibles eran los antagonistas de la vitamina K (AVK). El uso de AVK reduce los accidentes tromboembólicos en un 64% y la mortalidad en un 26%⁶. Sin embargo, los AVK tienen importantes desventajas: estrecha ventana terapéutica, interacciones dietéticas y farmacológicas, metabolismo variable y un efecto terapéutico que va íntimamente ligado a un adecuado control de los niveles de anticoagulación^{1,7,8}. En la última década, se han desarrollado fármacos con acción directa sobre algún factor clave de la cascada de la coagulación: los anticoagulantes orales de acción directa (ACOD). Estos fármacos salvan muchas de las desventajas inherentes a los AVK y han demostrado ser al menos tan eficaces como los AVK en la prevención de ictus en pacientes con FA no valvular (FANV), pero con un mejor perfil de seguridad^{1,9-13}. Por ello, las actuales

guías clínicas europeas recomiendan el uso preferencial de ACOD frente a AVK para la mayoría de los pacientes con FANV^{1,9}. A pesar de estas recomendaciones, en España el uso de AVK sigue prevaleciendo de forma muy notable sobre el de ACOD¹⁴. Además, estudios recientes han demostrado que aproximadamente el 40% de los pacientes con FA que reciben AVK en nuestro país presentan un control inadecuado de la anticoagulación, lo que enfatiza la necesidad de establecer mejoras en el manejo del tratamiento anticoagulante¹⁵⁻¹⁷.

Los objetivos del estudio «Actuación en antiCoagulación, Tratamiento y Uso de ACOD en Atención primaria» (ACTUA) fueron analizar la situación actual del uso de anticoagulantes orales en el tratamiento de pacientes con FANV en AP en España, examinar las barreras que limitan el uso de ACOD e identificar puntos de discrepancia en los que existe posibilidad de implementar mejoras. Con la información recogida se han consensado recomendaciones para optimizar el manejo de la anticoagulación oral en FANV.

Pacientes y métodos**Diseño del estudio**

ACTUA es un estudio de consenso entre expertos para el cual se utilizó un método Delphi modificado siguiendo recomendaciones de la RAND/UCLA^{18,19}. Se siguieron los siguientes pasos:

1. Revisión de la literatura, discusión presencial y elaboración de un cuestionario de afirmaciones por un comité científico.
2. Selección de un panel de expertos por parte del comité científico.
3. Envío al panel de expertos del cuestionario *online* en 2 rondas.
4. Análisis de resultados y redacción del informe final.

Revisión bibliográfica

El comité científico, compuesto por 2 cardiólogos y 3 médicos de AP, expertos en el manejo de la anticoagulación en pacientes con FANV, realizó una revisión bibliográfica buscando estudios que describieran el uso de AVK y ACOD en pacientes con FANV. La búsqueda se realizó en PubMed en octubre de 2015, e incluía los estudios relevantes, guías de práctica clínica y revisiones que abordaran el tema de la anticoagulación oral en FANV publicados hasta la fecha, sin restricciones en el idioma.

Elaboración y evaluación del cuestionario

Tras realizar la revisión bibliográfica, el comité científico elaboró un cuestionario compuesto por 4 bloques:

- Bloque I: situación actual del manejo de anticoagulantes en pacientes con FANV (27 ítems).
- Bloque II: anticoagulantes orales y riesgo de sangrado (11 ítems).
- Bloque III: uso de ACOD y AVK en pacientes con FANV (14 ítems).
- Bloque IV: uso de los diferentes ACOD en pacientes con FANV (8 ítems).

Los ítems fueron evaluados *online* usando una escala valorativa ordinal de 9 puntos (1=pleno desacuerdo; 9=pleno acuerdo) siguiendo el método RAND/UCLA¹⁹. Las respuestas se agruparon en 3 regiones (1-3=desacuerdo; 4-6=ni desacuerdo, ni desacuerdo; 7-9=acuerdo). Aquellos ítems en los que no se llegó a un acuerdo en primera ronda fueron reevaluados en una segunda ronda. Entre ambas rondas, los panelistas fueron informados de la distribución detallada de las respuestas del grupo en la primera ronda.

Análisis de resultados

Se consideró que un ítem estaba consensuado en el acuerdo si la mediana de las respuestas entraba en la región 7-9 y fue considerado consensuado en el desacuerdo si la mediana estaba en la región 1-3. Asimismo, para que un ítem se considerara consensuado, el número de panelistas que votaba fuera de las regiones 1-3 o 7-9 debía ser menor de 1/3 del total y el intervalo intercuartílico (IIC) debía ser ≤ 4 . Los resultados se presentan en forma de tablas que incluyen la mediana y el IIC de las respuestas, el grado de acuerdo entre panelistas y el resultado final del consenso para cada ítem (consenso en el acuerdo o en el desacuerdo en primera o segunda ronda, o no consensuado). El grado de acuerdo indica el porcentaje de panelistas que votó dentro del rango

en el que está la mediana (1-2, 4-6, 7-9). Con el objetivo de simplificar la interpretación de los resultados, se elaboró un decálogo de recomendaciones con los ítems consensuados más relevantes.

