



Sociedad Española de Medicina Interna

PROTOCOLOS

NUEVOS RETOS EN FIBRILACIÓN AURICULAR

Coordinador
Francesc Formiga

CAPÍTULO VII

Tratamiento antitrombótico en la fibrilación auricular

ANTONI RIERA-MESTRE, DAVID CHIVITE GUILLÉN Y FRANCESC FORMIGA PÉREZ
*Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitari de Bellvitge-IDIBELL,
L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona.*

Introducción

La prevalencia de la fibrilación auricular (FA) aumenta con la edad, de forma que, mientras que en la población general la prevalencia se sitúa en torno al 0,4-1%, esta llega alrededor del 10% en los sujetos mayores de 80 años^{1,2}. Considerando el progresivo envejecimiento de la población en los países desarrollados y la optimización del tratamiento en fase aguda de las enfermedades cardíacas, se prevé que su prevalencia aumentará considerablemente, y se estima que el porcentaje de pacientes con FA se duplicará en los próximos 30 años, siendo el 50% mayores de 80 años¹.

El ictus asociado a FA es más grave, incapacitante y con una mayor mortalidad que el asociado a otras patologías³. Se estima que la mortalidad asociada al ictus por FA es del 25% a los 30 días del evento, y del 50% a los 12 meses de este^{4,5}. Asimismo, las recurrencias tras un primer ictus por FA presentan mayores tasas de recurrencia que aquellos pacientes con ictus por patología carotídea⁶.

Además, la FA también representa una importante carga económica para los sistemas sanitarios. Se estima que aproxima-

damente el 50% del coste anual se debe a la hospitalización, seguida del gasto farmacéutico, que supone entre un 15 y un 23%, y el resto es atribuible a consultas médicas, pruebas complementarias y pérdida de productividad por inactividad laboral⁷⁻⁹. La coexistencia de insuficiencia cardíaca congestiva (ICC), enfermedad coronaria o hipertensión arterial (HTA) se asocia a un gasto más elevado, ya que la FA favorece la aparición de complicaciones en estos pacientes. A los costes directos que supone la FA debemos añadir algunos indirectos como el coste de la rehabilitación y el consumo de recursos sociosanitarios asociados al ictus⁷.

Así pues, por su elevada frecuencia, morbimortalidad y coste sanitario, el manejo terapéutico de la FA, especialmente en cuanto a la prevención del ictus cardioembólico, es de suma importancia. Antes de iniciar el tratamiento antitrombótico en la FA, debemos realizar, tal y como se ha comentado en el capítulo anterior, una valoración de los riesgos embólico y hemorrágico. La indicación de anticoagular a un paciente afectado por una FA tiene que mostrar un beneficio entre la prevención del desarrollo de eventos embólicos y el riesgo de hemorragia por el tratamiento. Cuando se habla de riesgo de sangrado, se hace referencia a la hemorragia mayor. La hemorragia mayor se puede definir con diferentes matices, pero en general la definición más aceptada es la realizada por la International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH): aquel sangrado que se acompaña de un descenso de las cifras de hemoglobina igual o mayor de 2 g/dl, o que requiere transfusión de 2 o más concentrados de hematíes, que ocurre en un órgano crítico o aquella hemorragia que ocasiona la muerte del paciente¹⁰. En este sentido, las tasas actuales de complicaciones hemorrágicas intracerebrales en pacientes que están en terapia con anticoagulantes orales se sitúan entre un 0,1 y un 0,6%¹¹. El riesgo de sangrado también se incrementa

de acuerdo con la escala CHADS₂, pues comparten diferentes factores de riesgo. Así, en un estudio con 472 pacientes mayores de 65 años (32% eran > 80 años) con FA, en el primer año de tratamiento con warfarina, los pacientes con CHADS₂ mayor o igual a 3 presentaban un riesgo más elevado de hemorragia mayor (riesgo relativo [RR]: 8,19; intervalo de confianza [IC] del 95%: 3,37-19,88). Además, el 26% de los pacientes mayores de 80 años habían dejado el tratamiento anticoagulante, mayoritariamente por motivos de seguridad (17 pacientes por sangrado, 9 por caídas, 5 por incumplimiento, 3 por coagulopatía y uno por reacción dermatológica)¹².

Cabe destacar que la valoración del tratamiento antitrombótico y la elección del mismo es independiente de la estrategia que se siga con el paciente respecto al control de la frecuencia o del ritmo cardíaco. Es decir, que en cada paciente habrá que valorar si debe añadirse un frenador del nódulo auriculoventricular o un fármaco antiarrítmico y decidir el mejor tratamiento antitrombótico. Ambas estrategias, junto con el riesgo de sangrado, deben reevaluarse en cada visita, ya que todas ellas pueden variar evolutivamente. Si el riesgo de hemorragia supera al de ictus, el beneficio de la anticoagulación no compensará.

El principal objetivo del tratamiento antitrombótico debe ser la minimización del riesgo embólico de la FA, equilibrando este beneficio con el riesgo hemorrágico. Analizaremos los beneficios y las limitaciones de los fármacos antivitaminas K (AVK), de la antiagregación y profundizaremos en la evidencia científica que existe respecto al uso de los nuevos anticoagulantes orales (ACO) en la FA. Previamente, y debido a la estrecha relación entre la FA y sus principales factores de riesgo, HTA, diabetes mellitus (DM) u obesidad, hablaremos también de las posibles medidas preventivas y coadyuvantes.

Medidas preventivas y coadyuvantes en la fibrilación auricular

Respecto al tratamiento, como en otras enfermedades cardiovasculares, el primer aspecto debe ser la aplicación de medidas preventivas, incidiendo en los factores etiológicos de la FA mediante cambios en el estilo de vida (tabla I). Estas medidas deben garantizar el control de sus principales factores de riesgo con la finalidad de evitar o enlentecer el desarrollo del remodelado cardíaco. Así pues, los programas de prevención poblacionales deben ir destinados fundamentalmente al control de la HTA, la DM o la obesidad, de acuerdo con el índice de masa corporal (IMC). Los cambios en el estilo de vida se deben realizar en todos los pacientes con factores de riesgo vascular, independientemente de que reciban tratamiento farmacológico. Además, es preciso calcular el riesgo vascular global para poder realizar una adecuada individualización terapéutica, destinada a alcanzar los objetivos de control para cada factor de riesgo como recomiendan las guías actuales¹³.

