

**Pregunta 2: En los pacientes con FA, ¿qué terapia antitrombótica se debería brindar para la prevención de eventos tromboembólicos?**

**Conceptos previos:**

Para evitar los eventos tromboembólicos en pacientes con FA se suelen utilizar diversas terapias: los anticoagulantes (inhibidores de vitamina K y anticoagulantes orales directos [ACOD]) y los antiagregantes plaquetarios (19). Los inhibidores de la vitamina K, como la Warfarina, actúan sobre la cascada de coagulación de manera indirecta. Mientras que los ACOD actúan inhibiendo la trombina de forma directa o el factor Xa. Por otro lado, los inhibidores plaquetarios, como la aspirina, actúan inhibiendo la agregación plaquetaria (19).

**Justificación de la pregunta:**

Existen diversos estudios comparando el uso de las diversas terapias antitrombóticas. La eficacia para prevenir eventos tromboembólicos de los inhibidores de la vitamina K sobre el placebo o los inhibidores plaquetarios (19).

Es necesario determinar los puntos de corte del índice CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc para plantear el uso de terapia antitrombótica. Además, es necesario esclarecer la eficacia de los ACOD sobre los inhibidores de vitamina K.

**Preguntas PICO abordadas en esta pregunta clínica:**

La presente pregunta clínica abordó la siguiente pregunta PICO:

Pregunta PICO N°	Paciente / Problema	Intervención / Comparación	Desenlaces
1	Pacientes con FA	Anticoagulantes (inhibidores de vitamina K) / antiagregantes plaquetarios	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Eventos tromboembólicos</li> <li>•Sangrado</li> <li>•Mortalidad</li> </ul>

**Búsqueda de RS:**

Para esta pregunta, se realizó una búsqueda de GPC que tengan RS (**Anexo N° 1**) y de RS publicadas como artículos científicos (**Anexo N° 2**), como se detalla en la sección de métodos.

Se hallaron 5 RS:

- La RS de Tereshchenko (2016) (20) realizó un network meta-análisis para comparar la eficacia y seguridad de anticoagulantes (ACOD e inhibidores de vitamina K) y antiagregantes plaquetarios en pacientes con FA no valvular.
- La RS de Vazquez (2016) (21) tuvo como objetivo evaluar el riesgo de sangrado de la terapia con Vitamina K versus antiagregantes plaquetarios en pacientes con FA.
- La RS de Vazquez (2015) (22) evaluó la eficacia de terapia con Vitamina K versus antiagregantes plaquetarios en pacientes con FA no valvular.

- Las RS de Zhang (2014) (23) y de Bai (2017) (24) que evaluaron eventos tromboembólicos y sangrado de inhibidores de vitamina K versus aspirina y de inhibidores de vitamina K versus ACOD, respectivamente.

RS	Puntaje en AMSTAR 2	Fecha de la búsqueda (mes y año)	Número de estudios que responden la pregunta de interés
Tereshchenko (2016)	13	Agosto 2015	21 ECA
Vazquez (2016)	10	Octubre 2015	15 ECA
Vasquez (2015)	10	Octubre 2015	3 ECA
Zhang (2014)	11	Marzo 2014	9 ECA
Bai (2017)	9	Diciembre 2016	10 ECA y 16 estudios observacionales