Resultados

El cuestionario fue enviado a 55 panelistas. Respondieron las 2 rondas 44 de ellos, procedentes de 8 comunidades autónomas (Andalucía, Aragón, Cataluña, Comunidad Autónoma de Madrid, Comunidad Valenciana, Galicia, Navarra y País Vasco). Todos eran médicos de AP con experiencia en FANV. Fueron elegidos por el comité científico entre los médicos que habían participado previamente en estudios clínicos sobre esta entidad^{17,20}. El cuestionario constaba de 60 ítems divididos en 4 bloques (tablas 1-4).

En el primer bloque (situación actual del manejo de anticoagulantes en FANV), se alcanzó consenso en 14 de los 27 ítems evaluados (51,8%): 10 en el acuerdo y 4 en el desacuerdo. El bloque II abordó el riesgo de sangrado asociado al uso de anticoagulantes orales, con consenso en 4 de los 11 ítems (36,4%), 3 en el acuerdo y uno en el desacuerdo. El tercer bloque comparaba el uso de ACOD y AVK en pacientes con FANV. Hubo consenso en 11 de los 14 ítems (78,5%, 10 en el acuerdo y uno en el desacuerdo). El bloque IV evaluaba el uso de los diferentes ACOD en FANV, con consenso en los 8 ítems planteados (100%): 7 en el acuerdo y uno en el desacuerdo.

Al terminar las 2 rondas de evaluación, hubo consenso en 37 de los 60 ítems del cuestionario (62%): 30 en el acuerdo y 7 en el desacuerdo. Los ítems consensuados más relevantes se resumen en un decálogo de recomendaciones (tabla 5).

Discusión

El grado de consenso final del estudio ACTUA alcanzó el 62% (37/60) de los ítems. Esta cifra es inferior a los niveles de consenso habituales en estudios tipo Delphi^{21,22}. Esto indica que existe gran heterogeneidad en el abordaje del tratamiento anticoagulante en pacientes con FANV en España y que es necesario homogeneizar criterios sobre el uso de estas medicaciones.

En el primer ítem del bloque I las respuestas mostraron una gran dispersión sin alcanzar consenso. Puede deberse a disparidad real de opiniones o a un enfoque variable de esta pregunta por parte de los panelistas. El panel sí consensuó que el control de la anticoagulación de estos pacientes debe llevarse a cabo por equipos multidisciplinares que incluyan médicos de AP. Aunque no se alcanzó consenso, un porcentaje elevado de panelistas opinaba que hay una proporción apreciable de pacientes con FANV que no reciben tratamiento anticoagulante a pesar de tener indicación y que otros reciben tratamiento antiagregante aunque la indicación sea administrarles anticoagulantes. Que una proporción apreciable de pacientes con FANV y riesgo tromboembólico alto no reciba anticoagulantes probablemente está ligado a la complejidad inherente al tratamiento con AVK, a la necesidad de monitorización exhaustiva del INR o a cierto temor a posibles complicaciones que limitan su uso²³. Es posible que la aparición de los ACOD vaya ligada a un aumento de la prescripción de anticoagulación en estos pacientes, al

Tabla 1 Resultados bloque I: situación actual del manejo de anticoagulantes en pacientes con fibrilación auricular no valvular (FANV) (27 ítems)