Con independencia de estas medidas generales para el control de los factores de riesgo vascular, existen algunas estrategias farma-

Tabla I. Cambios del estilo de vida

Abandono total del hábito tabáquico

Moderación en el consumo de alcohol

Reducción de peso en los pacientes con sobrepeso u obesidad

Actividad física regular y de intensidad moderada

Reducción de la ingesta de sal

Incremento de la ingesta de frutas y verduras

Reducción de la ingesta de grasas saturadas

cológicas concretas que han demostrado reducir la aparición o la perpetuación de la FA, como son el bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona y el tratamiento con estatinas. De todos modos no existe todavía suficiente evidencia científica como para efectuar recomendaciones específicas respecto al uso de estos fármacos para la prevención de la FA.

Evidencia y limitaciones del uso de los fármacos antivitaminas K en la fibrilación auricular

Desde los años cincuenta del siglo pasado, los AVK han sido el único tratamiento anticoagulante oral. La evidencia existente acerca de los beneficios de estos fármacos sobre la prevención del ictus en la FA es amplia y extensa. Así, en un metaanálisis de 29 ensayos clínicos con 28.044 sujetos incluidos con FA no valvular, warfarina redujo un 67% el riesgo relativo de padecer un ictus frente a placebo y en un 22% frente a los antiagregantes, con un leve incremento absoluto en las hemorragias extracraneales ($\leq 0,3\%$ por año)¹¹.

En este sentido, otro metaanálisis con inclusión de 6 ensayos clínicos, con más de 4.500 pacientes incluidos, se comparó el riesgo de presentar eventos vasculares así como los sangrados en pacientes con FA no valvular, tratados con AVK o ácido acetilsalicílico (AAS). Los resultados mostraron que los sujetos tratados con AVK, comparados con los pacientes tratados con AAS, presentaron una incidencia menor de ictus de cualquier tipo (2,4 frente a 4,5 eventos por 100 pacientes-año; *hazard ratio* [HR] 0,55; IC del 95%: 0,43-0,71), con una incidencia menor de eventos cardiovasculares (HR: 0,71; IC del 95%: 0,59-0,85), pero las hemorragias fueron algo mayores en los tratados con anticoagulación (2,2 frente a 1,3 eventos por 100 pacientes-año; HR: 1,71; IC del 95%: 1,21-2,41)¹⁴.

Tabla 2. Limitaciones de los fármacos antivitaminas K

Estrecha ventana terapéutica

Necesidad de monitorización frecuente del INR para el ajuste de dosis

Respuesta impredecible

Interacciones frecuentes con otros fármacos y alimentos

Comienzo y desaparición de acción lentos

Necesidad de terapia puente (heparina)

INR: International Normalized Ratio.

A pesar de la extensa evidencia respecto a la eficacia de los AVK en cuanto a la prevención de ictus en la FA, además del riesgo de hemorragias, estos fármacos presentan una serie de limitaciones (tabla 2). Los AVK tienen una lenta aparición/desaparición de la acción. Esto hace que se tenga que suspender este tratamiento días antes de una intervención quirúrgica, siendo necesario el solapamiento con heparina. Lo mismo ocurre tras el procedimiento quirúrgico. Pero sin lugar a dudas, sus principales inconvenientes son dos: su estrecha ventana terapéutica y su poca utilización en pacientes de riesgo^{3,15}.

El estrecho rango terapéutico exige la realización de controles y ajustes periódicos de la dosis, para mantener un *International Normalized Ratio* (INR) entre 2,0 y 3,0. Además, el ajuste se ve dificultado porque estos fármacos muestran múltiples interacciones con medicamentos y alimentos. Asimismo, situaciones como infecciones intercurrentes y otras situaciones clínicas también pueden modificar los controles del INR. De hecho, datos de diferentes ensayos clínicos muestran que sólo alrededor del 65% de los pacientes anticoagulados por FA tienen un INR en rango¹⁶. Estos porcentajes son incluso peores en la práctica clínica

habitual¹⁷. En este sentido cabe remarcar que los programas de autocontrol del INR, utilizados desde hace más de 10 años, han demostrado excelentes resultados. Así, en un reciente metaanálisis esta estrategia demostró una reducción del 50% de eventos tromboembólicos¹⁸.

Todas estas limitaciones también influyen que haya pacientes con una indicación de anticoagulación y que no reciban este tratamiento. Así, por ejemplo, en un estudio se observó que tan sólo el 40% de los pacientes con FA que presentaron un primer ictus estaban en tratamiento con warfarina; además, el 74% de los pacientes que sufrían un ictus y recibían antiacoagulación presentaban un INR inferior a 2³.

Antiagregación en la fibrilación auricular

El estudio ACTIVE (*Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events*)-VV se diseñó para conocer si la combinación de clopidogrel 75 mg/día más AAS 75-100 mg/día era no inferior a la anticoagulación oral crónica (warfarina para un objetivo de INR 2-3) en la prevención de eventos cardiovasculares, en una población de sujetos con FA y uno o más factores de riesgo para ictus. La variable primaria del estudio fue la combinación de un primer episodio de ictus, embolismo sistémico, infarto de miocardio (IAM) o muerte vascular. El estudio fue interrumpido precozmente debido a la clara superioridad de warfarina: aquellos sujetos tratados con este fármaco presentaron un riesgo anual de un 3,93% frente a un 5,60% del grupo de doble antiagregación (RR: 1,44; IC del 95%: 1,18-1,76; $p = 0,0003$)¹⁹.

El ACTIVE-A se realizó con el objetivo de investigar si la adición de clopidogrel (75 mg) al AAS reduciría el riesgo de presentar

eventos vasculares en pacientes con FA con un riesgo incrementado de ictus, pero en los que el tratamiento con AVK no era adecuado. Los pacientes fueron distribuidos aleatoriamente para recibir clopidogrel (75 mg) o placebo, una vez al día, añadidos al AAS. La variable primaria del estudio fue la combinación de ictus, IAM, embolismo sistémico o muerte de causa vascular. Tras 3,6 años de seguimiento, los eventos vasculares mayores ocurrieron en un 6,8% por año en los pacientes tratados con clopidogrel más AAS y en un 7,6% en los tratados sólo con AAS (RR: 0,89; IC del 95%: 0,81-0,98; $p < 0,01$). Esta reducción fue todavía mayor para la prevención de ictus en los pacientes que recibieron clopidogrel (RR: 0,72; IC del 95%: 0,62-0,83; $p < 0,001$). Sin embargo, los sangrados mayores fueron más frecuentes en aquellos sujetos tratados con clopidogrel (2,0% por año frente a 1,3% por año; RR: 1,57; IC del 95%: 1,29-1,92; $p < 0,001$)²⁰.

