



Nuevos anticoagulantes orales en fibrilación auricular no valvular

New oral anticoagulants in nonvalvular atrial fibrillation

Andrés F. Buitrago, MD.⁽¹⁾, Mabel Gómez, MD.⁽¹⁾; Mariana Soto, MD.⁽¹⁾; Jesús H. Díaz, MD.⁽¹⁾

Bogotá, DC. Colombia.

La fibrilación auricular es la arritmia cardíaca sostenida más común y su prevalencia se duplica cada decenio por encima de los cincuenta años. Entretanto, las condiciones clínicas que más se asocian con ésta son la hipertensión arterial, la insuficiencia cardíaca, la enfermedad valvular cardíaca y la diabetes mellitus. Como complicaciones está la falla cardíaca, pero tal vez una de las peores son los eventos cardioembólicos, que ocurren aproximadamente en 4,5% de los pacientes no anticoagulados. El tratamiento antitrombótico con antagonistas de la vitamina K fue, durante más de cincuenta años, la única alternativa disponible, a pesar de sus múltiples limitaciones, las mismas que llevaron al desarrollo de nuevos fármacos anticoagulantes que disminuyen muchos de los problemas de los antagonistas de la vitamina K. Pueden agruparse en dos clases: inhibidores orales directos de la trombina e inhibidores orales del factor X activado. Tanto dabigatrán, rivaroxabán como apixabán, cuentan ya con estudios clínicos controlados aleatorizados que apoyan su uso en el tratamiento antitrombótico de la fibrilación auricular y recientemente se incluyeron en las guías basadas en la evidencia como alternativa (ACC) e incluso con un grado de recomendación superior (CCS, CHEST) al de los antagonistas de la vitamina K.

PALABRAS CLAVE: fibrilación auricular, anticoagulantes, medicina basada en la evidencia.

Atrial fibrillation is the most common sustained cardiac arrhythmia and its prevalence doubles every decade for people older than fifty years. Meanwhile, the clinical conditions most associated with it are hypertension, heart failure, valvular heart disease and diabetes mellitus. Complications include heart failure, but perhaps one of the worst ones are the stroke events, which occur in approximately 4.5% of not anticoagulated patients. Antithrombotic therapy with vitamin K antagonists was for over fifty years the only alternative available, despite its many limitations. These limitations led to the development of new anticoagulant drugs that reduce many of the problems of vitamin K antagonists. They fall into two classes: direct oral thrombin inhibitors and oral activated factor X inhibitors. Dabigatran, rivaroxaban and apixaban, already rely on randomized controlled trials that support its use in antithrombotic therapy for atrial fibrillation and were recently included in the evidence-based guidelines as an alternative (ACC) and even with a higher grade of recommendation (CCS, CHEST) to that of the the vitamin K antagonists.

KEYWORDS: atrial fibrillation, anticoagulants, evidence-based medicine.

(Rev Colomb Cardiol 2012; 19(4): 184-191)

Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá, Bogotá, DC., Colombia.

(1) Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá. Calle 119 No. 7-75, Bogotá, Colombia.

Correspondencia: Dr. Andrés Felipe Buitrago Sandoval. Calle 119 No. 7-75. Tel.: (571) 6 03 03 03. Ext.: 54 92 Bogotá, DC. Colombia. Correo electrónico: abuitrag@uniandes.edu.co

Recibido: 26/07/2012. Aceptado: 09/08/2012.

Introducción

En la actualidad, la fibrilación auricular es la arritmia cardíaca sostenida más frecuente, cuya prevalencia oscila entre 1% a 2% de la población general con proporciones que pueden variar entre 0,1% en adultos menores de 55 años de edad y 9% en adultos mayores de 80; sin embargo, la prevalencia se duplica cada decenio por encima de los 50 años. Por otro lado, el número de hombres y mujeres con fibrilación auricular es similar, pero se observa una prevalencia mayor de 60% en mujeres mayores de 75 años de edad. Las condiciones clínicas que más se asocian con fibrilación auricular son la hipertensión arterial, la insuficiencia cardíaca, la enfermedad valvular cardíaca y la diabetes mellitus (1).