	Mediana (IIC)	Grado de acuerdo %	Resultado
1. El control de la anticoagulación en los pacientes con FANV en AP en España es adecuado	4 (2-7)	27	No consensuado
El control de la anticoagulación de los pacientes con FANV en España:			
2. Debe ser llevado a cabo por médicos de AP	8 (7-8)	82	Acuerdo en 1. ^a ronda
3. Debe ser llevado a cabo por hematólogos	2 (2-3)	84	Desacuerdo en 2. ^a ronda
4. Debe ser llevado por cardiólogos (en caso de que sean atendidos regularmente en esta consulta)	3 (2-5)	64	No consensuado
5. Debe ser llevado por neurólogos (en caso de que sean atendidos regularmente en esta consulta)	2 (2-4)	71	Desacuerdo en 1. ^a ronda
6. Debe ser llevado a cabo por un equipo multidisciplinar que incluya médicos de AP coordinados con especialistas hospitalarios	8 (7-9)	82	Acuerdo en 2. ^a ronda
Hay una proporción apreciable de pacientes con FANV:			
7. Que reciben tratamiento anticoagulante a pesar de no tener indicación	4 (3-7)	16	No consensuado
8. Que no reciben tratamiento anticoagulante a pesar de tener indicación de recibirlo	7 (5-8)	66	No consensuado
9. Que reciben tratamiento antiagregante a pesar de tener indicación de recibir tratamiento anticoagulante	7 (6-8)	66	No consensuado
10. Que reciben AVK pero no tienen la INR bien controlada regularmente	7 (6-8)	71	Acuerdo en 1. ^a ronda
11. La proporción de pacientes con FANV anticoagulados con AVK que no están bien controlados es al menos del 35-40%	8 (7-9)	87	Acuerdo en 1. ^a ronda
En un paciente con FANV mal controlado (p. ej.: TRT < 60-65% en los últimos 6 meses excluyendo el mes de inicio del tratamiento) la práctica clínica habitual en AP es:			
12. Aumentar los controles hasta conseguir el control del INR	7 (3-8)	64	No consensuado
13. Cambiar de dosis de AVK	7 (6-8)	75	Acuerdo en 1. ^a ronda
14. Cambiar a otro AVK	2 (2-5)	67	Desacuerdo en 1. ^a ronda
15. Cambiar a los ACOD	5 (3-7)	39	No consensuado
16. Derivarle a una consulta especializada	4.5 (2-7)	27	No consensuado
17. En un paciente con FANV mal controlado, el periodo de valoración de 6 meses que se exigen en el IPT para realizar el cambio de AVK a ACOD es excesivo	7 (5-8)	52	No consensuado
18. Para el manejo de los pacientes con FANV, los médicos de AP acostumbran a seguir las recomendaciones de las guías de práctica clínica	7 (5-8)	61	No consensuado
19. En pacientes con FANV en AP las escalas de evaluación del riesgo tromboembólico están infrautilizadas	7 (5-8)	59	No consensuado
En AP, la escala más apropiada para evaluar el riesgo tromboembólico en pacientes con FANV es:			
20. La escala CHA ₂ DS ₂	7 (7-8)	77	Acuerdo en 2. ^a ronda
21. La escala CHA ₂ DS ₂ -VASc	8 (8-9)	87	Acuerdo en 1. ^a ronda
22. En pacientes con FANV el uso en AP de escalas de evaluación del riesgo de sangrado como HAS-BLED están infrautilizadas	7 (5-8)	67	Acuerdo en 1. ^a ronda
23. En pacientes que presentan un alto riesgo de sangrado se cuestiona la anticoagulación a pesar de tener criterios claros (CHADS o CHADS-VASC > o igual a 2)	7 (5-8)	7	No consensuado
24. Durante el manejo de los pacientes con FANV anticoagulados con AVK en AP es frecuente que no se valore el TRT	8 (7-8)	64	Acuerdo en 1. ^a ronda
25. El TRT debe ser un dato disponible de manera automática en la historia clínica electrónica de los pacientes tratados con AVK en AP	9 (8-9)	84	Acuerdo en 1. ^a ronda
26. En el manejo de pacientes con FANV se usa habitualmente la escala SAME-TT ₂ R ₂	2 (2-4)	95	Desacuerdo en 1. ^a ronda
27. La escala SAME-TT ₂ R ₂ es de utilidad para predecir el mal control del INR en pacientes con FANV que van a tratarse o que están siendo tratados con AVK	7 (5-7)	67	No consensuado

ACOD: anticoagulantes orales de acción directa; AP: atención primaria; AVK: anticoagulantes orales antagonistas de la vitamina K; FANV: fibrilación auricular no valvular; IIC: intervalo intercuartílico; INR: razón internacional normalizada; IPT: informe de posicionamiento terapéutico; TRT: tiempo en rango terapéutico.

Tabla 2 Resultados del bloque II: anticoagulantes orales y riesgo de sangrado (11 ítems)

	Mediana (IIC)	Grado de acuerdo %	Resultado
28. En pacientes con FANV el riesgo de hemorragia grave es menor con el uso de ACOD que con AVK	8 (7-9)	80	Acuerdo en 1.ª ronda
29. En pacientes con FANV el riesgo de hemorragia intracraneal es menor con el uso de ACOD que con AVK	8 (7-9)	87	Acuerdo en 1.ª ronda
30. La ausencia de antídoto específico ante una hemorragia grave en un paciente en tratamiento con ACOD no debe ser limitación para su uso	7 (7-8)	76	Acuerdo en 1.ª ronda
En caso de hemorragia leve o moderada:			
31. Es más complicado manejar a un paciente que toma AVK que a un paciente que toma ACOD	5.5 (3-8)	18	No consensuado
32. Es menos complicado manejar a un paciente que toma AVK que a un paciente que toma ACOD	3 (2-5)	67	Desacuerdo en 1.ª ronda
33. Es igual de complicado manejar a un paciente que toma AVK que a un paciente que toma ACOD	3 (2-8)	57	No consensuado
En caso de hemorragia grave:			
34. Es más complicado manejar a un paciente que toma AVK que a un paciente que toma ACOD	4.5 (2-7)	25	No consensuado
35. Es menos complicado manejar a un paciente que toma AVK que a un paciente que toma ACOD	3 (2-7)	52	No consensuado
36. Es igual de complicado manejar a un paciente que toma AVK que a un paciente que toma ACOD	4.5 (2-7)	20	No consensuado
37. Todos los ACOD tienen el mismo perfil de seguridad en términos de riesgo de sangrado	4 (2-6)	32	No consensuado
38. Todos los ACOD tienen el mismo perfil de eficacia en términos de reducción de ictus o embolia sistémica	5 (3-7)	32	No consensuado

ACOD: anticoagulantes orales de acción directa; AVK: anticoagulantes orales antagonistas de la vitamina K; FANV: fibrilación auricular no valvular; IIC: intervalo intercuartílico.

no requerir de monitorización y tener un uso clínico más sencillo¹.