Respecto a la combinación de AVK y antiagregación en la FA, la mayoría de los estudios no han demostrado una superioridad clara del uso de los AVK con un INR objetivo en torno a 2 más antiagregantes, respecto a la anticoagulación oral crónica tradicional, con un INR entre 2 y 3²¹.

El uso de la antiagregación se reserva para aquellos pacientes con FA de bajo riesgo embólico o no tributarios de recibir tratamiento con AVK pese a estar indicados. El uso de la doble antiagregación en la FA no dispone todavía de unas recomendaciones contundentes. A pesar de ello, y en espera de nuevas recomendaciones, las últimas guías del American College of Chest Physicians (ACCP) recomiendan su uso en aquellos pacientes de riesgo intermedio (recomendación 2B) o de alto riesgo (recomendación 1B), según la escala de CHADS₂, no tributarios de tratamiento con AVK, pese a estar indicado²².

Tratamiento con los nuevos anticoagulantes orales en la fibrilación auricular

Debido a la complejidad que supone el empleo de los AVK en la práctica clínica habitual, se ha desarrollado una amplia actividad investigadora en busca de nuevos ACO que, previniendo eficazmente las complicaciones tromboembólicas de la FA, superen las limitaciones de warfarina/acenocumarol. A pesar de ello, los AVK presentan algunas ventajas que les permiten mantener todavía un lugar privilegiado en el tratamiento antitrombótico en la FA (tabla 3). Aunque actualmente se están investigando varios ACO, existen tres que tienen un desarrollo clínico y evidencia científica publicada muy avanzada, como son dabigatran, rivaroxaban y apixaban.

Propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas de los nuevos anticoagulantes orales (tabla 4)

Dabigatran etexilato

Es un profármaco sin actividad farmacológica que, tras su administración oral, es rápidamente absorbido en el estómago e intestino y transformado, mediante una hidrólisis en el plasma y el hígado, a dabigatran, su forma activa. Este inhibe de forma competitiva y reversible la trombina, tanto la libre como la unida al coágulo, así como la actividad plaquetaria inducida por la trombina.

Existe una clara correlación positiva entre las concentraciones plasmáticas de dabigatran y su efecto anticoagulante. El tiempo hasta alcanzar la concentración máxima del fármaco en sangre es de 0,5-2 h. La administración de dabigatran con la comida no modifica la biodisponibilidad del fármaco. La vida media es de 12-14 h en voluntarios sanos. Respecto a la eliminación de dabigatran, esta se realiza principalmente por vía urinaria (85%), mientras que la

Tabla 3. Ventajas comparativas de los fármacos antivitaminas K y los nuevos anticoagulantes orales

Ventajas AVK	Ventajas nuevos ACO
Más de 60 años de experiencia	No necesitan monitorización
Conocimiento de sus efectos a largo plazo	No requieren ajuste de dosis frecuente
Mayor facilidad en el manejo del sangrado grave como complicación	Efecto anticoagulante estable y con respuesta predecible
La necesidad de controles del INR, permite evaluar el grado de cumplimiento	Mínimas interacciones farmacológicas y con alimentos
Vida media larga (posibles olvidos hacen que el paciente esté menos tiempo sin efecto anticoagulante)	Inicio y final de acción rápidos
Mayor conocimiento en situaciones muy concretas (obesidad, insuficiencia renal o hepática, ancianos)	
Precio	

AVK: fármacos antivitaminas K; ACO: anticoagulantes orales; INR: International Normalized Ratio.

excreción fecal sólo alcanza el 6%. Dabigatran está contraindicado en pacientes con un filtrado glomerular (FG) inferior a 30 ml/min.

En cuanto a las interacciones con otros fármacos, dabigatran no ha demostrado tener inhibición o inducción de las principales isoenzimas del citocromo P450. No obstante, se ha descrito un incremento del 60% en la exposición de dabigatran en la coadministración con la amiodarona, y una reducción de un tercio en la concentración máxima de aquel con el pantoprazol. En pacientes que reciben concomitantemente dabigatran etexilato y verapamilo, la dosificación se debe reducir a 220 mg tomados en una

Tabla 4. Propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas de los nuevos anticoagulantes orales

	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban
Objetivo	Trombina	Factor Xa	Factor Xa
Profármaco	Sí	No	No
Biodisponibilidad (%)	4-10	> 80	> 50
Tiempo de concentración máxima (h)	1-2	2-4	3-4
Vida media (h)	14-17	7-11	10-14
Frecuencia de administración	Bid	Una vez al día	Bid
Metabolismo CYP450	No	Sí (32%)	Sí (15%)
Eliminación			
Renal	80%	66%*	25%
Fecal	No (< 5%)	35%	55-75%
Antídoto	No	No	No

*33% forma activa, 33% forma inactiva.

cápsula de 110 mg dos veces al día (bid). En esta situación, ambos fármacos deben tomarse a la vez. Dabigatran no debe darse a pacientes que tomen ketoconazol por vía sistémica, ciclosporina, itraconazol o tacrolimus.

Rivaroxaban

Se trata de un inhibidor oral directo del factor Xa, altamente selectivo. La inhibición de la actividad del factor Xa es dependiente de la dosis. Su absorción es rápida, alcanzando las concentraciones máximas a las 2-4 h de haberse ingerido el fármaco. Puede tomarse con o sin alimentos. La unión a las proteínas plasmáticas es elevada

(92-95%). Dos tercios de la dosis administrada de rivaroxaban se metabolizan en el hígado en metabolitos inactivos. Estos son eliminados a partes iguales por la vía fecal y renal. El otro tercio de la dosis administrada se elimina directamente también por vía renal. La vida media de eliminación se sitúa entre 7 y 11 h.

El uso concomitante de rivaroxaban con inductores potentes del CYP3A4, como la rifampicina, la fenitoína, la carbamazepina o el fenobarbital, puede causar una disminución de las concentraciones plasmáticas de aquel y deben administrarse concomitantemente con precaución. Por otra parte, no se recomienda el uso de rivaroxaban en pacientes que reciben tratamiento concomitante con antimicóticos azólicos (excepto el fluconazol), o con inhibidores de la proteasa del VIH, dado que estos fármacos son potentes inhibidores del CYP3A4 y de la P-gp, y pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de rivaroxaban, aumentando el riesgo de hemorragia.

