

INFORME SOBRE EL USO DE NUEVOS ANTICOAGULANTES FRENTE A WARFARINA PARA CARDIOVERSIÓN ELECTIVA EN PACIENTES CON FIBRILACIÓN AURICULAR

Galo A. Sánchez Robles, Actualizado a 31-ago-2016

A FECHA DE HOY, EL USO DE DABIGATRÁN, RIVAROXABÁN, APIXABÁN Y EDOXABÁN EN PACIENTES CON FIBRILACIÓN AURICULAR SUSCEPTIBLES DE CARDIOVERSIÓN NO ESTÁ INCLUIDO EN SUS RESPECTIVAS FICHAS TÉCNICAS AUTORIZADAS POR LA AEMyPS

Las fichas técnicas autorizadas por la AEMyPS de dabigatrán (Pradaxa®), rivaroxabán (Xarelto®), apixabán (Eliquis®) y edoxabán (Lixiana®), contienen en el apartado “4.1. Indicaciones terapéuticas”: la *Prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular, con uno o más factores de riesgo, tales como ictus o ataque isquémico transitorio previos, edad ≥ 75 años, diabetes mellitus, hipertensión o insuficiencia cardiaca congestiva ≥ Clase 2 escala NYHA*, y como tales están actualizadas respectivamente a fechas 17-ene-2013, 22-may-2013 y 18-may-2011 (1).

Esta redacción sólo puede interpretarse y aplicarse dentro del marco de condiciones y tiempos de seguimiento de los ensayos clínicos en los que respectivamente se justificaron sus autorizaciones de comercialización: RELY 2 años (2), ROCKET-AF 1,62 años (3), ARISTOTLE 1,8 años (4) y ENGAGE TIMI 58 1,9 años (5). El desenlace o riesgos evitados (beneficios) y riesgos añadidos son funciones de probabilidad en el tiempo que duraron sus seguimientos, con unos intervalos de confianza vinculados al número de pacientes estudiados, con unas determinadas características socio-demográficas en el inicio, de riesgos basales antes de la intervención, y con un diseño y desarrollo metodológico específico de la intervención y de las mediciones. De estas premisas se obtiene la conclusión o conocimiento de lo que no funciona y de lo que funciona, con su grado de verosimilitud y relevancia clínica, y esto constituye el marco teórico de referencia, ficha técnica o etiqueta (label), y como corolario todo lo demás está fuera del marco, de la ficha técnica o de la etiqueta (off label). En un lenguaje menos técnico, la normativa española dice que en la ficha técnica *constarán las indicaciones terapéuticas para las que el medicamento ha sido autorizado, de acuerdo con los estudios que avalan su autorización* (6).

Si sobreviene algún conocimiento de relevancia clínica fuera de la ficha técnica, la normativa española dispone de una vía para activarlo. El artículo 2.2 del Real Decreto 1015/2009 (7) define el “Uso de medicamentos en condiciones diferentes de las autorizadas”, como “*el uso de medicamentos en condiciones distintas de las incluidas en la ficha técnica autorizada*”. Y el artículo 13 (Requisitos para el acceso a medicamentos en condiciones diferentes a las autorizadas en España), dice en su apartado 1:

La utilización de medicamentos autorizados en condiciones diferentes a las establecidas en su ficha técnica, tendrá carácter excepcional y se limitará a las situaciones en las que se carezca de alternativas terapéuticas autorizadas para un determinado paciente, respetando en su caso las restricciones que se hayan establecido ligadas a la prescripción y/o dispensación del medicamento y el protocolo terapéutico asistencial del centro sanitario. El médico responsable del tratamiento deberá justificar convenientemente en la historia clínica la necesidad del uso del medicamento e informar al paciente de los posibles beneficios y los riesgos potenciales, obteniendo su consentimiento conforme a la Ley 41/2002, de 14 de noviembre.

Los artículos 4, 8 y 10 son los que tratan sobre el consentimiento informado en la mencionada Ley 41/2002, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica.

Artículo 4. Derecho a la información asistencial

1. Los pacientes tienen derecho a conocer, con motivo de cualquier actuación en el ámbito de su salud, toda la información disponible sobre la misma, salvando los supuestos exceptuados por la Ley.

Artículo 8. Consentimiento informado.

1. Toda actuación en el ámbito de la salud de un paciente necesita el consentimiento libre y voluntario del afectado, una vez que, recibida la información prevista en el artículo 4, haya valorado las opciones propias del caso.

Artículo 10. Condiciones de la información y consentimiento por escrito.

1. El facultativo proporcionará al paciente, antes de recabar su consentimiento escrito, la información básica siguiente:

- a) Las consecuencias relevantes o de importancia que la intervención origina con seguridad.
- b) Los riesgos relacionados con las circunstancias personales o profesionales del paciente.
- c) Los riesgos probables en condiciones normales, conforme a la experiencia y al estado de la ciencia o directamente relacionados con el tipo de intervención.
- d) Las contraindicaciones.

Consentimiento informado

El médico y filósofo Edmund Pellegrino explica el origen y el significado práctico del grupo nominal “consentimiento informado”, en un resumen que de él hace Frances Torralba, en un libro titulado Filosofía de la Medicina: En torno a la obra de Edmund Pellegrino (8). Los párrafos que lo expresan son éstos:

El origen de la palabra consentimiento proviene del verbo latino sentire, que puede albergar dos matices: uno de tipo emocional y físico, y otro del tipo intelectual. Con-sentir es en este doble marco referencial conocer algo en el mismo plano que el médico. Cuando alguien afirma que da su consentimiento significa que conoce lo que acepta y que siente que debe aceptarlo, que lo siente en su interioridad (en su emotividad).

El término con-sentimiento se refiere directamente a la interacción entre seres humanos. En el acto de con-sentir está el sentir con el otro, es decir, el hecho de aceptarle no solo en el plano intelectual, sino en el plano emocional.