Bien se sabe que la importancia de una enfermedad en salud pública depende del número de personas afectadas así como de la morbilidad y mortalidad que causa. En este sentido, las secuelas de la fibrilación auricular son cuantiosas, por ejemplo, falla cardíaca como consecuencia de un tiempo de llenado ventricular deficiente. Pero, el tromboembolismo cerebral y sistémico como consecuencia de la estasis sanguínea y la frecuencia ventricular no controlada, es tal vez una de las complicaciones más serias en la medida que tiene implicaciones directas sobre la calidad de vida. Se estima que esta complicación puede darse hasta en 4,5% de los pacientes no anticoagulados (1), razón suficiente para que el tratamiento anticoagulante constituya una de las piedras angulares del tratamiento de esta patología cardíaca.

Durante más de cincuenta años, los antagonistas de la vitamina K, como la warfarina, fueron tal vez la única alternativa para el tratamiento oral de estos pacientes (2), a pesar de las múltiples y muy conocidas limitaciones que complicaban su uso (3). El grado de prolongación de INR según la dosis de warfarina es impredecible debido a múltiples factores, entre los que se incluyen las interacciones con medicamentos, alimentos o variabilidad genética (4, 5), que obligan al clínico a realizar frecuentes monitoreos del INR y ajustes de la dosis. Aún con un estricto control, en la práctica diaria es muy difícil mantener a los pacientes en INR terapéutico más del 65% del tiempo. Además, esta población tiene tasas de sangrado mayores, cercanas al 3% por año (5).

Las limitaciones descritas llevaron al desarrollo de nuevos fármacos anticoagulantes que disminuyen parte de los inconvenientes de los antagonistas de la vitamina

K (3). Así, estas nuevas medicinas pueden agruparse en dos clases: inhibidores orales directos de la trombina (como el dabigatrán etexilato y AZD0837) e inhibidores orales del factor Xa (rivaroxabán, apixabán, edoxabán, betrixabán, YM150, entre otros).

Farmacología de los nuevos anticoagulantes

Dentro de las ventajas que ofrecen los nuevos anticoagulantes, están las concentraciones plasmáticas estables que suprimen la necesidad de monitorización rutinaria de la coagulación (3). Así mismo, inhiben un solo paso en la cascada de la coagulación, a diferencia de los antagonistas de la vitamina K que bloquean varios pasos pues reducen la síntesis de los factores de la coagulación dependientes de dicha vitamina (3). El inicio de acción rápido y el riesgo bajo de interacciones medicamentosas y con alimentos, los convierten también en una opción atractiva para el clínico (6). No obstante, cabe resaltar que una de las ventajas que siguen teniendo los antagonistas de la vitamina K es la ausencia de eliminación renal, que permite usarlos en pacientes con disminución de la función renal (6).

Los inhibidores directos de la trombina se unen a ésta y bloquean la conversión de fibrinógeno a fibrina; así mismo, impiden la amplificación de la cascada de coagulación al frenar la activación de los factores X, VII y IX y la activación plaquetaria (3). Su efecto no sólo se ejerce sobre la trombina libre, sino sobre la trombina unida a la fibrina. El dabigatrán etexilato es en el momento el único inhibidor directo de la trombina que ha completado los estudios fase III para su uso en prevención de accidente cerebrovascular en fibrilación auricular (3).

Los inhibidores directos del factor X activado (FXa), son la familia más grande de nuevos anticoagulantes orales. Rivaroxabán, apixabán y edoxabán inhiben selectivamente y de manera directa el FXa y así, la generación de trombina (6). Tanto rivaroxabán como apixabán inhiben el FXa libre y aquel unido a la protrombinasa (6). Por su parte, el FXa tiene un rol sumamente importante en la cascada de la coagulación en la medida en que cataliza la conversión de protrombina a trombina; una sola molécula de FXa genera más de mil moléculas de trombina, por lo que su inhibición reduce de manera significativa la activación de la cascada de coagulación así como la activación plaquetaria mediada por trombina (7) (Figura 1, tablas 1 y 2).