Apixaban

Se trata de un inhibidor oral directo del factor Xa, altamente selectivo. La inhibición de la actividad del factor Xa es dependiente de la dosis. Su absorción es rápida, alcanzando las concentraciones máximas a las 2-4 h de haberse ingerido el fármaco. Puede tomarse con o sin alimentos. La unión a las proteínas plasmáticas es elevada (92-95%). Dos tercios de la dosis administrada de apixaban se metabolizan en el hígado en metabolitos inactivos. Estos son eliminados a partes iguales por la vía fecal y renal. El otro tercio de la dosis administrada se elimina directamente también por vía renal. La vida media de eliminación se sitúa entre 7 y 11 h.

No se recomienda su uso en pacientes que reciben tratamiento sistémico concomitante con inhibidores potentes del CYP3A4

y de la P-gp, tales como antimicóticos azólicos o inhibidores de la proteasa de VIH, ya que estos fármacos pueden incrementar el doble la exposición a apixaban. Por otra parte, la administración concomitante de este fármaco con inductores potentes del CYP3A4 y de la P-gp (rifampicina, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital o hierba de San Juan) puede causar una reducción de aproximadamente el 50% en la exposición a apixaban, por lo que deben coadministrarse con precaución.

Evidencia científica de los nuevos anticoagulantes orales en la fibrilación auricular

En los últimos años se han publicado importantes ensayos clínicos sobre la eficacia y la seguridad de los nuevos ACO en pacientes con FA. A continuación se muestran los hallazgos más relevantes de estos, que se resumen en la tabla 5.

Dabigatran: estudio RE-LY

Fue el primero en publicarse²³. El estudio RE-LY (*Randomized Evaluation of Long-term anticoagulation therapy*) es un estudio aleatorizado con administración ciega de dos dosis fijas de dabigatran, pero con titulación abierta de las dosis de warfarina. Se incluyeron unos 18.000 pacientes con FA no valvular y al menos un factor de riesgo tromboembólico (ictus o ataque isquémico transitorio [AIT], fracción de eyección del ventrículo izquierdo < 40%, ICC en clase funcional \geq II en los 6 meses previos, y una edad \geq 75 años, o una edad de 65 a 74 años más DM, HTA o enfermedad coronaria) y que no presentasen contraindicaciones para la anticoagulación. Los criterios de exclusión fueron: cardiopatía severa, ictus previo 14 días antes o ictus severo 6 meses antes de la aleatorización, FG inferior a 30 ml/min, hepatopatía activa o embarazo. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a

Tabla 5. Principales estudios finalizados en fibrilación auricular con los nuevos o

	RE-LY			
Diseño	Aleatorizado, abierto			
N.º de pacientes	18.113			
Comparación	Warfarina frente a dabigatran 150 mg bid o 110 mg bid			
Edad media (años)	71,5			
Ictus previo	20%			
CHADS ₂				
Media	2,1			
≥ 3	32%			
Uso previo de AVK	50%			
INR en rango terapéutico	64%			
Seguimiento medio (años)	2			
RESULTADOS (%/año)	W	110 mg	p	150 mg
Eficacia				
Ictus o embolismo sistémico	1,69	1,53	< 0,001	1,11
Mortalidad	4,13	3,75	NS	3,64
Seguridad				
Hemorragia mayor	3,36	2,71	< 0,05	3,11
Ictus hemorrágico	0,38	0,12	< 0,001	0,10

AVK: fármacos antivitamina K; FG: filtrado glomerular; INR: International Normalized Ratio;
 *Se trata de la población de seguridad.

anticoagulantes orales

ROCKET			ARISTOTLE			
Aleatorizado, doble ciego			Aleatorizado, doble ciego			
14.264			18.201			
Warfarina frente a rivaroxaban 20 mg/día (15 mg si FG 30-49 ml/min)			Warfarina frente a apixaban 5 mg bid (2,5 mg si > 80 años, < 60 kg o creatinina > 1,5 mg/dl)			
73			70			
54,7%			19,5%			
3,47			2,1			
87%			30%			
62,4%			57,1%			
55%			62%			
1,8			1,8			
p	W	Riv	p	W	Ap	p
< 0,001	2,2	1,7	0,02*	1,6	1,27	< 0,001
NS	4,91	4,52	NS	3,94	3,52	< 0,05
NS	3,45	3,6	NS	3,09	2,13	< 0,001
< 0,001	0,44	0,26	< 0,05	0,44	0,24	< 0,05

NS: no significativo.

warfarina (INR 2,0-3,0), dabigatran 110 mg bid o dabigatran 150 mg bid. El objetivo principal de eficacia fue la variable combinada de ictus/embolismo sistémico. El objetivo principal de seguridad fueron las hemorragias mayores.

La edad media fue de 71,5 años, la CHADS₂ media fue de 2,1 y aproximadamente el 20% tenían antecedentes de ictus/AIT. La media de tiempo en rango terapéutico porcentual fue del 64%. El seguimiento medio fue de 2 años.

Los resultados principales del estudio mostraron que dabigatran 110 mg bid frente a warfarina presentó unas tasas comparables de ictus/embolismo sistémico (1,69% por año con warfarina y 1,53% por año con dabigatran 110 mg bid; RR: 0,91; IC del 95%: 0,74-1,11; $p < 0,001$ para no inferioridad), con reducciones estadísticamente significativas tanto del ictus hemorrágico como de las tasas de sangrado grave, sangrados totales, sangrados potencialmente mortales y sangrados intracraneales. En cambio, el dabigatran 150 mg bid frente a warfarina presentó reducciones estadísticamente significativas del ictus/embolismo sistémico (1,69% por año con warfarina y 1,11% por año con dabigatran 150 mg bid; RR: 0,66; IC del 95%: 0,53-0,82; $p < 0,001$ para superioridad), del ictus hemorrágico, así como de los sangrados totales, sangrados potencialmente mortales y sangrados intracraneales, con unas tasas comparables de sangrados graves. El principal efecto adverso fue la dispepsia en los pacientes que recibieron dabigatran, en comparación con warfarina ($p < 0,001$ para ambas dosis de dabigatran).

En un subanálisis del estudio RE-LY, dabigatran, independientemente de la dosis, comparado con warfarina presentó menos riesgo de sangrados tanto intracraneales como extracraneales en sujetos menores de 75 años. En cambio, en aquellos con 75 años o más presentaron una menor incidencia únicamente los sangra-

dos intracraneales, con ambas dosis de dabigatran frente a warfarina²⁴.