Los panelistas concluyeron que hay un deficiente control de la anticoagulación ligado a niveles inapropiados de INR en el 35-40% de los pacientes que reciben AVK. Estas cifras han sido corroboradas recientemente en 3 estudios realizados en España en AP y cardiología^{15-17,24}. Los panelistas concluyeron que la práctica más habitual en AP para pacientes mal controlados con AVK tras 6 meses de tratamiento es cambiar de dosis de AVK, a pesar de que la recomendación del Informe de Posicionamiento Terapéutico (IPT) del Ministerio de Sanidad para esta situación es cambiar a un ACOD²⁵. Esto también se ve influido por el hecho de que cada comunidad autónoma tiene normas propias. Las guías clínicas recomiendan cambiar de un AVK a un ACOD en esta situación, ya que los ACOD son al menos tan efectivos como los AVK en prevención de ictus en FANV, tienen menor riesgo de hemorragia grave e intracraneal, no precisan de controles periódicos y tienen menos interacciones^{1,9,24,26-29}. En España, un estudio reciente con 1.290 pacientes con FANV y anticoagulación oral mostró que solo el 22,9% tomaba ACOD frente a un 77,1% que recibía AVK, a pesar de que los ACOD estaban indicados en un porcentaje mayor de pacientes¹⁴. Estas cifras resaltan las discrepancias entre las recomendaciones y la práctica habitual. Igualmente, los panelistas consensuaron que en el manejo de pacientes con AVK en AP es frecuente que no se valore el TRT y que, además, este dato debería ser fácilmente accesible en la historia clínica electrónica de los pacientes. Un TRT \geq 70% es

necesario para que el tratamiento con AVK sea lo más eficaz y seguro posible, pero numerosos estudios indican que este TRT no suele alcanzarse, lo que cuestiona la eficacia del tratamiento con AVK en esos pacientes^{15-17,30}. Se consensuó que ambas escalas CHA₂DS₂ y CHA₂DS₂-VASc son apropiadas para valorar el riesgo tromboembólico, que la escala HAS-BLED está infrutilizada y que la escala SAME-TT₂R₂ no se usa habitualmente en AP. Las guías clínicas recomiendan el uso de escalas de estimación de riesgo tromboembólico y hemorrágico en la valoración inicial del paciente antes de decidir si el tratamiento anticoagulante está indicado y cómo implementarlo¹. Estos datos señalan que el uso de estas escalas debe extenderse más en AP para optimizar el tratamiento anticoagulante en FANV.

Existió un consenso claro sobre que el uso de ACOD aumenta la probabilidad de que el paciente esté bien anticoagulado frente al uso de AVK y disminuye el riesgo de hemorragia grave e intracraneal (bloque II). Además, se consensuó que la ausencia de antídoto específico ante una hemorragia grave en un paciente que recibe ACOD no debe ser una limitación para su uso. Los estudios pivotaes y de fase IV han refrendado que los ACOD tienen una eficacia igual o superior a los AVK^{10-13,29}. Asimismo, los ACOD tienen el beneficio añadido de disminuir la incidencia de hemorragias intracraneales y están asociados a un mejor pronóstico en aquellos pacientes que las presentan^{23,29,31}. Esto es muy relevante clínicamente, ya que la hemorragia intracraneal es la complicación más grave del tratamiento anticoagulante oral, con una mortalidad hospitalaria que alcanza el 42%³¹.

Tabla 3 Resultados del bloque III: uso de los ACOD vs. AVK en pacientes con FANV (14 ítems)

	Mediana (IIC)	Grado de acuerdo %	Resultado
39. Hay un número apreciable de pacientes con FANV en España que se podrían beneficiar del tratamiento con ACOD pero que no lo reciben	8 (7-9)	95	Acuerdo en 1.ª ronda
40. El uso de ACOD aumenta la probabilidad de que el paciente esté bien anticoagulado frente al uso de AVK	8 (7-8)	85	Acuerdo en 1.ª ronda
41. El uso de ACOD puede ser una medida coste-efectiva en determinados grupos de pacientes	8 (7-8)	91	Acuerdo en 1.ª ronda
42. El uso de ACOD podría condicionar una menor adherencia terapéutica al no precisar de los controles periódicos del INR	6 (3-7)	30	No consensuado
43. El acceso a la prescripción de ACOD por el médico de AP no es igual en todas las comunidades autónomas	9 (8-9)	96	Acuerdo en 1.ª ronda
Entre las barreras importantes a la prescripción de ACOD a pacientes con FANV en AP se encuentran:			
44. Las barreras administrativas	8 (7-9)	91	Acuerdo en 1.ª ronda
45. Un conocimiento insuficiente de los médicos de AP de los beneficios y riesgos de los ACOD	8 (6-8)	73	Acuerdo en 1.ª ronda
46. La limitada experiencia de los médicos de AP en el uso de los ACOD	8 (7-8)	84	Acuerdo en 1.ª ronda
47. El precio de los ACOD	8 (7-9)	84	Acuerdo en 1.ª ronda
48. La inercia terapéutica	8 (6-8)	75	Acuerdo en 1.ª ronda
49. La falta de tiempo en la consulta	5 (2-7)	34	No consensuado
50. Las dificultades para calcular el TRT en la consulta	6 (3-7)	36	No consensuado
51. La preferencia del paciente entra ACOD y AVK debe ser tenida en cuenta a la hora de prescribir una de las 2 opciones terapéuticas	7 (6-8)	75	Acuerdo en 1.ª ronda
52. La proporción de pacientes con FANV en España tratados con ACOD está actualmente en torno al 20%. Este porcentaje de pacientes es adecuado	3 (2-4)	75	Desacuerdo en 2.ª ronda