Estudios clínicos

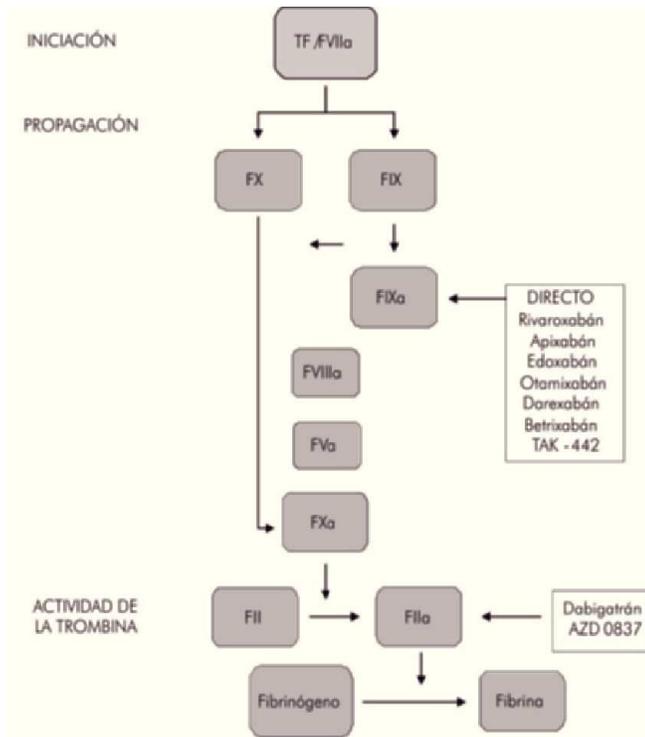


Figura 1. Sitio de acción de los nuevos anticoagulantes orales. Adaptada de: ESC Working Group on Thrombosis—Task Force on Anticoagulants in Heart Disease Position Paper. *New Oral Anticoagulants in Atrial Fibrillation and Acute Coronary Syndromes*. JACC 2012; 59 (16). FII: factor II, FIIa: factor II activado, FV: factor V, FVIIa: factor VII activado, FIBA: factor VIII activado, FIX: factor IX, FIXa: factor IX activado, FX: factor X, FXa: factor X activado.

Dabigatrán está aprobado en Colombia, Estados Unidos, Europa y Canadá para la prevención de accidente cerebrovascular/embolismo sistémico en pacientes con fibrilación auricular. En el RE-LY (Randomized Evaluation of Long-term Anticoagulation Therapy), se aleatorizaron 18.113 pacientes con fibrilación auricular (CHADS₂ promedio 2,1) a dabigatrán 110 mg o 150 mg cada 12 horas versus warfarina, para mantener INR entre 2,5 y 3,0. El desenlace primario (accidente cerebrovascular/embolismo sistémico) se presentó en 1,69% del grupo de warfarina, comparado con 1,53 en el brazo de dabigatrán 110 mg (RR 0,91; CI 95%, 0,74-1,11) y 1,11 con dabigatrán 150 mg (RR 0,66; CI 95% 0,53-0,82; p<0,001). Ocurrió sangrado mayor en 3,36% con warfarina, 2,71% con dabigatrán 110 mg (RR 0,8; p<0,003) y 3,11% con dabigatrán 150 mg (RR 0,93; p<0,31). Las tasas de beneficio clínico neto (accidente cerebrovascular/embolismo sistémico, embolismo pulmonar, infarto, muerte o sangrado mayor) fueron 7,64% por año con warfarina, 7,09% por año con dabigatrán 110 mg (RR versus warfarina 0,92; 0,84-1,02) y 6,91 por año con dabigatrán 150 mg (RR versus warfarina 0,91; 0,82-1,0). Los pacientes con dabigatrán tenían más hemorragia gastrointestinal y el doble de dispepsia (8).