En otro subanálisis del estudio RE-LY, realizado para valorar si la calidad del control del INR de warfarina durante el seguimiento tenía importancia en los resultados, se observó que no había interacción entre la calidad del control de INR respecto a la variable primaria (ictus y embolia sistémica), para ambas dosis de dabigatran. En cuanto a la hemorragia intracraneal, dabigatran, independientemente de la dosis, fue superior a warfarina, con independencia de la calidad del control del INR. En cuanto a la hemorragia mayor, dabigatran 110 mg bid presentó menos hemorragias que warfarina, independientemente del control del INR, mientras que dabigatran 150 mg bid presentó más hemorragias en aquellos centros con controles del INR en los cuartiles inferiores y hemorragias mayores similares en aquellos centros con INR en los cuartiles superiores. Respecto a los eventos vasculares totales y la mortalidad, los beneficios de dabigatran fueron superiores en aquellos centros con peores controles del INR²⁵.

Rivaroxaban: ROCKET-AF

El ensayo clínico ROCKET-AF (*Rivaroxaban Once daily, oral, direct factor Xa inhibition Compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation*) es un estudio aleatorizado doble ciego en el que los pacientes fueron distribuidos aleatoriamente a recibir rivaroxaban 20 mg/día (15 mg/día para pacientes con un FG entre 30 y 49 ml/min) o warfarina (INR 2,0-3,0)²⁶. Se incluyeron más de 14.000 pacientes con FA no valvular y un riesgo de ictus de moderado a elevado. Los criterios de inclusión fueron pacientes con FA documentada al menos 6 meses antes de la aleatorización y que presentaran antecedentes de ictus/AIT/embolismo sistémico, o al menos dos de los siguien-

tes factores de riesgo: ICC o una fracción de eyección del 35%, hipertensión, una edad de 75 años o más, o DM. El objetivo principal de eficacia fue la variable combinada de ictus (isquémico o hemorrágico) o de embolismo sistémico. El objetivo principal de seguridad fue la variable combinada de hemorragia mayor o no mayor clínicamente relevante.

La edad media fue de 73 años; el 54,8% de los sujetos tenían antecedentes de ictus/AIT/embolismo sistémico, y la CHADS₂ media fue de 3,47. La media de tiempo en rango terapéutico porcentual se situó en el 55%.

En el análisis de eficacia, la variable primaria ocurrió en 188 pacientes del grupo de rivaroxaban (1,7% por año) y en 241 en el grupo de warfarina (2,2% por año; HR: 0,79; IC del 95%: 0,66-0,96; $p < 0,001$ para no inferioridad). En el análisis de intención de tratar, la variable ocurrió en 269 pacientes en el grupo de rivaroxaban (2,1% por año) y en 306 pacientes el grupo de warfarina (2,4% por año; HR: 0,88; IC del 95%: 0,74-1,03; $p < 0,001$ para no inferioridad; $p = 0,12$ para superioridad). En el análisis de seguridad de la población, rivaroxaban fue superior a warfarina en la reducción de la incidencia de ictus y embolismos sistémicos (1,7 % frente a 2,2 %, $p = 0,002$). Las hemorragias mayores y no mayores clínicamente relevantes ocurrieron en 1.475 pacientes en el grupo de rivaroxaban (14,9% por año) y en 1.449 en el grupo de warfarina (14,5% por año; HR: 1,03; IC del 95%: 0,96-1,11; $p = 0,44$), con reducciones significativas en las hemorragias intracraneales (0,5% frente a 0,7%; $p = 0,02$) y de los sangrados fatales (0,2% frente a 0,5%; $p = 0,003$) en el grupo de rivaroxaban.

Con estos resultados, los autores concluyeron que en pacientes con FA rivaroxaban no fue inferior a warfarina en la prevención de ictus o embolismo sistémico. No hubo diferencias significativas

entre los grupos en relación con el riesgo de hemorragias mayores, si bien los sangrados intracraneales, los fatales y en órgano crítico ocurrieron con menor frecuencia en el grupo de rivaroxaban.

En un subanálisis del estudio ROCKET se analizaron los mismos objetivos de eficacia (ictus y embolismo sistémico) y de seguridad (hemorragia mayor y no mayor clínicamente relevante), en dos grupos según su FG (de acuerdo con la fórmula de Cockcroft-Gault): pacientes con FG de 50 ml/min o superior (que recibían una dosis de rivaroxaban 20 mg una vez al día) y aquellos con un FG entre 30 y 50 ml/min (que recibían una dosis inferior, 15 mg una vez al día)²⁷. De los 14.264 pacientes distribuidos aleatoriamente en el ROCKET-AF, 2.950 (20,7%) tenían insuficiencia renal moderada (FG 30-49 ml/min). Estos pacientes, respecto a aquellos con un FG superior a 50 ml/min, eran mayores, con una edad media de 79 años, tenían puntuaciones más elevadas en la escala CHADS₂ con una media de 3,7 ± 1 puntos (un 22% tenían puntuaciones de 5-6 puntos, comparado con un 13% en el grupo de FG ≥ 50 ml/min), presentaban mayor prevalencia de ICC e IAM previo, IMC menores y presentaban con menor frecuencia ictus o AIT y DM. Las medias de tiempo en rango terapéutico en los pacientes distribuidos aleatoriamente a warfarina eran similares (57,7% en el grupo de insuficiencia renal moderada y 58,0% para los pacientes con FG ≥ 50 ml/min).

En cuanto a los resultados de eficacia, los pacientes con insuficiencia renal moderada presentaban ictus o embolismo sistémico (el objetivo principal de eficacia) en mayor frecuencia, tanto en el grupo de rivaroxaban como en el de warfarina. Así, había 2,32 ictus/embolismo sistémico por 100 pacientes-año con rivaroxaban 15 mg/día comparado con 2,77 por 100 pacientes-año con warfarina (HR: 0,84; IC del 95%: 0,57-1,23). Estos resultados eran consistentes con los que presentaban el grupo de pacientes

con FG mayor o igual a 50 ml/min (1,57 por 100 pacientes-año con rivaroxaban 20 mg y 2,00 por 100 pacientes-año con warfarina; HR: 0,84; IC del 95%: 0,57-1,23).