**Resumen de la evidencia:**

- Eventos tromboembólicos:
  - Se decidió utilizar la RS de Tereshchenko (2016) (20) por ser la de mayor calidad y la más reciente. Se decidió no realizar una actualización de la RS debido a que, a pesar de que la búsqueda no es reciente (agosto 2015), consideramos que el número de estudios comparando inhibidores de vitamina K versus antiagregantes plaquetarios no se incrementará.
  - Resumen de la evidencia:
    - Se halló que aquellos que recibieron antiagregantes plaquetarios tenían mayor riesgo de desarrollar un evento tromboembólico en comparación a aquellos que recibieron inhibidores de vitamina K (OR: 1.76, IC 95%: 1.27 a 2.45).
- Sangrado:
  - Se decidió utilizar la RS de Tereshchenko (2016) (20) por ser la de mayor calidad y la más reciente. Se decidió no realizar una actualización de la RS debido a que, a pesar de que la búsqueda no es reciente (agosto 2015), consideramos que el número de estudios comparando inhibidores de vitamina K versus antiagregantes plaquetarios no se incrementará.
  - Resumen de la evidencia:
    - No se halló diferencias en el riesgo de desarrollar una hemorragia al comparar antiagregantes plaquetarios versus inhibidores de vitamina K (OR: 0.77, IC 95%: 0.53 a 1.12).

- Mortalidad por todas las causas:
  - Se decidió utilizar la RS de Tereshchenko (2016) (20) por ser la de mayor calidad y la más reciente. Se decidió no realizar una actualización de la RS debido a que, a pesar de que la búsqueda no es reciente (agosto 2015), consideramos que el número de estudios comparando inhibidores de vitamina K versus antiagregantes plaquetarios no se incrementará.
  - Resumen de la evidencia:
    - Se halló que aquellos que recibieron antiagregantes plaquetarios tenían similar mortalidad por todas las causas en comparación a aquellos que recibieron inhibidores de vitamina K (OR: 1.08, IC 95%: 0.85 a 1.38).

**Balance beneficios/riesgos y Certeza de la evidencia:**

- En comparación con placebo o **antiagregantes plaquetarios, el uso de inhibidores de vitamina K** presentó:
  - Menor tasa de eventos tromboembólicos (Certeza de la evidencia: **baja**, ver **Anexo N° 4**)
  - Similar tasa de sangrado, excepto con Edoxaban (Certeza de la evidencia: **muy baja**, ver **Anexo N° 4**)
  - Similar mortalidad por todas las causas (Certeza de la evidencia: **muy baja**, ver **Anexo N° 4**)

**Valoración de los desenlaces por los pacientes:** El GEG-Local consideró que los desenlaces priorizados para esta pregunta serían relevantes para los pacientes.

**Preferencias de los pacientes/familiares:** El GEG-Local consideró que:

- **Inhibidores de la vitamina K:** Un importante grupo de pacientes/familiares podría estar en desacuerdo con recibir inhibidores de vitamina K debido a que se requiere un control estricto y periódico para el uso de este fármaco.
- **ACOD:** Los pacientes/familiares podrían estar de acuerdo con recibir el tratamiento con ACOD, debido al mejor perfil de seguridad. Sin embargo, el uso de estos fármacos también requiere un control estricto y periódico.
- **Antiagregantes plaquetarios:** Los pacientes/familiares estarían de acuerdo con recibir antiagregantes plaquetarios, debido a que es ampliamente conocido y aceptado.
- **Conclusión:** Los pacientes/familiares preferirían el tratamiento con antiagregantes plaquetarios, sin embargo, este no posee eficacia para prevenir eventos tromboembólicos. Por otro lado, los controles periódicos para el uso de anticoagulantes pueden generar incomodidad en los pacientes, pero estos comprenderían que es necesario.

**Aceptabilidad de los profesionales de la salud:** El GEG-Local consideró que:

- **Inhibidores de la vitamina K:** Los médicos suelen utilizar este fármaco como manejo habitual para pacientes con FA.
- **ACOD:** Los médicos especialistas podrían optar por el uso de estos medicamentos cuando no se pueda usar inhibidores de la vitamina K.
- **Antiagregantes plaquetarios:** Los médicos especialistas estarán de acuerdo en no utilizar estos fármacos para la prevención de eventos tromboembólicos en pacientes con FA.
- **Conclusión:** Los médicos especialistas aceptarían con mayor facilidad el uso de inhibidores de la vitamina K o el uso de ACOD.