ACOD: anticoagulantes orales de acción directa; AP: atención primaria; AVK: anticoagulantes orales antagonistas de la vitamina K; FANV: fibrilación auricular no valvular; IIC: intervalo intercuartílico; TRT: tiempo en rango terapéutico.

Se ha cuestionado el uso de ACOD porque no se disponía de antídotos específicos para ellos. Sin embargo, ya existe un agente de reversión específico para dabigatrán y, para los otros ACOD: la investigación de posibles antídotos está muy avanzada^{32,33}. Las guías clínicas corroboran que la ausencia de antídotos no debe condicionar la utilización de ACOD debido a su corta vida media¹. Además, la existencia de

antídoto en casos de hemorragia intracraneal asociada a AVK no va ligada a un mejor pronóstico, que sigue siendo mejor con ACOD^{31,34}.

En el bloque III, los panelistas alcanzaron un consenso muy claro acerca de que un número apreciable de pacientes se podrían beneficiar del tratamiento con ACOD y, sin embargo, no lo reciben. Se consensuó que el porcentaje

Tabla 4 Resultados del bloque IV: uso de los diferentes ACOD en pacientes con FANV (8 ítems)

	Mediana (IIC)	Grado de acuerdo %	Resultado
53. Todos los ACOD ofrecen la misma seguridad en pacientes con insuficiencia renal	2 (1-3)	80	Desacuerdo en 1.ª ronda
Las características que más condicionan la prescripción de un ACOD en concreto frente a los otros ACOD en un paciente con FANV en AP son:			
54. La evidencia científica de su seguridad y eficacia	7 (7-8)	80	Acuerdo en 1.ª ronda
55. Su posología	8 (7-9)	87	Acuerdo en 1.ª ronda
56. La experiencia personal de uso	8 (7-9)	93	Acuerdo en 1.ª ronda
57. Los resultados de los estudios en la práctica clínica real	7 (7-8)	84	Acuerdo en 1.ª ronda
58. Si los pacientes presentan insuficiencia renal	8 (7-9)	89	Acuerdo en 1.ª ronda
59. La edad avanzada del paciente.	7 (6-8)	67	Acuerdo en 1.ª ronda
60. La preferencia del paciente entre los diferentes ACOD debe ser tenida en cuenta a la hora de su prescripción	7.5 (7-8)	91	Acuerdo en 2.ª ronda

ACOD: anticoagulantes orales de acción directa; AP: atención primaria; FANV: fibrilación auricular no valvular; IIC: intervalo intercuartílico.

Tabla 5 Decálogo de recomendaciones para el uso de anticoagulantes orales en pacientes con fibrilación auricular no valvular (FANV)

1. El control de la anticoagulación de los pacientes con FANV en España debe ser llevado a cabo por un equipo multidisciplinar que incluya médicos de AP
2. Un 35-40% de los pacientes con FANV reciben AVK pero no tienen la INR bien controlada. La práctica clínica habitual ante un paciente mal controlado durante ≥ 6 meses es cambiar de dosis de AVK, a pesar de que está indicado el cambio a un ACOD
3. Las escalas más apropiadas para evaluar el riesgo tromboembólico en pacientes con FANV son CHA₂DS₂ y CHA₂DS₂-VASc. Las escalas de evaluación de riesgo de sangrado como HAS-BLED están infrutilizadas en AP
4. Durante el manejo de pacientes con FANV anticoagulados con AVK en AP es frecuente que no se valore el TRT. El TRT debe ser un dato disponible de manera automática en la historia clínica electrónica de los pacientes tratados con AVK en AP
5. En pacientes con FANV, el riesgo de hemorragia grave e intracraneal es menor con el uso de ACOD que con AVK. La ausencia de antídoto específico ante una hemorragia grave no debe ser una limitación para el uso de los ACOD
6. El uso de ACOD aumenta la probabilidad de que el paciente esté bien anticoagulado respecto al uso de AVK. En España, hay un número apreciable de pacientes con FANV que podrían beneficiarse del tratamiento con ACOD pero que no lo reciben
7. El acceso a la prescripción de ACOD por el médico de AP no es igual en todas las CC. AA. El uso de ACOD puede ser una medida coste-efectiva en determinados grupos de pacientes
8. Algunas barreras importantes a la prescripción de ACOD en pacientes con FANV en AP son las barreras administrativas, un conocimiento insuficiente del perfil beneficio-riesgo por parte de los médicos de AP, la limitada experiencia de los médicos de AP en el uso de los ACOD, el precio de los ACOD y la inercia terapéutica
9. Las características que más condicionan la prescripción de un tipo concreto de ACOD en un paciente con FANV en AP son la evidencia científica de su seguridad y eficacia, su posología, la experiencia personal de uso, los resultados de los estudios en la práctica clínica real, la edad avanzada del paciente y la presencia de insuficiencia renal. Se considera que no todos los ACOD ofrecen la misma seguridad en pacientes con insuficiencia renal
10. La preferencia del paciente entre ACOD y AVK y entre los diferentes ACOD debe ser tenida en cuenta a la hora de prescribir la medicación anticoagulante