Respecto a la variable principal de seguridad, esta también ocurrió con mayor frecuencia en el grupo de insuficiencia renal que en el de FG mayor o igual a 50 ml/min, independientemente del tratamiento asignado. Sin embargo, no había diferencias significativas en el objetivo principal de seguridad en aquellos pacientes tratados con rivaroxaban 15 mg/día respecto a aquellos tratados con warfarina (HR: 0,98; IC del 95%: 0,84-1,14) y tampoco en aquellos con un FG mayor o igual a 50 ml/min (tratados con rivaroxaban 20 mg/día) respecto a warfarina (HR: 1,04; IC del 95%: 0,96-1,13). Cabe destacar que la muerte por sangrado fue menor en los pacientes tratados con rivaroxaban, ya sea en el grupo con insuficiencia renal (HR: 0,39; IC del 95%: 0,15-0,99) como en aquellos con FG mayor o igual a 50 ml/min (HR: 0,55; IC del 95%: 0,32-0,93).

Así pues, tenemos otra opción con evidencia científica de eficacia y seguridad para tratar a los pacientes ancianos con insuficiencia renal moderada o grave, combinación frecuente en los pacientes atendidos por internistas, con la dosis de 15 mg/día.

Apixaban: ARISTOTLE/AVERROES

El último de estos ensayos clínicos publicado ha sido el ARISTOTLE (*Apixaban for Reduction In Stroke and Other Thromboembolic Events in atrial fibrillation*), aunque previamente se había publicado el ensayo AVERROES (*Apixaban Versus ASA to reduce the risk of stroke*)^{28,29}. El estudio AVERROES era a doble ciego y aleatorizado para apixaban 5 mg bid (2,5 mg bid en poblaciones especiales) frente a AAS (81-324 mg/día) en pacientes con FA que no toleraron o se preveía que no tolerarían los AVK²⁹. Se estudiaron unos 5.600

pacientes con los siguientes criterios de inclusión: edad mayor de 50 años, FA documentada en los 6 meses previos a la inclusión con al menos un factor de riesgo para ictus. Un 72% de los pacientes aleatorizados tenían una CHADS₂ menor o igual a 2 puntos y un 28%, mayor o igual a 3 puntos. El estudio se paró precozmente por un análisis interno que demostró más de un 50% de reducción del objetivo primario de ictus o embolismo sistémico en los pacientes tratados con apixaban. Este objetivo primario ocurrió en un 3,9% por año en el grupo de AAS frente a un 1,7% por año en el grupo de apixaban ($p < 0,001$). La hemorragia mayor ocurrió en porcentajes similares en ambos grupos (1,2% en el grupo de AAS y 1,4% en el de apixaban; $p = 0,33$). Tampoco hubo diferencias en cuanto al ictus hemorrágico en ambos grupos (con una ratio de 0,2% por año en ambos grupos). Además, el AAS fue significativamente peor tolerado que apixaban. Así pues, en pacientes con intolerancia a los AVK, el AAS resultó inferior a apixaban en cuanto a la prevención de ictus, con un riesgo de sangrado similar.

En el estudio ARISTOTLE se comparaba apixaban 5 mg bid con warfarina (INR 2,0-3,0) en más de 18.000 pacientes²⁸. Los criterios de inclusión fueron pacientes con FA no valvular y al menos un factor de riesgo adicional para ictus: edad mayor de 75 años, ictus, AIT o embolismo sistémico previos, ICC sintomática en los 3 meses previos o fracción de eyección menor del 40%, DM o HTA en tratamiento farmacológico. Los criterios de exclusión fueron: FA debida a una causa reversible, estenosis mitral severa o moderada, otras indicaciones de anticoagulación que la FA, ictus previo de menos de 7 días, necesidad de AAS a dosis superior a 165 mg/día, tratamiento concomitante con AAS y clopidogrel e insuficiencia renal severa ($FG < 25$ ml/min). Se administraron dos dosis de 5 mg, mientras que en aquellos pacientes con dos o más de los siguientes criterios se administraron 2,5 mg bid: edad

mayor de 80 años, peso inferior a 60 kg o concentraciones de creatinina superiores a 1,5 mg/dl (133 $\mu\text{mol/l}$). El objetivo principal de eficacia fue el ictus o el embolismo sistémico. El objetivo principal de seguridad fue la hemorragia mayor de acuerdo con los criterios de la ISTH¹⁰.

En cuanto a las características clínicas de los pacientes incluidos, la edad media fue de 70 años, aproximadamente el 19,5% de los sujetos tenían antecedentes de ictus/AIT/embolismo sistémico, y la CHADS₂ media fue de 2,1. El seguimiento medio fue de 1,8 años.

En cuanto a los resultados, la tasa anual de la variable primaria fue de 1,27% por año en el grupo de apixaban y de 1,60% por año en el grupo de warfarina (HR: 0,79; IC del 95%: 0,66-0,95; $p < 0,001$ para no inferioridad; $p = 0,01$ para superioridad). Las tasas de hemorragia mayor fueron 2,13% por año en el grupo de apixaban frente a 3,09% por año en el grupo de warfarina (HR: 0,69; IC del 95%: 0,60-0,80; $p < 0,001$), y las de muerte por cualquier causa, 3,52% y 3,94%, respectivamente (HR: 0,89; IC del 95%: 0,80-0,99; $p = 0,047$). Asimismo, las tasas de ictus hemorrágico (HR: 0,51; IC del 95%: 0,35-0,75; $p < 0,001$) también fueron menores en el grupo de apixaban. Con estos resultados los autores concluyeron que, en los pacientes con FA, apixaban fue superior a warfarina en la prevención de ictus o embolismo sistémico, causando menos hemorragias y una menor mortalidad.

Perspectivas futuras

Con los resultados de los tres ensayos podemos afirmar que existe evidencia científica de que los nuevos ACO suponen una alternativa, al menos igual de eficaz y más segura que los AVK, en la prevención del ictus en los pacientes con FA. Son necesarios

estudios comparativos entre los tres fármacos para poder definir la superioridad en cuanto a eficacia y seguridad entre ellos, pues existen diferencias entre los distintos estudios que los hacen difícilmente comparables. Los principales aspectos diferenciales son:

- Diseño del estudio.
- Criterios de inclusión.
- Criterios de exclusión.
- Objetivo de seguridad/definición de hemorragia mayor.
- Riesgo tromboembólico de los pacientes incluidos.
- Tiempo en rango terapéutico del INR.