**Factibilidad:** El GEG-Local consideró que:

- **Inhibidores de la vitamina K:** la Warfarina se encuentra disponible en EsSalud y los médicos especialistas tienen experiencia en el manejo de este fármaco.
- **ACOD:** Solo se encuentra disponible el Dabigatran 110mg para pacientes en los que no se consigue un control adecuado con Warfarina.
- **Antiagregantes plaquetarios:** estos fármacos se encuentran disponibles en EsSalud.
- **Conclusión:** El uso de inhibidores de la vitamina K es más factible como terapia inicial en pacientes con FA no valvular. A pesar de que el uso de antiagregantes plaquetarios es factible, no se podría recomendar su uso debido a que no posee eficacia para prevenir eventos tromboembólicos.

**Uso de recursos:** El GEG-Local consideró que:

- El uso del ACOD consume más recursos que el tratamiento con inhibidores de la vitamina K o antiagregantes plaquetarios.
- **Conclusión:** El tratamiento con ACOD es más costoso que las otras alternativas terapéuticas.

**Dirección y fuerza de la recomendación:**

- **Recomendación 1:**
  - **Dirección de la recomendación 1:** Considerando que el tratamiento con inhibidores de la vitamina K es mejor a los antiagregantes plaquetarios para prevenir eventos tromboembólicos y similar a los ACOD, se decidió formular una recomendación **a favor del uso de los anticoagulantes orales disponible en la institución que mejor se adapte a las características clínicas del paciente.**
  - **Fuerza de la recomendación:** Debido a que la certeza de la evidencia fue muy baja, se decidió asignarle una **fuerza débil** a esta recomendación.

- **Recomendación 2:**
  - **Dirección de la recomendación 2:** Considerando que el tratamiento con inhibidores de la vitamina K es mejor a los antiagregantes plaquetarios para prevenir eventos tromboembólicos, se decidió formular una recomendación **en contra del uso de antiagregantes plaquetarios como monoterapia para la prevención de eventos tromboembólicos.**
  - **Fuerza de la recomendación:** A pesar de que la Certeza de la evidencia fue muy baja, debido a que el uso de inhibidores de la vitamina K es factible y sería aceptado por los médicos especialistas, se consideró que el uso de monoterapia con antiagregantes plaquetarios no estaba justificado, por lo que se decidió asignarle una **fuerza fuerte** a esta recomendación.

**Planteamiento de puntos de buena práctica clínica:**

1. El GEG-Local consideró importante definir los puntos de corte de CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VAsc a tomar en cuenta para decidir el inicio de anticoagulación. Para ello, se consideró la RS de Van Doorn (2017) (25), que evaluó el riesgo de desarrollar DCV para cada punto de corte del índice CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VAsc. Esta RS realizó un MA de 19 estudios de cohortes. Encontró que el riesgo de DCV por 100 personas-año en pacientes con FA reclutados de la población general fue: IRR: 0.21 (IC 95%: 0.07 a 0.45) para un puntaje de 0, IRR: 0.67 (IC 95%: 0.41 a 0.98) para un puntaje de 1, IRR: 1.50 (IC 95%: 0.93 a 2.21) para un puntaje de 2 y IRR: 2.37 (IC 95%: 1.75 a 3.08) para un puntaje de 3. El riesgo de DCV por 100 personas-año en pacientes con FA reclutados en establecimientos de salud fue: IRR: 0.59 (IC 95%: 0.17 a 1.25) para un puntaje de 0, IRR: 1.37 (IC 95%: 0.52 a 2.61) para un puntaje de 1, IRR: 2.63 (IC 95%: 1.27 a 4.48) para un puntaje de 2 y IRR: 3.73 (IC 95%: 2.02 a 5.96) para un puntaje de 3. Considerando que aquellos pacientes con índice CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VAsc mayor o igual a 2 presentan riesgo sustancialmente mayor de presentar DCV y que aquellos con valores de 0 no presentan un riesgo significativo de DCV, se decidió especificar que estos puntos de corte serían utilizados para indicar la terapia antitrombótica. En tanto que el riesgo para personas con un puntaje de 1 en el índice no está del todo claro, por lo cual se podría o no considerar iniciar anticoagulación.
2. El segundo BPC se explica en el texto anterior
3. El tercer BPC se explica en el texto anterior
4. El manejo en pacientes con FA valvular (portadores de prótesis valvular mecánica o padecen de estenosis mitral moderada o severa) debería incluir la anticoagulación con warfarina, debido al gran riesgo de estos pacientes de presentar eventos tromboembólicos (2). Se decidió emitir un punto de BPC al respecto.
5. El GEG-Local consideró importante brindar pautas para el control y seguimiento de los pacientes en tratamiento con inhibidores de vitamina K (Warfarina). Para ello, se decidió sugerir el uso del tiempo en rango terapéutico (TTR) calculado mediante un método validado como el método Rosendaal (26) o el uso del