Consentimiento ético y consentimiento legal

El consentimiento trasciende el marco estrictamente legal. Pellegrino reacciona críticamente frente a una visión meramente legalista o judicialista del ejercicio del consentimiento. Cuando el paciente consiente, lo hace de un modo intelectual y simultáneamente de un modo emotivo, lo cual no siempre es armónico en la vida humana, pues puede dar su consentimiento emotivo pero no tener clara la cuestión desde el punto de vista intelectual; y por otro lado, uno puede dar su consentimiento intelectual, porque la cuestión le resulta evidente, y en cambio no aceptarlo de corazón.

La complejidad del consentimiento ético se reduce extraordinariamente cuando se comprende estrictamente en términos de legalidad. Entonces el ejercicio de consentir se limita prácticamente a la firma de un determinado texto donde “uno se da por informado” y acepta el procedimiento o la terapia propuesta. Pero el hecho de que consienta legalmente no significa que acepte intelectual y emotivamente la cuestión que se le propone.

En la comunicación humana la polisemia del verbo “conocer” es el origen de muchos equívocos cuando son distintos los canales de comunicación de los sujetos A y B. La *teoría del conocimiento* (en filosofía y ciencia, que es una de sus ramas) nos dice que el conocimiento va desde lo superficial a lo profundo, en un gradiente que puede explicarse en varios niveles de complejidad ascendente, que predicen además los resultados de las prácticas, como la práctica

clínica, política, gerencial, ciudadana. La teoría del conocimiento nos advierte que en ciencia nos equivocamos cuando no estamos atentos para no incurrir errores de ontología y epistemología.

Los dominios cognitivos de Bloom para la pedagogía muestran seis niveles independientes que “explican” los distintos grados de conexiones neuronales que se asocian con la capacidad de resolver problemas de complejidad ascendente en la práctica (9). Por ejemplo, un estudiante puede responder a las preguntas de un examen de farmacología en la Facultad de Medicina, garantizando que en el momento de contestar tiene conocimiento al nivel básico de “entendimiento”, pero no haber alcanzado el nivel de “comprensión” y aún menos de “aplicación”, es decir de “aplicar” en situaciones de práctica en entornos distintos y distantes a los del aula en la que se aprendió.

Dominios de aprendizaje	Definición de acuerdo a la taxonomía de Bloom
DOMINIO COGNITIVO	Dominio de aprendizaje que implica el pensamiento en todas sus facetas. El dominio cognitivo se divide en 6 niveles jerárquicos.
Entendimiento (*)	Dominio cognitivo de más bajo nivel. Implica recordar el material previamente aprendido (desde los hechos específicos a las teorías completas).
Comprensión	Capacidad para captar el significado del material. Puede demostrarse interpretando el material (explicando o resumiendo) y prediciendo las consecuencias o efectos.
Aplicación	Capacidad para usar el material en nuevas y concretas situaciones.
Análisis	Capacidad para analizar el material y dividirlo en sus partes constituyentes. Para el alumno este nivel requiere un conocimiento del contenido y la forma estructural del material.
Síntesis	Capacidad para analizar varios sistemas simultáneamente y discutir cómo cada uno de los sistemas interactúa con los otros. Implica comportamientos creativos, con mayor énfasis en la formulación de nuevos patrones o estructuras.
Evaluación: elaboración de juicios independientes basados en análisis y síntesis	El más alto nivel de dominio cognitivo. Implica la elaboración de juicios independientes basados en análisis y síntesis. El juicio es mucho más que la aplicación de respuestas a ciertos problemas. Es crear nuevas respuestas basados en la información disponible.
(*) Hay un nivel inferior al "entendimiento" que es la "inteligibilidad".	

La “comprensión” es el nivel mínimo de conocimiento al que debe llegar la comunicación del consentimiento informado para que el paciente tome una decisión práctica para su vida. Que el paciente “comprenda” depende, al menos, de los tres siguientes dominios: 1) del nivel de conocimiento del médico sobre la probabilidad de eventos evitados (beneficios) y añadidos (daños) en la unidad de tiempo, así como de los resultados en salud importantes sobre los que no hay datos; 2) de su destreza en comunicar todo lo anterior a terceras personas; y 3) de la destreza aritmética y gráfica del paciente antes de recibir la comunicación.

EL USO DE DABIGATRÁN, RIVAROXABÁN, APIXABÁN Y EDOXABÁN PARA CARDIOVERSIÓN ELECTIVA EN PACIENTES CON FIBRILACIÓN AURICULAR

Si bien cuando sobrevenga nuevo conocimiento sobre el uso de dabigatrán, rivaroxabán y apixabán en pacientes a los que se practica cardioversión, podría autorizarse esta nueva indicación en la ficha técnica, a día de hoy este uso no puede considerarse incluido en las actuales fichas técnicas bajo el pretexto de que son pacientes con fibrilación auricular, porque

los promedios de riesgos basales, la exposición y los tiempos de seguimiento son lo suficientemente distintos a los contenidos en las premisas de la autorización, que no puede garantizarse que la función de probabilidad de riesgos evitados y añadidos sean similares. Y para comprobarlo hacen falta estudios clínicos, cuyo resultado en el futuro pueden dar como resultado que en esta indicación estos fármacos tengan un balance de beneficios y riesgos mejor, igual o peor que en aquélla.

Se exige, por tanto, investigación adicional para demostrar que los NACOs tienen un perfil de beneficios y riesgos NO INFERIOR o SUPERIOR a warfarina, que justifique las diferencias en inconvenientes y costes entre ambos. Y, efectivamente, mediante el siguiente motor de búsqueda “(cardioversion) AND (atrial fibrillation) AND (vitamin K antagonist OR warfarin OR acenocoumarol OR rivaroxaban OR dabigatran OR apixaban OR edoxaban)”, se comprueba que esta exploración ya la han empezado algunos investigadores.