A pesar de estas diferencias, y salvando matices, los resultados de los estudios RE-LY, ROCKET-AF y ARISTOTLE van a cambiar la práctica clínica diaria en cuanto al tratamiento antitrombótico en el paciente con FA no valvular. En un reciente trabajo se analiza el beneficio clínico neto, teniendo en cuenta los criterios de inclusión y el resultado de los tres principales ensayos³⁰. El beneficio clínico neto se obtiene cuantificando el balance entre el riesgo de ictus isquémico y el de hemorragia intracraneal, según la fórmula: (Ictus isquémico en pacientes NO tratados – Ictus isquémico en pacientes con anticoagulación) – 1,5 (Hemorragia intracraneal en pacientes NO tratados – Hemorragia intracraneal en pacientes con anticoagulación). Según este estudio y extrapolando los datos a un Registro Nacional danés, en los pacientes con CHADS₂ mayor o igual a 1 punto o CHA₂DS₂-VASc mayor o igual a 2 puntos, los tres nuevos ACO eran superiores a warfarina en cuanto al beneficio clínico neto, a pesar del riesgo hemorrágico. En aquellos pacientes con riesgo de ictus y hemorrágico elevados, los tres fármacos presentan un beneficio clínico neto superior a warfarina.

Teniendo en cuenta que diversos estudios han demostrado que un porcentaje de pacientes con FA e indicación de anticoagula-

ción no la reciben, es muy posible que la introducción de estos nuevos fármacos optimice la implementación de las guías, incrementándose el número de pacientes con anticoagulación. Sin embargo, dabigatran es el primer fármaco aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) y la European Medicines Agency y comercializado actualmente para la prevención de ictus en la FA, tanto en Estados Unidos como en Europa. Recientemente rivaroxaban también ha sido comercializado con esta indicación en Europa y Estados Unidos.

Las guías americanas sobre FA de la American Heart Association han publicado una actualización específica sobre dabigatran (recomendación 1B). Se propone este fármaco como una alternativa útil a warfarina para la prevención de ictus y tromboembolismo sistémico en pacientes con FA paroxística a permanente y factores de riesgo para ictus o embolismo sistémico no portadores de prótesis valvular cardíaca o enfermedad valvular hemodinámicamente significativa, insuficiencia renal severa (FG < 15 ml/min) o enfermedad hepática avanzada³¹. Otras guías americanas, las recientes guías del ACCP (9.^a ed.), sugieren el uso de dabigatran en lugar de los AVK, manteniendo este tratamiento en aquellos pacientes bien adaptados y con controles correctos del INR²². En este sentido, mencionar que, a pesar de que en el estudio RE-LY se estudiaron las dosis de 110 y 150 mg de dabigatran, finalmente la FDA aprobó las dosis de 150 mg y la de 75 mg, para los pacientes con insuficiencia renal severa (FG 15-30 ml/min). Los motivos que mencionan para justificar esta aprobación son la evidencia de una superioridad de la dosis de 150 mg, pero no de la dosis de 110 mg, especialmente en tres situaciones concretas donde presumiblemente se administraría esta dosis menor: pacientes ancianos, con insuficiencia renal moderada y pacientes con antecedentes de hemorragia³².

No obstante, y dado el avance en el conocimiento de los nuevos ACO se han publicado en el 2012 las últimas Guías respecto el manejo de la FA de la European Society of Cardiology^{13,33}. En esta actualización, fruto de la no inferioridad de los nuevos ACO respecto a los AVK, asociado a un mejor perfil de seguridad, sobre todo en cuanto a la reducción de las hemorragias intracraneales, se recomiendan como preferibles los nuevos ACO a los AVK en la mayoría de pacientes con FA no valvular, siempre ciñéndose al uso como el empleado en los ensayos clínicos al respecto³³. En esta actualización también se hace referencia al beneficio clínico neto superior de los nuevos ACO a warfarina en los pacientes con CHA₂DS₂-VASc igual o superior a 2 puntos (recomendación IB), comentado anteriormente³⁰. Así mismo, destacar que se aconseja tomar el pulso a los > 65 años para intentar detectar precozmente a los pacientes con FA asintomática. Los puntos clave respecto al tratamiento antitrombótico que aparecen en esta reciente actualización son:

- La eficacia de la prevención del ictus con AAS es débil, con un riesgo de hemorragia mayor (e intracraneal) no significativamente diferente al de los AVK, especialmente en los ancianos.
- El uso de terapia antiplaquetaria (como AAS-clopidogrel o menos eficaz, AAS en monoterapia) para la prevención de ictus en la FA debe limitarse a aquellos pacientes que se niegan a cualquier forma de anticoagulación.

Sin embargo, debe considerarse que los nuevos ACO también presentan limitaciones e incertidumbres. Una de ellas es que son más caros que los AVK. Aunque es cierto que no requieren controles, se debe valorar en qué tipo de pacientes las nuevas alternativas son coste-efectivas y en cuáles no. En este sentido son interesantes los análisis de coste-efectividad. Así, dabigatran ha demostrado su efi-

ciencia en cuanto a calidad por año de vida en pacientes mayores de 65 años con riesgo embólico al menos intermedio ($\text{CHADS}_2 \geq 1$)³⁴. Otro ejemplo sería la recomendación de rivaroxaban por parte de NICE como tratamiento para la prevención de ictus y embolia sistémica en pacientes con FA no valvular, considerándose una opción de tratamiento coste-efectiva para el sistema nacional de salud británico. La falta de antídoto, la posible peor adherencia por no necesitar monitorización, las (aunque escasas) interacciones farmacológicas o la escasa experiencia en la práctica clínica habitual, son otras de las limitaciones de los nuevos ACO. Además, es recomendable ceñirse a las características de los pacientes que se indican en ficha técnica. En este sentido, tanto dabigatran como rivaroxaban están indicados en pacientes con FA no valvular que tengan uno o más factores de riesgo.

En conclusión, será interesante conocer el funcionamiento de estos fármacos en la práctica clínica habitual y sus efectos a largo plazo. De todas formas, existe evidencia científica contundente que asegura para estos nuevos ACO un lugar privilegiado dentro del arsenal antitrombótico en la FA.