Rivaroxabán está aprobado en Colombia, Estados Unidos, Europa y Canadá para la prevención de accidente cerebrovascular/embolismo sistémico en pacientes con fibrilación auricular. El estudio 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), aleatorizó 14.264 pacientes con fibrilación auricular (CHADS₂ promedio 3,5) a rivaroxabán 20 mg (15 mg si tenían depuración de creatinina entre 30 y 49 mg/dL) o warfarina. El desenlace primario de eficacia se presentó en 2,2% de los pacientes con warfarina y 1,7% con rivaroxabán (RR 0,79; 0,66-0,96). En un análisis secundario, por intención de tratar, las tasas respectivas fueron 2,4% versus 2,1% (RR 0,88; 0,75-1,03; p=0,12 para superioridad). Las tasas de sangrado mayor fueron 3,4% por año con warfarina y 3,6% por año con rivaroxabán (RR 1,04). Hubo menos sangrado intracraneal y fatal pero más sangrado gastrointestinal con rivaroxabán. No fue reportado el dato del efecto clínico neto. No hubo diferencias en la incidencia de infarto del miocardio (9).

Apixabán no ha sido aprobado aún por la Food and Drug Administration (FDA, su sigla en Inglés) o por la European Medicine Agency (EMA, su sigla en Inglés).

Tabla 1.

CLASIFICACIÓN DE LOS MEDICAMENTOS ANTICOAGULANTES.

| Fase en la cascada de coagulación | Fármaco |
|---|--|
| Inhiben la fase de iniciación | |
| Inhibidores del complejo TF/FVIIa | Proteínas anticoagulantes de nemátodos |
| Inhibidores de la propagación | |
| Inhibidores indirectos del FXa | Fondaparinux Idraparinux |
| Inhibidores selectivos directos del FXa | Rivaroxabán Apixabán Edoxabán |
| Antagonistas de la vitamina K | Warfarina |
| Inhibidores de la actividad de la trombina | |
| Inhibidores indirectos de la trombina | Heparina no fraccionada Heparina de bajo peso molecular |
| Inhibidores directos de la trombina | Dabigatrán |

FVIIa: factor VII activado, FXa: factor X activado, TF: factor tisular.

Tabla 2.
CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS DE LOS NUEVOS ANTICOAGULANTES ORALES PARA FIBRILACIÓN AURICULAR.

| | Dabigatrán | Rivaroxabán | Apixabán | Edoxabán |
|-----------------------------------|--|--|---|--|
| Mecanismo de acción | Inhibidor selectivo directo del factor IIa | Inhibidor selectivo directo del factor Xa | Inhibidor selectivo directo del factor Xa | Inhibidor selectivo directo del factor Xa |
| Ruta de administración | Oral | Oral | Oral | Oral |
| Dosis | | | | |
| TFG \geq 60 mL/min | 150 mg BID o 110 mg BID | 20 mg QD | 5 mg BID | - |
| TFG 50-59 mL/min | 150 mg BID o 110 mg BID | 20 mg QD | 5 mg BID | - |
| TFG 30-49 mL/min | 150 mg BID o 110 mg BID | 15 mg QD | 5 mg BID | - |
| TFG 15-29 mL/min | No datos de RCT | No datos de RCT | 5 mg BID (solo si TFG > 25 mL/min) Considerar 2,5 mg BID | - |
| TFG < 15/min (en diálisis) | No datos de RCT | No datos de RCT | No datos de RCT | - |
| Biodisponibilidad oral (%) | 6,5 | 80-100 | 50 | 62 |
| Vida media (h) | 12-14 | 5-13 | 8-15 | 7-10 |
| Metabolismo | Esterasas | Hepático (CYP3A4) | Hepático (CYP3A4) | Hepático |
| Eliminación renal (%) | 85 30 metabolitos inactivos) | 66 (36 sin cambios, | 27 | 50 |
| Tiempo para inhibición máxima (h) | 0,5-2 | 1-4 | 1-4 | 1-2 |
| Antídoto | No | No | No | No |
| Potenciales interacciones | Inhibidores de la P-gp: Verapamilo: reducir dosis. Dronedarona: evitar. Inductores potentes de la P-gp: evitar. | Inhibidores potentes de la CYP3A4 y P-gp: evitar. Inductores potentes de la CYP3A4 y P-gp: usar con precaución | Inhibidores potentes de la CYP3A4 Y P-gp: evitar. Inductores potentes de la CYP3A4 y P-gp: usar con precaución. | Inhibidores de la P-gp: reducir dosis Inductores potentes de la P-gp: evitar |
| Reacciones adversas | Dolor abdominal, dispepsia, sangrado, gastritis, edema, esofagitis, sangrado gastrointestinal o intracraneal, prurito. | Agranulocitosis, sangrado, colestasis, disuria, sangrado gastrointestinal, ictericia, hepatitis, calambres musculares, síndrome de Steven-Johnson, síncope, trombocitopenia. | Anemia, hemorragia, náuseas, trombocitopenia, epistaxis, aumento de las transaminasas. | - |
| Contraindicaciones y precauciones | Sangrado*, embarazo, lactancia, cirugía. | Sangrado*, lactancia, coagulopatía, enfermedad hepática, sangrado gastrointestinal, anestesia espinal. | Sangrado activo, hepatopatía asociada a coagulopatía, hipersensibilidad, embarazo, lactancia. | - |