Aplicando el motor de búsqueda más el filtro “ensayos clínicos”, se obtienen:

a) Cuatro análisis de subgrupos post hoc de los ensayos clínicos RELY, ROKET-AF, ARISTOTLE y ENGAGE AF TIMI 58 para analizar el comportamiento después de la cardioversión eléctrica, farmacológica o ablación con catéter en los pacientes a los que hubo que practicársela.

b) Dos ensayos clínicos, denominados X-Vert y ENSURE AF, ambos con un diseño exploratorio, para pacientes a los que se ha prescrito una cardioversión. La ficha técnica de rivaroxabán (Xarelto®) vigente a día de hoy recoge un breve resumen, mencionando su carácter exploratorio. La de edoxabán (Lixiana®) no hace ninguna mención de cardioversión.

c) Un protocolo de un ensayo clínico que analizará los resultados de rivaroxabán frente a warfarina (10).

En el análisis de subgrupos post hoc del RELY, de los 6015, 6076, y 6022 pacientes en los grupos de dabigatrán 220 mg, dabigatrán 300 mg y warfarina, se practicaron 647, 672, y 664 cardioversiones respectivamente. Entre los tres grupos no se encontraron diferencias estadísticamente significativas dentro de los 30 días en la incidencia de ictus o embolismo sistémico (0,8%, 0,3% y 0,6% respectivamente), ni de hemorragia mayor (1,70%, 0,60% y 0,60% respectivamente) (11). La validez de evidencia para esta indicación es baja-moderada.

En el análisis de subgrupos post hoc del ROCKET-AF, de los 6900 pacientes en cada grupo hubo 143 pacientes que se sometieron a 181 intervenciones de cardioversión eléctrica, 142 pacientes a 194 de cardioversión farmacológica y 143 pacientes a 81 ablaciones con catéter. Entre los grupos de rivaroxabán y warfarina no se encontraron diferencias estadísticamente significativas dentro de los 30 días en la incidencia de ictus o embolismo sistémico (1,88% vs 1,86%), hemorragia clínicamente relevante mayor y no mayor (18,7% vs 13%), muerte cardiovascular (1,25% vs 2,48%), ni muerte por cualquier causa (1,88% vs 3,73%) (12). La validez de evidencia para esta indicación es baja-moderada.

En el análisis de subgrupos post hoc del ARISTOTLE, de los 18.201 pacientes participantes, en 540 pacientes se practicaron 412 cardioversiones en el grupo de apixabán y 331 en el grupo de warfarina. Entre ambos grupos no se encontraron diferencias estadísticamente significativas dentro de los 30 días en la incidencia de ictus o embolismo sistémico (0 vs 0), infarto de miocardio (0,2% vs 0,3%), hemorragia mayor (0,2% vs 0,3%) y muerte por cualquier causa (0,6 vs 0,6%) (13). La validez de evidencia para esta indicación es baja-moderada.

En el análisis de subgrupos post hoc del ENGAGE AF TIMI 58, de los 21.105 pacientes participantes, en 140, 111 y 114 pacientes de los grupos de edoxabán alta dosis, edoxabán baja dosis y warfarina, respectivamente, se practicaron 632 intentos de cardioversión. Entre los tres grupos no se encontraron diferencias estadísticamente significativas dentro de los 30 días en la incidencia de ictus (0 vs 2 vs 0), hemorragia mayor (0 vs 0 vs 0) y muerte por cualquier causa (1, 0, 0) (14). La validez de evidencia para esta indicación es baja-moderada.

En 2014 Cappato y col publicaron el ensayo clínico X-Vert (15), con carácter exploratorio y un diseño PROBE¹, para pacientes a los que se prescribe una cardioversión inmediata (temprana), si se ha comprobado por ecocardiografía trans-esofágica la ausencia de coágulo en la aurícula izquierda, o después de 3 semanas (demorada) si tienen el coágulo, o igualmente después de 3 semanas si no puede descartarse porque no se utiliza la mencionada ecocardiografía. Los investigadores tuvieron que renunciar al adecuado diseño de NO INFERIORIDAD y asumirlo como un estudio exploratorio en el que se describirían las incidencias. La razón para esta renuncia fue que en 30 días se esperaba un 1% de eventos de ictus o embolia sistémica en el grupo de warfarina. Estableciendo un margen de no inferioridad si el grupo de rivaroxabán no superaba el 1,5%, con una significación estadística del 5% y una potencia del 90% haría falta una muestra de 20.754 pacientes por grupo, y tal muestra no era asumible por los investigadores. Basándose en el número de pacientes del subgrupo de análisis post hoc del RELY, que habían sido 1270, asumieron un estudio exploratorio con 1500 pacientes por grupo.

Y así, en una proporción 2 a 1, se asignaron de 1504 pacientes al grupo de rivaroxabán (20 mg una vez al día, 15 mg si el aclaramiento de creatinina estaba entre 30 y 49 ml/min) o al grupo de warfarina con dosis ajustada para INR 2-3. Los investigadores seleccionaron a los pacientes para cardioversión temprana (periodo de referencia de 1-5 días después de la aleatorización) o para cardioversión retardada (3-8 semanas después de la aleatorización). La edad media fue de 64,8 años (DE 10,5), con la siguiente distribución de puntuaciones en el cuestionario CHA2DS2-VASc: 0 a 1: 13,5%, 1 a 2: 22%; y ≥ 2 : 63,5%.