Bibliografía

1. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault LE, Selby JV, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) study. *JAMA*. 2001;285:2370-5.
2. Furberg CD, Psaty BM, Manolio TA, Gardin JM, Smith VE, Rautaharju PM. Prevalence of atrial fibrillation in elderly subjects (the Cardiovascular Health Study). *Am J Cardiol*. 1994;74:236-41.
3. Gladstone DJ, Bui E, Fang J, Laupacis A, Lindsay MP, Tu JV, et al. Potentially preventable strokes in high-risk patients with atrial fibrillation who are not adequately anticoagulated. *Stroke*. 2009;40:235-40.
4. Lin HJ, Wolf PA, Kelly-Hayes M, Beiser AS, Kase CS, Benjamin EJ, et al. Stroke severity in atrial fibrillation. The Framingham Study. *Stroke*. 1996;27:1760-4.

5. Marini C, De Santis F, Sacco S, Russo T, Olivieri L, Totaro R, et al. Contribution of atrial fibrillation to incidence and outcome of ischemic stroke: results from a population-based study. *Stroke*. 2005;36:1115-9.
6. Anderson DC, Kappelle LJ, Eliasziw M, Babikian VL, Pearce LA, Barnett HJ. Occurrence of hemispheric and retinal ischemia in atrial fibrillation compared with carotid stenosis. *Stroke*. 2002;33:1963.
7. Reinhold T, Lindig C, Willich S, Bruggenjürgen B. The costs of atrial fibrillation in patients with cardiovascular comorbidities: a longitudinal analysis of German health insurance data. *Europace*. 2011;13:1275-80.
8. Coyne KS, Paramore C, Grandy S, Mercader M, Reynolds M, Zimetbaum P. Assessing the direct costs of treating nonvalvular atrial fibrillation in the United States. *Value Health*. 2006;9:348-56.
9. Stewart S, Murphy N, Walker A, McGuire A, McMurray JJ. Cost of an emerging epidemic: an economic analysis of atrial fibrillation in the UK. *Heart*. 2004;90:286-92.
10. Schulman S, Kearon C; Subcommittee on control of anticoagulation of the scientific and standardization committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. *J Thromb Haemost*. 2005;3:692-4.
11. 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.
12. Hylek EM, Evans-Molina C, Shea C, Henault LE, Regan S. Major hemorrhage and tolerability of warfarin in the first year of therapy among elderly patients with atrial fibrillation. *Circulation*. 2007;115:2689-96.
13. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, et al. European Heart Rhythm Association. European Association for Cardio-Thoracic Surgery Guidelines for the management of atrial fibrillation. The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2010;31:2369-429.
14. Van Walraven C, Hart RG, Singer DE, Laupacis A, Connolly S, Petersen P, et al. Oral anticoagulants vs. aspirin in nonvalvular atrial fibrillation: an individual patient meta-analysis. *JAMA*. 2002;288:2441-8.
15. Hylek EM, Go AS, Chang Y, Jensvold NG, Henault LE, Selby JV, et al. Effect of intensity of oral anticoagulation on stroke severity and mortality in atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2003;349:1019-26.

16. Kalra L, Yu G, Perez I, Lakhani A, Donaldson N. Prospective cohort study to determine if trial efficacy of anticoagulation for stroke prevention in atrial fibrillation translates into clinical effectiveness. *BMJ*. 2000;320:1236-9.
17. Matchar DB, Samsa GP, Cohen SJ, Oddone EZ, Jurgelski AE. Improving the quality of anticoagulation of patients with atrial fibrillation in managed care organizations: results of the managing anticoagulation services trial. *Am J Med*. 2002;113:42-51.
18. Heneghan C, Ward A, Perera R. Self-monitoring of oral anticoagulation: systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Lancet*. 2012;379:322-34.
19. Connolly S, Pogue J, Hart R, Pfeffer M, Hohnloser S, Chrolavicius S, et al. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the atrial fibrillation clopidogrel trial with irbesartan for prevention of vascular events (active w): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2006;367:1903-12.
20. Connolly SJ, Pogue J, Hart RG, Hohnloser SH, Pfeffer M, Chrolavicius S, et al. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;360:2066-78.
21. Gulløv AL, Koefoed BG, Petersen P, Pedersen TS, Andersen ED, Godtfredsen J, et al. Fixed minidose warfarin and aspirin alone and in combination vs adjusted-dose warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation: second Copenhagen atrial fibrillation, aspirin, and anticoagulation study. *Arch Intern Med*. 1998;158:1513-21.
22. You JJ, Singer DE, Howard PA, Lane DA, Eckman MH, Fang MC, et al. Antithrombotic therapy for atrial fibrillation. *Chest*. 2012;141(2 Suppl):e531S-75S.
23. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361:1139-51.
24. Eikelboom JW, Wallentin L, Connolly SJ, Ezekowitz M, Healey JS, Oldgren J, et al. Risk of bleeding with 2 doses of dabigatran compared with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation: an analysis of the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy (RE-LY) trial. *Circulation*. 2011;123:2363-72.
25. Wallentin L, Yusuf S, Ezekowitz MD, Alings M, Flather M, Franzosi MG, et al. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin at different levels of international normalized ratio control for stroke prevention in atrial fibrillation: an analysis of the RE-LY trial. *Lancet*. 2010;376:975-83.

26. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365:883-91.
27. Fox KA, Piccini JP, Wojdyla D, Becker RC, Halperin JL, Nessel CC, et al. Prevention of stroke and systemic embolism with rivaroxaban compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation and moderate renal impairment. *Eur Heart J.* 2011;32:2387-94.
28. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365:981-92.
29. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, Diener HC, Hart R, Golitsyn S, et al. AVERROES steering committee and investigators. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;364:806-17.
30. Banerjee A, Lane DA, Torp-Pedersen C, Lip GH. Net clinical benefit of new oral anticoagulants (dabigatran, rivaroxaban, apixaban) versus no treatment in a "real world" atrial fibrillation population: a modelling analysis based on a nationwide cohort study. *Thromb Haemost.* 2012; 107:584-9.
31. Wann LS, Curtis AB, Ellenbogen KA, Estes NA 3rd, Ezekowitz MD, Jackman WM, et al. 2011 ACCF/AHA/HRS focused update on the management of patients with atrial fibrillation (update on dabigatran): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association task force on practice guidelines. *Circulation.* 2011; 123:1144-50.
32. Beasley BN, Unger EF, Temple R. Anticoagulant Options: Why the FDA Approved a Higher but Not a Lower Dose of Dabigatran. *N Engl J Med.* 364;19:1788-90.
33. Task Force Members. 2012 focused update of 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 Aug 24. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 22922413.
34. 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 atrial fibrillation. *Ann Intern Med.* 2011;154:1-11.



Science For A Better Life



Soluciones pensando en ti