ACOD, anticoagulantes orales de acción directa; AP, atención primaria; AVK, anticoagulantes orales antagonistas de la vitamina K; CC, AA, Comunidades Autónomas; FANV, fibrilación auricular no valvular; INR, razón internacional normalizada; TRT, tiempo en rango terapéutico.

actual de pacientes que reciben ACOD en España, en torno al 20%, es inadecuado. Una vez más, este estudio muestra una disparidad entre la apreciación que los médicos de AP tienen de las ventajas de los ACOD sobre los AVK y el reconocimiento de su infrutilización, y lo que realmente sucede en la práctica. Existen varias razones para explicar esta situación. Los panelistas estuvieron de acuerdo en que los impedimentos más importantes a la prescripción de ACOD son las barreras administrativas, el conocimiento insuficiente de los beneficios y riesgos de los ACOD con una limitada experiencia de uso entre los médicos de AP, el precio y la inercia terapéutica. Aunque las barreras administrativas a la prescripción de ACOD existen y son variables dependiendo de cada comunidad autónoma, el IPT indica que, ante un inadecuado control de la anticoagulación con AVK durante 6 meses, debe valorarse cambiar el tratamiento a un ACOD²⁵. Respecto al precio de los ACOD, varios estudios señalan la buena relación coste-efectividad de estas medicaciones, especialmente en pacientes con un pobre control del INR³⁵⁻³⁷.

En el último bloque, los panelistas estuvieron de acuerdo en que los factores que condicionan la prescripción de uno u otro ACOD son la evidencia científica de seguridad y eficacia, la posología, la experiencia personal de uso, los resultados de estudios en práctica clínica real, la edad avanzada del paciente y si los pacientes presentan insuficiencia renal. Se consensuó que no todos los ACOD ofrecen la misma seguridad en pacientes con insuficiencia renal. La valoración de la función renal es fundamental antes de prescribir ACOD, ya que todos tienen un componente de excreción renal, especialmente dabigatrán^{1,38}. Los panelistas también consideraron

que la preferencia del paciente entre ACOD y AVK y entre los diferentes ACOD debe ser tenida en cuenta a la hora de la prescripción.

Este estudio tiene las limitaciones inherentes a un estudio tipo Delphi: subjetividad ligada a las valoraciones personales de los panelistas y potencial sesgo en la selección del panel de expertos¹⁸. Una limitación adicional de este estudio es el número relativamente pequeño de panelistas participantes; sin embargo, todos ellos tenían experiencia en el uso de anticoagulantes orales en FANV. La fortaleza de este artículo reside en su capacidad de identificar las controversias y limitaciones que existen actualmente en el uso de anticoagulantes orales para el tratamiento de la FANV en España.

Conclusiones

Los resultados del estudio ACTUA ponen de relevancia las controversias del uso de anticoagulantes orales en el tratamiento de FANV en España, incluyendo la percepción de los médicos de un inadecuado control de la anticoagulación con AVK en muchos pacientes, la infrutilización de las escalas de riesgo tromboembólico y hemorrágico en FANV, la infrutilización de ACOD y las discrepancias entre las recomendaciones de las guías clínicas y de las administraciones sanitarias central o autonómicas con las prácticas habituales actuales en España. Este estudio ofrece aspectos clave para mejorar la calidad de la anticoagulación oral en la FANV en AP mediante la implementación de medidas que optimicen

el manejo de los AVK, incluyendo un uso más extendido y rutinario del TRT, así como una mejora del uso de ACOD.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Financiación

El estudio «Actuación en antiCoagulación, Tratamiento y Uso de ACOD en Atención Primaria» (ACTUA) ha sido financiado de manera no condicionada por Bayer Hispania S.L., que ha hecho posible la encuesta electrónica y las reuniones presenciales, así como las teleconferencias. Ningún empleado de Bayer ha participado en las discusiones del panel de expertos ni en la redacción del texto.

Conflicto de intereses

Todos los autores se responsabilizan de la integridad de la obra en su conjunto y han dado su aprobación final a la versión publicada, siguiendo los criterios para la autoría de los manuscritos del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas (ICMJE).