Si bien de los resultados NO PUEDE COLEGIRSE la NO INFERIORIDAD de rivaroxabán frente a warfarina, éstos son útiles para analizar las incidencias en 30 días, e incluso compararlas al menos como análisis de superioridad. Y bajo esta condición de análisis de superioridad, EN LOS 30 DÍAS DESPUÉS DE LA CARDIOVERSIÓN no se encontró diferencia estadísticamente entre ambos grupos en las variables de eficacia y seguridad que se compararon, las más importantes de las cuales se muestran al final en la **tabla 1**, cuya calidad de la evidencia para esta indicación es moderada.

En cuanto a los **días hasta la cardioversión en el grupo de cardioversión demorada**: En el grupo de rivaroxabán se practicó tras 25 días de media frente a los 34 días de media en el grupo de warfarina.

En agosto de 2016 Goette y col publicaron el ensayo clínico ENSURE AF (16), con un diseño exploratorio, y demás características y tamaño de muestra similares al anterior. Y así, en una proporción 1 a 1, aleatoriamente se asignaron 1095 pacientes al grupo de rivaroxabán (60 mg una vez al día, ó 30 mg si el aclaramiento de creatinina estaba entre 15 y 50 ml/min, o menos de 60 Kg de peso, o uso concomitante de inhibidores de la glicoproteína P), y 1104 al grupo de warfarina con dosis ajustada para INR 2-3. Los investigadores seleccionaron a los pacientes para cardioversión temprana (periodo de referencia de 0-3 días después de la aleatorización) o para cardioversión retardada (más de 3 semanas después de la aleatorización). La edad media fue de 64,3 años (DE 10,5), con la siguiente distribución de puntuaciones en el cuestionario CHA2DS2-VASc: 0 a 1: 22%, 1 a 2: 28%; y ≥ 2 : 50%.

Si bien de los resultados NO PUEDE COLEGIRSE la NO INFERIORIDAD de edoxabán frente a warfarina, éstos son útiles para analizar las incidencias en 30 días, e incluso compararlas al menos como análisis de superioridad. Y bajo esta condición de análisis de superioridad, EN LOS 30 DÍAS DESPUÉS DE LA CARDIOVERSIÓN no se encontró diferencia estadísticamente entre ambos grupos en las variables de eficacia y seguridad que se compararon, las más importantes de las cuales se muestran al final en la **tabla 2**, cuya calidad de la evidencia para esta indicación es moderada.

¹ Prospective Randomized Open trial with Blinded Evaluation of outcomes (PROBE): abierto, pero cegado para el comité de asignación de eventos.

En cuando a los **días hasta la cardioversión en el grupo de cardioversión demorada**: En ambos grupos se practicó 23 días de media.

Síntesis de beneficios, daños, inconvenientes y costes de los ensayos X-Vert y ENSURE AF combinados.

Dada la homogeneidad clínica en estos dos ensayos, hemos practicado un metaanálisis de efectos aleatorios con las variables de las que en ambos se dispone de datos, cuyos resultados combinados mostramos en las **tablas 3.1 a 3.5**.

Beneficios y daños. Sin que pueda interpretarse que rivaroxabán o edoxabán sean no inferiores a warfarina, como conclusión exploratoria, la combinación de los ensayos X-Vert y ENSURE AF (con una validez de la evidencia moderada) muestra que, en los 30 días tras la cardioversión, no se encuentran diferencias estadísticamente significativas entre los NACOs y warfarina en la incidencia de ACV totales, Infarto de miocardio, Mortalidad cardiovascular, Hemorragia mayor y Hemorragia intracraneal.

Inconvenientes. Entre los inconvenientes, a los pacientes con cardioversión demorada ésta se les practica tras 25 días de media en el grupo de rivaroxabán frente a los 34 días de media en el grupo de warfarina del ensayo X-Vert, y tras 23 días en los grupos de edoxabán y warfarina del ensayo ENSURE AF.

En ambos ensayos no se mencionan entre los inconvenientes que rivaroxabán y edoxabán, como el resto de los “nuevos anticoagulantes”, a día de hoy aún adolecen de: a) falta de determinación analítica estándar para valorar su actividad, y b) falta de antagonista de uso estandarizado y fácil disponibilidad para casos de sangrado o requerimiento quirúrgico urgente.

Costes. Excede del objetivo de este informe un estudio de costes directos e indirectos, por lo que se ha estimado únicamente que el coste de los fármacos es de 75 euros para los 25 días con rivaroxabán, 67 para los 23 días con edoxabán, y de 3 euros para los 23 a 34 días con warfarina.

Hoja de información al paciente para el “consentimiento informado”. Para que el consentimiento informado sea ético, y no se limite únicamente a la firma legal, la comunicación debe alcanzar el nivel de “comprensión” del paciente, a fin de que pueda tomar una decisión compartida, para lo que puede resultar útil como ejemplo la hoja de información al paciente con alta o con baja destreza numérica propuesta más abajo en forma de “Fact Boxes” (**Anexo**).

CONCLUSIONES

La indicación para uso de dabigatrán, rivaroxabán, apixabán o edoxabán en pacientes a los que se practica o va a practicar cardioversión electiva no está incluida en las fichas técnicas autorizadas por la AEMyPS vigentes actualmente.

Aunque aún no es suficiente, a día de hoy ya existe conocimiento del comportamiento de los nuevos anticoagulantes frente a warfarina en pacientes a los que se practica o va a practicar cardioversión, que proviene de: a) cuatro estudios de subgrupos post-hoc de los ensayos clínicos RELY, ROCKET-AF, ARISTOTL y ENGAGE TIMI 58 (con validez de la evidencia baja-moderada); y b) de los ensayos clínicos exploratorios X-Vert y ENSURE AF (ambos validez de la calidad de evidencia moderada).

Hay otro ensayo clínico en marcha para esta indicación que compara rivaroxabán frente a warfarina.