Inhibidores potentes de la CYP3A4: antifúngicos, cloranfenicol, claritromicina, inhibidores de la proteasa. Inhibidores de la P-gp: verapamilo, amiodarona, quinidina, claritromicina. Inductores de la P-gp: rifampicina, carbamazepina, fenitoína. Inductores potentes de la CYP3A4: fenitoína, fenobarbital
 BID: dos veces al día, CYP: isoenzima citocromo P450, P-gp: glicoproteína P. QD: una vez al día. RCT: estudios clínicos aleatorizados. TFG: tasa de filtración glomerular.

* Contraindicación absoluta.

Adaptada de: ESC Working Group on Thrombosis—Task Force on Anticoagulants in Heart Disease Position Paper. *New Oral Anticoagulants in Atrial Fibrillation and Acute Coronary Syndromes*. JACC 2012; 59 (16).

En el estudio ARISTOTLE (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation study), se aleatorizaron (de forma doble ciego) 18.113 pacientes con fibrilación auricular (CHADS₂ promedio de 2,1) a apixabán 5 mg cada 12 horas (2,5 mg cada 12 horas a mayores de 80 años, menores de 60 kg o creatinina mayor a 2,5 mg/dL) o warfarina. La tasa de accidente cerebrovascular/embolismo sistémico fue de 1,6% por año con warfarina versus 1,27% con apixabán (RR 0,79; 0,66-0,95; $p < 0,001$). El sangrado mayor fue 3,09% con warfarina comparado con 2,13% con apixabán (RR 0,69; $p < 0,001$), con disminución significativa en el sangrado intracerebral y gastrointestinal. La tasa de beneficio clínico neto (accidente cerebrovascular/embolismo sistémico, sangrado mayor y mortalidad total) fue 4,11% con warfarina comparado con 3,17% con apixabán (RR 0,85; 0,78-0,92; $p < 0,001$). Las tasas de infarto del miocardio fueron 0,61% por año versus 0,53% con apixabán (RR 0,88; $p = 0,37$) (10).

De otro lado, en el estudio AVERROES (Apixaban Versus Acetylsalicylic Acid [ASA] to Prevent Stroke in Atrial Fibrillation Patients Who Have Failed or Are Unsuitable for Vitamin K Antagonist Treatment), se aleatorizaron (doble ciego), 5.590 pacientes con fibrilación auricular (CHADS₂ 2.0), no candidatos a anticoagulación con warfarina, a apixabán 5 mg cada 12 horas (2,5 cada 12 horas en pacientes seleccionados) o aspirina más clopidogrel, en un seguimiento a 1,1 años. Sin embargo, el estudio fue suspendido de forma prematura por marcadas diferencias significativas. La tasa de accidente cerebrovascular/embolismo sistémico fue de 3,7% por año con aspirina/clopidogrel versus 1,6% para apixabán (RR 0,45; 0,32-0,62; $p < 0,001$). Las tasas de sangrado mayor fueron 1,2% por año con aspirina/clopidogrel en comparación con 1,4% para apixabán (RR 1,13; $p < 0,57$), sin diferencias significativas en el sangrado intracranial o gastrointestinal (11).