Vivencio Barrios ha recibido honorarios como ponente o como consultor de Boehringer-Ingelheim, Bayer, Pfizer/BMS y Daichii-Sankyo. Carlos Escobar ha recibido honorarios como ponente o como consultor de Boehringer-Ingelheim, Bayer, Pfizer y Daichii-Sankyo. José M. Lobos ha recibido honorarios como ponente o como consultor de Boehringer-Ingelheim, Bayer, Pfizer y Daichii-Sankyo. José Polo ha recibido honorarios como ponente o como consultor de Boehringer-Ingelheim, Bayer, Pfizer y Daichii-Sankyo. Diego Vargas ha recibido honorarios como ponente o como consultor de Boehringer-Ingelheim, Bayer, Pfizer y Daichii-Sankyo.

Agradecimientos

Los autores agradecen su colaboración a todos los profesionales sanitarios de Atención Primaria que han colaborado respondiendo a las preguntas de este panel de expertos: Luis Fransi Galiana, Cristina Ortega Condes, Leovigildo Ginel Mendoza, Luis Miguel de la Morena González, Antonio Ortega Cabezas, José María Tirado Moliner, Fernando Albiñana Fernández, Francisco Javier Luque Olmedo, Vicente Gasull Molinera, Juan Carlos López Peral, María Begoña Goiria Bikandi, José Ramón Aragón Baliñas, Manuel Pedro Ayeche Redín, Armando Nevado Loro, José Francisco Javier Blanquer Gregori, María Victoria Fustero Fernández, Carmen Villar Vallano, Julio Cepello Navas, Mercè Roura Oliván, José Luis Palancar de la Torre, Teresa Gijón Conde, Remedios

Vigara Madueño, Juan Carlos Hidalgo Santiago, José Ignacio Vicente Díez, Tomás Manuel Fernández Rodríguez, Cristóbal Navarrete Espinosa, Antonio Luis Horgue Baena, Juana María Molina Ramos, José Carlos Bastida Calvo, Francisco París Pallejà, Mariano de la Figuera, José Luis Pardo Franco, Elisenda Sant Arderiu, María Begoña Porrit Lueiro, Francisco Javier Bartolomé Resano, Juan Carlos Rodríguez Rodríguez, M.^a José Gomara Martínez, Beatriz García Serrano-Jiménez, África García Roy, José Luis Carballo Albalate, Gabriel Coll de Tuero, Ignacio Jesús Sánchez Miró, José Félix Zuazagoitia Nubla e Ignacio Morón Merchante.

Los autores agradecen el soporte editorial en la redacción de este artículo a Nature Publishing Group, a Springer Healthcare y al Dr. Pablo Rivas y a la Dra. Paula Martín Vaquero.

Bibliografía

1. Camm AJ, Lip GY, de Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, et al. 2012 focused update on the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: An update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2012;33:2719–47.
2. Rahman F, Kawn GF, Benjamin EJ. Global epidemiology of atrial fibrillation. *Nat Rev Cardiol*. 2014;11:639–54.
3. Barrios V, Calderón A, Escobar C, de la Figuera M, en representación del Grupo de Atención Primaria de la sección de Cardiología Clínica de la Sociedad Española de Cardiología. Patients with atrial fibrillation in a primary care setting: Val-FAAP study. *Rev Esp Cardiol*. 2012;65:47–53.
4. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: The Framingham Study. *Stroke*. 1991;22:983–8.
5. January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, Cigarroa JE, Cleveland JC Jr, et al. 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 Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:2246–80.
6. 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.
7. Ansell J, Hirsh J, Hylek E, Jacobson A, Crowther M, Palareti G, et al. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008;133 Suppl 6, 160S–98S.
8. Morgan CL, McEwan P, Tukiendorf A, Robinson PA, Clemens A, Plumb JM. Warfarin treatment in patients with atrial fibrillation: Observing outcomes associated with varying levels of INR control. *Thromb Res*. 2009;124:34–41.
9. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Diener HC, Hacke W, et al. Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace*. 2015;17:1467–507.
10. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al., RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361:1139–51.
11. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al., ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:883–91.

12. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al., ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with auricular fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365:981–92.
13. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, et al., ENGAGE AF-TIMI 48 Investigators. Edoxaban versus warfarin in patients with auricular fibrillation. *N Engl J Med.* 2013;369:2093–104.
14. Moreno-Arribas J, Bertomeu-González V, Anguita-Sánchez M, Cequier Á, Muñoz J, Castillo J, et al. Choice of new oral anticoagulants agents versus vitamin K antagonists in auricular fibrillation: FANTASIA Study. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2015, pii: 1074248415596426. [Epub ahead of print].
15. Cinza-Sanjurjo S, Rey-Aldana D, Gestal-Pereira E, Calvo-Gómez C, en representación del grupo de investigadores del estudio ANFAGAL. Evaluación del grado de anticoagulación de pacientes con fibrilación auricular en el ámbito de atención primaria de Galicia. Estudio ANFAGAL. *Rev Esp Cardiol.* 2015;68:753–60.
16. Anguita Sánchez M, Bertomeu Martínez V, Cequier Fillat Á, en representación de los investigadores del estudio CALIFA. Calidad de la anticoagulación con antagonistas de la vitamina K en España: Prevalencia de mal control y factores asociados. *Rev Esp Cardiol.* 2015;68:761–8.
17. Barrios V, Escobar C, Prieto L, Osorio G, Polo J, Lobos JM, et al. Control de la anticoagulación en pacientes con fibrilación auricular no valvular asistidos en atención primaria en España. Estudio PAULA. *Rev Esp Cardiol.* 2015;68:769–76.
18. Jones J, Hunter D. Consensus methods for medical and health services research. *BMJ.* 1995;311:376–80.
19. The RAND/UCLA Appropriateness method user's manual. [consultado 1 Nov 2015]. Disponible en: http://www.rand.org/pubs/monograph_reports/MR1269.html
20. Peidro-Garcés L, Otero-Fernandez R, Lozano-Lizarraga L. Adherencia y satisfacción en la profilaxis antitrombótica ambulatoria oral frente a la parenteral: Estudio SALTO. *Rev Esp Cir Traumatol.* 2013;57:53–60.
21. Plaza V, Calle M, Molina J, Quirce S, Sanchis J, Viejo JL, et al. Validación externa de las recomendaciones del Consenso multidisciplinar sobre terapia inhalada. *Arch Bronconeumol.* 2012;48:189–96.
22. Plaza AM, Ibáñez MD, Sánchez-Solís M, Bosque-García M, Cabero MJ, Corzo JL, et al. Consenso para el abordaje del asma grave pediátrica en la práctica clínica habitual. *An Pediatr (Barc).* 2016;84:122, e1–11.
23. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with auricular fibrillation: A meta-analysis of randomised trials. *Lancet.* 2014;383:955–62.
24. López-Sendón J, Merino JL. Mal control de la anticoagulación en la fibrilación auricular. ¿Hasta cuándo? *Rev Esp Cardiol.* 2015;68:740–2.
25. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de posicionamiento terapéutico UT/V4/23122013: 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. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo, 23 de diciembre de 2013 [consultado 1 Feb 2016]. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/criterios-anticoagulantes-orales.pdf>
26. Morais J, de Caterina R. Stroke prevention in auricular fibrillation: A clinical perspective on trials of the novel oral anticoagulants. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2016, doi:10.1007/s10557-015-6632-3. [Epub ahead of print].
27. Martínez C, Katholing A, Wallenhorst C, Freedman SB. Therapy persistence in newly diagnosed non-valvular auricular fibrillation treated with warfarin or NOAC. A cohort study. *Thromb Haemost.* 2015;115:31–9.
28. Guimarães PO, Kaatz S, Lopes RD. Practical and clinical considerations in assessing patients with auricular fibrillation for switching to non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in primary care. *Int J Gen Med.* 2015;8:283–91.
29. Camm AJ, Amarencu P, Haas S, Hess S, Kirchhof P, Kuhls S, et al., on behalf of the XANTUS Investigators. XANTUS: A real-world, prospective, observational study of patients treated with rivaroxaban for stroke prevention in auricular fibrillation. *Eur Heart J.* 2015, doi:10.1093/eurheartj/ehv466 [Epub ahead of print].
30. Mearns ES, White CM, Kohn CG, Hawthorne J, Song JS, Meng J, et al. Quality of vitamin K antagonist control and outcomes in auricular fibrillation patients: A meta-analysis and meta-regression. *Thromb J.* 2014;12:14.
31. Wilson D, Charidimou A, Shakeshaft C, Ambler G, White M, Cohen H, et al. Volume and functional outcome of intracerebral hemorrhage according to oral anticoagulant type. *Neurology.* 2016;86:360–6.
32. Pollack CV Jr, Reilly PA, Eikelboom J, Glund S, Verhamme P, Bernstein RA, et al. Idarucimab for dabigatran reversal. *N Engl J Med.* 2015;373:511–20.
33. Enriquez A, Lip GY, Baranchuk A. Anticoagulation reversal in the era of the non-vitamin K oral anticoagulants. *Europace.* 2015, pii:euv030 [Epub ahead of print].
34. Dowlathshahi D, Butcher KS, Asdaghi N, Nahirniak S, Bernbaurn ML, Giulivi A, et al., Canadian PCC Registry (Can Pro) Investigators. Poor prognosis in warfarin-associated intracranial hemorrhage despite anticoagulation reversal. *Stroke.* 2012;43:1812–7.
35. González-Juanatey JR, Álvarez-Sabin J, Lobos JM, Martínez-Rubio A, Reverter JC, Oyagüez I, et al. Análisis coste-efectividad de dabigatrán para la prevención de ictus y embolia sistémica en fibrilación auricular no valvular en España. *Rev Esp Cardiol.* 2012;65:901–10.
36. Freeman JV, Zhu RP, Owens DK, Garber AM, Hutton DW, Go AS, et al. Cost-effectiveness of dabigatran compared with warfarin for stroke prevention in auricular fibrillation. *Ann Intern Med.* 2011;154:1–11.
37. Burnett A, Tiongson J, Downey R, Mahan CE. The hidden costs of anticoagulation in hospitalized patients with non-valvular auricular fibrillation. *Expert Opin Pharmacother.* 2013;14:1119–33.
38. Schaefer JK, McBane RD, Wysokinski WE. How to choose appropriate direct oral anticoagulant for patient with nonvalvular auricular fibrillation. *Ann Hematol.* 2016;95:437–49.