Para pacientes en los que a día de hoy sea necesario utilizar dabigatrán, rivaroxabán, apixabán o edoxabán en lugar de warfarina, existe un procedimiento para “uso de medicamentos en condiciones diferentes de las autorizadas”, contemplado en el RD 1015/2009, que precisa el consentimiento informado.

Para que el consentimiento informado sea ético, y no se limite únicamente a la firma legal, la comunicación debe alcanzar el nivel de “comprensión” del paciente, a fin de que pueda tomar una decisión compartida.

Referencias

1. Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS – CIMA. Fichas técnicas disponibles en: <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm>
2. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S on behalf of the RELY Study Group. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139–51.
3. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J on behalf of the ROKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011 Sep 8;365(10):883-91.
4. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, on behalf of the ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011 Sep 15;365(11):981-92.
5. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E on behalf of the ENGAGE AF-TIMI 48 Investigators. Edoxaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2013 Nov 28;369(22):2093-104.
6. Artículo 15.2 de la Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. TEXTO CONSOLIDADO, última modificación: 25 de julio de 2013.
7. Real Decreto 1015/2009, de 19 de junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales.
8. Francesc Torralba i Roselló. Filosofía de la Medicina: En torno a la obra de Edmund Pellegrino. Madrid. Ed MAPHRE SA. 2001. Cap 16: Articulación teórica del principio de autonomía. p. 181-198.
9. Légaré F, Freitas A, Thompson-Leduc P, Borduas F, Luconi F, Boucher A, Witteman HO, Jacques A. The majority of accredited continuing professional development activities do not target clinical behavior change. *Acad Med*. 2015 Feb;90(2):197-202.
10. Ezekowitz MD, Cappato R, Klein AL, Camm AJ, et al. Rationale and design of the eXplore the efficacy and safety of once-daily oral rivaroxaban for the prEvention of caRdiovascular events in patients with nonvalvular aTtrial fibrillation scheduled for cardioversion trial: A comparison of oral rivaroxaban once daily with dose-adjusted vitamin K antagonists in patients with nonvalvular atrial fibrillation undergoing elective cardioversion. *Am Heart J*. 2014 May;167(5):646-52.
11. Nagarakanti R, Ezekowitz MD, Oldgren J, Yang S, on behalf of the RELY investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation: an analysis of patients undergoing cardioversion. *Circulation*. 2011 Jan 18;123(2):131-6.
12. Piccini JP, Stevens SR, Lokhnygina Y, Patel MR on behalf of the ROCKET AF Steering Committee & Investigators. Outcomes after cardioversion and atrial fibrillation ablation in patients treated with rivaroxaban and warfarin in the ROCKET AF trial. *Am Coll Cardiol*. 2013 May 14;61(19):1998-2006.
13. Flaker G, Lopes RD, Al-Khatib SM, Hermosillo AG, on behalf of the ARISTOTLE Committees and Investigators. Efficacy and safety of apixaban in patients after cardioversion for atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE Trial (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation). *J Am Coll Cardiol*. 2014 Mar 25;63(11):1082-7.
14. Plitt A, Ezekowitz MD, De Caterina R, Nordio F, Peterson N, Giugliano RP; ENGAGE AF-TIMI 48 Investigators. Cardioversion of Atrial Fibrillation in ENGAGE AF-TIMI 48. *Clin Cardiol*. 2016 Jun;39(6):345-6.
15. Cappato R, Ezekowitz MD, Klein AL, Camm AJ, on behalf of the X-VerT Investigators. Rivaroxaban vs. vitamin K antagonists for cardioversion in atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2014 Dec 14;35(47):3346-55.
16. Goette A, Merino JL, Ezekowitz MD, et al. Edoxaban versus enoxaparin-warfarin in patients undergoing cardioversion of atrial fibrillation (ENSURE-AF): a randomised, open-label, phase 3b trial. *Lancet*. 2016 Aug 26. pii: S0140-6736(16)31474-X.

ANEXO

PROPUESTA DE HOJA INFORMATIVA A PACIENTES CON BAJA DESTREZA NUMÉRICA

Pacientes con fibrilación auricular para cardioversión electiva

Eventos acumulados en los 30 días tras la cardioversión (*).

	1.000 personas con Rivaroxabán o Edoxabán	1.000 personas con Warfarina
Muerte por causa cardiovascular	2 a 4	
Ictus totales	2 a 3	
Infarto de miocardio	1 a 2	
Hemorragia mayor	4 a 6	
Hemorragia intracraneal	1	
Efectos adversos graves	70 a 80	
Efectos adversos graves imputados al fármaco	11	
Días necesarios hasta la cardioversión	23 a 25	23 a 34
COSTES		
Coste en euros del fármaco	67 a 75 € en 23 a 25 días	3 € en 23 a 34 días
Coste por monitorización del nivel de fármaco en sangre	No hemos podido calcularlos	
Otros costes directos e indirectos	No hemos podido calcularlos	

(*) Estos resultados se han obtenido del metaanálisis que combina los datos de los ensayos clínicos exploratorios X-Vert y ENSURE AF, de los que tomaron los datos de 2073 pacientes con NACOs (978 en rivaroxabán y 1095 en edoxabán) y 1576 con warfarina. Dado el carácter exploratorio y el bajo tamaño de muestra, estos resultados tienen una calidad de evidencia moderada, y deben ser tomados como provisionales.

Fuentes:

- 1) Cappato R, Ezekowitz MD, Klein AL, Camm AJ, on behalf of the X-Vert Investigators. Rivaroxaban vs. vitamin K antagonists for cardioversion in atrial fibrillation. Eur Heart J. 2014 Dec 14;35(47):3346-55.
- 2) Goette A, Merino JL, Ezekowitz MD, et al. Edoxaban versus enoxaparin-warfarin in patients undergoing cardioversion of atrial fibrillation (ENSURE-AF): a randomised, open-label, phase 3b trial. Lancet. 2016 Aug 26. pii: S0140-6736(16)31474-X.