porcentaje de mediciones de INR dentro del rango terapéutico. Si bien existen diferencias entre el TTR calculado mediante el método de Rosendaal y el porcentaje de mediciones de INR dentro del rango terapéutico (27), el primer método es complejo y su implementación dentro de la consulta podría ser difícil. Para realizar el cálculo de TTR se excluyen las medidas tomadas durante las 6 primeras semanas de tratamiento y se calcula el TTR en un periodo de mantenimiento de al menos 6 meses. El TTR deberá ser calculado en cada visita, siendo en períodos cercanos hasta llegar un nivel de INR óptimo y estable y luego con un intervalo de 1 mes. Para facilitar el control se deberá crear una tarjeta de control de INR para cada paciente.

6. Se decidió reevaluar la anticoagulación con warfarina de un paciente con pobre control de anticoagulación mostrado por cualquiera de los siguientes: 1) 2 INR mayores de 5 o 1 INR mayor de 8 en los 6 meses pasados, 2) 2 INR menores a 1.5 dentro de los 6 meses pasados, o 3) TTR menos de 65% como lo sugerido por la GPC de NICE 2014 (28). Y se tendrá en cuenta que los posibles factores que pueden contribuir con el pobre control de la anticoagulación son: función cognitiva, adherencia a la terapia prescrita, comorbilidades, interacciones medicamentosas, y estilos de vida (dieta y consumo de alcohol).
7. El GEG-Local consideró importante considerar que, si el pobre control de anticoagulación con Warfarina no se puede mejorar, evalúe los riesgos y beneficios de las estrategias alternativas (Incluyendo los anticoagulantes orales directos [ACOD] o la oclusión de la orejuela de la aurícula izquierda [OOAI]) de prevención de eventos tromboembólicos y discútalas con el paciente. Existe un ACOD disponible en EsSalud que puede ser utilizado en este escenario (Dabigatrán 110mg) (29).
8. Para los pacientes que no están tomando anticoagulación, se deberá revisar: el riesgo de eventos tromboembólicos cuando alcancen los 65 años de edad o si desarrollan cualquiera de las siguientes condiciones: Diabetes mellitus, Hipertensión arterial, insuficiencia cardiaca, enfermedad arterial periférica, enfermedad coronaria, DCV, TIA o tromboembolismo sistémico. Para los pacientes que no toman anticoagulación debido al riesgo de sangrado u otros factores, revise los riesgos de DCV y sangrado en cada visita de control, y asegúrese de que todas las revisiones y decisiones estén documentadas
9. El GEG-Local consideró importante mencionar que, para los pacientes que no toman anticoagulación debido al riesgo de sangrado u otros factores, se debe revisar los riesgos de eventos tromboembólicos y sangrado en cada visita de control, y asegurarse que todas las evaluaciones y decisiones estén documentadas.
10. El GEG-Local consideró que, para los pacientes que toman anticoagulación, se debe revisar al menos anualmente la necesidad y la calidad de anticoagulación, o más frecuentemente si ocurren eventos clínicamente relevantes que afecten la anticoagulación o el riesgo de sangrado.