PROPUESTA DE HOJA INFORMATIVA A PACIENTES CON ALTA DESTREZA NUMÉRICA

Pacientes de 65 años (DE 10) con fibrilación auricular para cardioversión electiva				
Importancia	Eventos acumulados en los 30 días tras la cardioversión (*)	1.000 personas con Rivaroxabán o Edoxabán	1.000 personas con Warfarina	¿Diferencia estadísticamente significativa?
9	Muerte por causa cardiovascular	2	4	No
9	Ictus totales	2	3	No
8	Infarto de miocardio	2	3	No
8	Hemorragia mayor	4	6	No
8	Hemorragia intracraneal	1	1	No
8	Efectos adversos graves	80	80	No
6 a 8	Efectos adversos graves imputados al fármaco	11	11	No

Inconvenientes		Rivaroxabán o Edoxabán	Warfarina
6	Días necesarios hasta la cardioversión (*)	23 a 25	23 a 34
7	¿Dispone de determinación analítica estándar para valorar su actividad?	No	Sí
8	¿Dispone antagonista de uso estandarizado y fácil disponibilidad para casos de sangrado o requerimiento quirúrgico urgente?	No	Sí

Coste en euros del fármaco	67 a 75 € en 23 a 25 días	3 € en 23 a 34 días
Coste por monitorización nivel en sangre del fármaco	No hemos podido calcularlos	No hemos podido calcularlos
Otros costes directos e indirectos	No hemos podido calcularlos	No hemos podido calcularlos

(*) Estos resultados se han obtenido del metaanálisis que combina los datos de los ensayos clínicos exploratorios X-VerT y ENSURE AF, de los que tomaron los datos de 2073 pacientes con NACOs (978 en rivaroxabán y 1095 en edoxabán) y 1576 con warfarina. Dado el carácter exploratorio y el bajo tamaño de muestra, estos resultados tienen una calidad de evidencia moderada, y deben ser tomados como provisionales.

Fuentes:

1) Cappato R, Ezekowitz MD, Klein AL, Camm AJ, on behalf of the X-VerT Investigators. Rivaroxaban vs. vitamin K antagonists for cardioversion in atrial fibrillation. Eur Heart J. 2014 Dec 14;35(47):3346-55.

2) Goette A, Merino JL, Ezekowitz MD, et al. Edoxaban versus enoxaparin-warfarin in patients undergoing cardioversion of atrial fibrillation (ENSURE-AF): a randomised, open-label, phase 3b trial. Lancet. 2016 Aug 26. pii: S0140-6736(16)31474-X.

Tabla 1: Ensayo clínico X-Vert, eventos en los 30 días después de la cardioversión						
	Grupo Rivaroxabán, n= 978	Grupo Warfarina, n= 492	Cálculos por incidencias acumuladas			
			RR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%)	Potencia
EVENTOS CARDIOVASCULARES						
MortCV, IAM, ACV, AIT o EmbSist]	5/978 (0,51%)	5/492 (1,02%)	0,5 (0,15-1,73)	0,51% (-0,87% a 1,4%)	198 (71 a -115)	27,38%
ACV isquémico	2/978 (0,2%)	0/492 (0%)	-----	-0,2% (-0,99% a 0,33%)	-489 (300 a -101)	23,17%
ACV hemorrágico	0/978 (0%)	2/492 (0,41%)	-----	0,41% (-0,66% a 0,9%)	246 (112 a -152)	68,39%
Infarto de miocardio	1/978 (0,1%)	1/492 (0,2%)	0,5 (0,03-8,03)	0,1% (-0,84% a 0,6%)	990 (165 a -119)	8,79%
HEMORRAGIAS						
Hem mayor	6/978 (0,61%)	4/492 (0,81%)	0,75 (0,21-2,66)	0,2% (-1,1% a 1,07%)	501 (93 a -91)	7,73%
Hem mayor fatal	1/978 (0,1%)	2/492 (0,41%)	0,25 (0,02-2,77)	0,3% (-0,76% a 0,86%)	329 (116 a -131)	31,95%
Reducción > 2 g/dl de Hb	4/978 (0,41%)	1/492 (0,2%)	2,01 (0,23-17,96)	-0,21% (-1,18% a 0,45%)	-486 (220 a -85)	11,93%
MORTALIDAD						
Mortalidad cardiovascular	4/978 (0,41%)	2/492 (0,41%)	1,01 (0,18-5,47)	0% (-1,09% a 0,7%)	-40098 (143 a -91)	0,0255
Mortalidad por cualquier causa	5/978 (0,51%)	3/492 (0,61%)	0,84 (0,2-3,49)	0,1% (-1,11% a 0,89%)	1015 (113 a -90)	4,81%
EFFECTOS ADVERSOS						
Efectos adversos relacionados con el tratamiento	11/978 (1,1%)	5/492 (1,1%)	1 (0,36-2,79)	0% (-1,46% a 1,07%)	-----	2,5%

Tabla 2: Ensayo clínico ENSURE FA, eventos en los 30 días después de la cardioversión

	Grupo Edoxabán, n= 1095	Grupo Warfarina, n= 1104	Cálculos por incidencias acumuladas			
			RR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%)	Potencia

EVENTOS CARDIOVASCULARES

[MortCV, ACV o EmbSist]	5/1095 (0,46%)	11/1104 (1%)	0,46 (0,16-1,31)	0,54% (-0,28% a 1,29%)	185 (78 a -355)	31,78%
Mortalidad cardiovascular	1/1095 (0,09%)	5/1104 (0,45%)	0,2 (0,02-1,72)	0,36% (-0,25% a 0,86%)	277 (116 a -406)	36,77%
ACV	2/1095 (0,18%)	3/1104 (0,27%)	0,67 (0,11-4,01)	0,09% (-0,45% a 0,6%)	1123 (166 a -221)	6,4%
Embolismo Sistémico	1/1095 (0,09%)	1/1104 (0,09%)	1,01 (0,06-16,1)	0% (-0,43% a 0,43%)	-134320 (233 a -234)	2,53%
Infartode miocardio	2/1095 (0,18%)	3/1104 (0,27%)	0,67 (0,11-4,01)	0,09% (-0,45% a 0,6%)	1122 (166 a -221)	6,4%

HEMORRAGIAS

Hemorragia mayor o Hemorragia relevante	16/1095 (1,46%)	11/1104 (1%)	1,47 (0,68-3,15)	-0,46% (-1,42% a 0,54%)	-215 (187 a -70)	16,54%
Hemorragia mayor	3/1095 (0,27%)	5/1104 (0,45%)	0,6 (0,14-2,53)	0,18% (-0,45% a 0,77%)	559 (130 a -222)	10,3%
Hemorragia Intracraneal	0/1095 (0%)	0/1104 (0%)	-----	0% (-0,35% a 0,35%)	-----	-----
Hemorragia gastrointestinal	1/1095 (0,09%)	1/1104 (0,09%)	1,01 (0,06-16,1)	0% (-0,43% a 0,43%)	-134320 (233 a -234)	2,53%
Hemorragia fatal no intracerebral	0/1095 (0%)	1/1104 (0,09%)	-----	0,09% (-0,33% a 0,45%)	1104 (223 a -303)	16,71%
Hemorragia amenazante de la vida	1/1095 (0,09%)	1/1104 (0,09%)	1,01 (0,06-16,1)	0% (-0,43% a 0,43%)	-134320 (233 a -234)	2,53%
Hemorragias totales	32/1095 (2,92%)	35/1104 (3,17%)	0,92 (0,57-1,48)	0,25% (-1,23% a 1,72%)	403 (58 a -82)	5,24%

EFFECTOS ADVERSOS

Total de Efectos adversos	320/1067 (29,99%)	357/1083 (32,96%)	0,91 (0,8-1,03)	2,97% (-0,94% a 6,9%)	34 (14 a -107)	31,51%
Graves	85/1067 (7,97%)	83/1083 (7,66%)	1,04 (0,78-1,39)	-0,3% (-2,58% a 1,99%)	-331 (50 a -39)	4,46%
Con resultado fatal	1/1067 (0,09%)	5/1083 (0,46%)	0,2 (0,02-1,73)	0,37% (-0,25% a 0,88%)	272 (114 a -398)	36,36%
Relacionados con el tratamiento	54/1067 (5,06%)	69/1083 (6,37%)	0,79 (0,56-1,12)	1,31% (-0,68% a 3,29%)	76 (30 a -147)	25,56%

Tabla 3.1: ACV totales con NACOs frente a Warfarina para cardioversión electiva en pacientes con fibrilación auricular no valvular.

Puntuación ordinal de importancia o aversión al riesgo	Estudios individuales	Diseño	Heterogeneidad	meses de seguimiento (media o mediana)	Nº Eventos / total pacientes; Grupo NACOs	% Eventos/ mes, Grupo NACOs	Nº Eventos / total pacientes; Grupo WARF	% Eventos/ mes, Grupo WARF	Edad media, mess	Peso de los estudios (modelo efectos aleatorios)	Cálculo por incidencias acumuladas				
											RR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%)	Potencia estadística	
9	X-Vert (Riva vs Warf)	ECA		1	2 / 978	0,20%	2 / 472	0,42%	64,8	45,5%	0,5 (0,07-3,56)	0,2% (-0,87% a 0,82%)	495 (123 a -115)	13,51%	
	ENSURE AF (Edox vs Warf)	ECA		1	2 / 1095	0,18%	3 / 1104	0,27%	64,3	54,5%	0,67 (0,11-4,01)	0,09% (-0,45% a 0,6%)	1123 (166 a -221)	6,4%	
Total estudios:	2		I² = 0%	1,00	4 / 2073	0,19%	5 / 1576	0,32%	64,5	100,0%	0,59 (0,16-2,2)				
ACV totales, si aplicamos modelo de efectos aleatorios									% Eventos, Grupo NACOs	% Eventos, Grupo WARF	RR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%)		
METAANÁLISIS	Aplicando al 0,32% eventos / personas-mes estimado en el control, para una edad media de 64,5 años									0,19%	0,32%	0,59 (0,16-2,2)	0,13% (-0,38% a 0,27%)	769 (375 a -263)	por mes

Tabla 3.2: Infarto de miocardio con NACOs frente a Warfarina para cardioversión electiva en pacientes con fibrilación auricular no valvular.

Puntuación ordinal de importancia o aversión al riesgo	Estudios individuales	Diseño	Heterogeneidad	meses de seguimiento (media o mediana)	Nº Eventos / total pacientes; Grupo NACOs	% Eventos/ mes, Grupo NACOs	Nº Eventos / total pacientes; Grupo WARF	% Eventos/ mes, Grupo WARF	Edad media, mess	Peso de los estudios (modelo efectos aleatorios)	Cálculo por incidencias acumuladas				
											RR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%)	Potencia estadística	
8	X-Vert (Riva vs Warf)	ECA		1	1 / 978	0,10%	1 / 472	0,21%	64,8	29,4%	0,5 (0,03-8,03)	0,1% (-0,84% a 0,6%)	990 (165 a -119)	8,79%	
	ENSURE AF (Edox vs Warf)	ECA		1	2 / 1095	0,18%	3 / 1104	0,27%	64,3	70,6%	0,67 (0,11-4,01)	0,09% (-0,45% a 0,6%)	1122 (166 a -221)	6,4%	
Total estudios:	2		I² = 0%	1,00	3 / 2073	0,14%	4 / 1576	0,25%	64,5	100,0%	0,62 (0,14-2,27)				
Infarto de miocardio, si aplicamos modelo de efectos aleatorios									% Eventos, Grupo NACOs	% Eventos, Grupo WARF	RR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%)		
METAANÁLISIS	Aplicando al 0,25% eventos / personas-mes estimado en el control, para una edad media de 64,5 años									0,16%	0,25%	0,62 (0,14-2,27)	0,1% (-0,32% a 0,22%)	1037 (458 a -310)	por mes

Tabla 3.3: Mortalidad cardiovascular con NACOs frente a Warfarina para cardioversión electiva en pacientes con fibrilación auricular no valvular.