**Recomendaciones y puntos de buena práctica clínica:**

**Puntos de buena práctica clínica:**

1. En pacientes con FA no valvular y CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc de 0 para varones y 1 para mujeres, no ofrecer terapia para prevención de eventos tromboembólicos.
2. En pacientes varones con FA no valvular y CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc de 1, considerar iniciar anticoagulación, tomando en cuenta el riesgo de sangrado.
3. En pacientes con FA no valvular y CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc de 2 o más, iniciar anticoagulación tomando en cuenta el riesgo de sangrado.
4. En pacientes con FA valvular (portadores de prótesis valvular mecánica o padecen de estenosis mitral moderada o severa), iniciar anticoagulación con warfarina sin considerar el puntaje del índice de riesgo CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc.

**Recomendaciones:**

1. En pacientes con FA no valvular en quienes se decida iniciar anticoagulación, sugerimos emplear el anticoagulante oral disponible en la institución que mejor se adapte a las características clínicas del paciente.

***Recomendación débil a favor***

***Certeza de la evidencia: muy baja***

2. En pacientes con FA no valvular, recomendamos no ofrecer monoterapia con antiagregantes plaquetarios sólo como medida de prevención de eventos tromboembólicos.

***Recomendación fuerte en contra***

***Certeza de la evidencia: muy baja***

**Puntos de buena práctica clínica:**

5. En pacientes usuarios de warfarina, calcule el tiempo en rango terapéutico (TTR) en cada visita. Cuando calcule el TTR:
  - a. Use un método validado de medida como el método Rosendaal para la dosificación ayudada por computadora o las proporciones de pruebas en rango para las dosis manuales (INR).
  - b. Excluya las medidas tomadas durante las 6 primeras semanas de tratamiento.
  - c. Calcule el TTR en un periodo de mantenimiento de al menos 6 meses.
  - d. Debe realizarse el control del INR en períodos cercanos hasta alcanzar un nivel óptimo y estable, y luego debe ser mensualmente.
  - e. Cuando se inicia la anticoagulación debe crearse una tarjeta de control de INR única para el seguimiento.
6. Reevalue la anticoagulación con warfarina de un paciente con pobre control de anticoagulación representado por cualquiera de los siguientes:
  - a. 2 valores de INR mayores de 5, o 1 INR mayor de 8 en los últimos 6 meses
  - b. 2 valores de INR menores a 1.5 dentro de los últimos 6 meses
  - c. TTR menor a 65%
7. Si el pobre control de anticoagulación con warfarina no se puede mejorar, evalúe los riesgos y beneficios de las estrategias alternativas disponibles en la institución (Incluyendo los anticoagulantes orales directos [ACOD] o la oclusión de la orejuela de

la aurícula izquierda [OOAI]) para la prevención de eventos tromboembólicos y discútalas con el paciente.

8. Para los pacientes que no están tomando anticoagulación, reevalúe el riesgo de eventos tromboembólicos cuando alcancen los 65 años de edad o si desarrollan cualquiera de los siguientes eventos a cualquier edad:
  - a. Diabetes mellitus
  - b. Hipertensión arterial
  - c. Insuficiencia cardíaca
  - d. Enfermedad arterial periférica
  - e. Enfermedad coronaria
  - f. DCV, TIA o tromboembolismo sistémico
9. Para los pacientes que no toman anticoagulación debido al riesgo de sangrado u otros factores, revise los riesgos de eventos tromboembólicos y sangrado en cada visita de control, y asegúrese que todas las evaluaciones y decisiones estén documentadas.
10. Para los pacientes que toman anticoagulación, revise al menos anualmente la necesidad y la calidad de anticoagulación, o más frecuentemente si ocurren eventos clínicamente relevantes que afecten la anticoagulación o el riesgo de sangrado.