Puntuación ordinal de importancia o aversión al riesgo	Estudios individuales	Diseño	Heterogeneidad	meses de seguimiento (media o mediana)	Nº Eventos / total pacientes; Grupo NACOs	% Eventos/ mes, Grupo NACOs	Nº Eventos / total pacientes; Grupo WARF	% Eventos/ mes, Grupo WARF	Edad media, mess	Peso de los estudios (modelo efectos aleatorios)	Cálculo por incidencias acumuladas				
											RR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%)	Potencia estadística	
9	X-Vert (Riva vs Warf)	ECA		1	4 / 978	0,41%	2 / 472	0,42%	64,8	58,5%	1,01 (0,18-5,47)	0% (-1,09% a 0,7%)	-40098 (143 a -91)	2,55%	
	ENSURE AF (Edox vs Warf)	ECA		1	1 / 1095	0,09%	5 / 1104	0,45%	64,3	41,5%	0,2 (0,02-1,72)	0,36% (-0,25% a 0,86%)	277 (116 a -406)	36,77%	
Total estudios:	2		I² = 28%	1,00	5 / 2073	0,24%	7 / 1576	0,44%	64,5	100,0%	0,52 (0,11-2,48)				
Mortalidad cardiovascular, si aplicamos modelo de efectos aleatorios									% Eventos, Grupo NACOs	% Eventos, Grupo WARF	RR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%)		
METAANÁLISIS	Aplicando al 0,44% eventos / personas-mes estimado en el control, para una edad media de 64,5 años									0,23%	0,44%	0,52 (0,11-2,48)	0,21% (-0,66% a 0,4%)	469 (253 a -152)	por mes

Tabla 3.4: Hemorragia mayor con NACOs frente a Warfarina para cardioversión electiva en pacientes con fibrilación auricular no valvular.

Puntuación ordinal de importancia o aversión al riesgo	Estudios individuales	Diseño	Heterogeneidad	meses de seguimiento (media o mediana)	Nº Eventos / total pacientes; Grupo NACOs	% Eventos/ mes, Grupo NACOs	Nº Eventos / total pacientes; Grupo WARF	% Eventos/ mes, Grupo WARF	Edad media, mess	Peso de los estudios (modelo efectos aleatorios)	Cálculo por incidencias acumuladas			
											RR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%)	Potencia estadística
8	X-Vert (Riva vs Warf)	ECA		1	6 / 978	0,61%	4 / 472	0,85%	64,8	56,2%	0,75 (0,21-2,66)	0,2% (-1,1% a 1,07%)	501 (93 a -91)	7,73%
	ENSURE AF (Edox vs Warf)	ECA		1	3 / 1095	0,27%	5 / 1104	0,45%	64,3	43,8%	0,6 (0,14-2,53)	0,18% (-0,45% a 0,77%)	559 (130 a -222)	10,3%
Total estudios:	2		I² = 0%	1,00	9 / 2073	0,43%	9 / 1576	0,57%	64,5	100,0%	0,69 (0,27-1,76)			
Hemorragia mayor, si aplicamos modelo de efectos aleatorios									% Eventos, Grupo NACOs	% Eventos, Grupo WARF	RR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%)	
METAANÁLISIS	Aplicando al 0,57% eventos / personas-mes estimado en el control, para una edad media de 64,5 años								0,39%	0,57%	0,69 (0,27-1,76)	0,18% (-0,43% a 0,42%)	565 (240 a -230)	por mes

Tabla 3.5: Hemorragia intracraneal con NACOs frente a Warfarina para cardioversión electiva en pacientes con fibrilación auricular no valvular.

Puntuación ordinal de importancia o aversión al riesgo	Estudios individuales	Diseño	Heterogeneidad	meses de seguimiento (media o mediana)	Nº Eventos / total pacientes; Grupo NACOs	% Eventos/ mes, Grupo NACOs	Nº Eventos / total pacientes; Grupo WARF	% Eventos/ mes, Grupo WARF	Edad media, mess	Peso de los estudios (modelo efectos aleatorios)	Cálculo por incidencias acumuladas			
											RR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%)	Potencia estadística
9	X-Vert (Riva vs Warf)	ECA		1	2 / 978	0,20%	1 / 472	0,21%	64,8	56,2%	1,01 (0,09-11,07)	0% (-0,95% a 0,56%)	-80196 (178 a -105)	2,54%
	ENSURE AF (Edox vs Warf)	ECA		1	0 / 1095	0,00%	0 / 1104	0,00%	64,3	43,8%	-----	-----	-----	-----
Total estudios:	2		I² = 0%	1,00	2 / 2073	0,10%	1 / 1576	0,06%	64,5	100,0%	1,01 (0,09-11,07)			
Hemorragia intracraneal, si aplicamos modelo de efectos aleatorios									% Eventos, Grupo NACOs	% Eventos, Grupo WARF	RR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%)	
METAANÁLISIS	Aplicando al 0,06% eventos / personas-mes estimado en el control, para una edad media de 64,5 años								0,06%	0,06%	1,01 (0,09-11,07)	0% (-0,64% a 0,06%)	-157600 (1732 a -157)	por mes