El estudio ENGAGE AF (Evaluation of the novel factor Xa inhibitor edoxaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation: design and rationale for the Effective Anticoagulation with factor xA next Generation in Atrial Fibrillation-Thrombolysis In Myocardial Infarction study 48), aleatorizó 20.500 pacientes (CHADS₂ mayor a 2) a edoxabán versus warfarina, con los mismos desenlaces de eficacia y seguridad medidos en los tres estudios anteriores. Se espera la publicación de este ensayo clínico para finales de 2012 (Tabla 3).

En resumen, en cuanto a eficacia, comparados con warfarina, tanto dabigatrán 150 mg como apixabán son superiores, mientras dabigatrán 110 mg y rivaroxabán son

no inferiores. Con relación a seguridad, dabigatrán 110 mg y apixabán son superiores, mientras dabigatrán 150 mg y rivaroxabán son no inferiores. Hubo menos sangrado intracerebral con todos, en comparación con warfarina.

Las recomendaciones hechas por las guías internacionales previas, se basaron en un total de 2.900 pacientes comparando warfarina versus placebo, 3.990 comparando aspirina con placebo y 3.647 comparando warfarina con aspirina. Los tres estudios anteriores con los nuevos anticoagulantes, aleatorizaron más de 50.000 pacientes contra warfarina y 5.500 con apixabán y la combinación aspirina/clopidogrel. Los estudios para prevención primaria de warfarina comparado con el control, mostraron una reducción absoluta del riesgo (RAR) de 2,7% por año con un número necesario para tratar (NNT) de 37 para prevenir un accidente cerebrovascular al año. En el RE-LY, la RAR fue 0,58% (NNT 172) y en el ARISTOTLE 0,33% (NNT 333). Para prevención de hemorragia intracerebral, la RAR fue pequeña (dabigatrán 0,44%, NNT 227; rivaroxabán 0,2%, NNT 500; y apixabán 0,47, NNT 213).

Recomendaciones basadas en la evidencia

La Sociedad Europea de Cardiología recomienda la terapia antitrombótica basada en la presencia de factores de riesgo para accidente cerebrovascular y tromboembolismo, para lo cual sugiere estratificar el riesgo de acuerdo con la escala CHADS₂, especialmente en el ámbito del cuidado primario o de médicos no especialistas. Esta escala, de fácil recordación, asigna un punto a falla cardíaca, hipertensión arterial, edad mayor a 75 años y diabetes mellitus, y dos puntos a historia de accidente cerebrovascular. Cuando el puntaje es igual o mayor a dos, se recomienda anticoagular (recomendación clase I, nivel de evidencia A). Para pacientes con un factor de riesgo mayor o dos o más no mayores, también hay una clara indicación de anticoagulación a menos que ésta esté contraindicada (recomendación clase I, nivel de evidencia A). Aquellos con factores de riesgo no mayores clínicamente relevantes, tienen un riesgo medio de accidente cerebrovascular por lo cual se recomienda anticoagulación oral (recomendación clase I, nivel de evidencia A) incluso por encima de la antiagregación con aspirina (recomendación clase I, nivel de evidencia B). Finalmente, para pacientes con bajos factores de riesgo para embolismo, se sugiere antiagregación oral o ningún tratamiento antitrombótico (recomendación clase I, nivel de evidencia B). Estas guías, sin embargo, aún no dan recomendaciones sobre el uso de los nuevos anticoagulantes versus warfarina (1).

Tabla 3.
COMPARACIÓN DE ESTUDIOS CLÍNICOS DE LOS NUEVOS ANTICOAGULANTES ORALES.

| Parámetro | RE-LY | ROCKET AF | ARISTOTLE | AVERROES | ENGAGE AF |
|---|--|---|--|--|---|
| Características del estudio | | | | | |
| Criterios de inclusión | FA documentada en ECG en los últimos seis meses y al menos uno de los siguientes: ACV/AIT previo; FEVI < 40%; clase funcional ≥ NYHA II en los últimos seis meses; edad ≥ 75 años o 65-74 más DM, HTA o CAD. | FA no valvular documentada en ECG con riesgo moderado-alto de ACV indicado por: antecedente de ACV/AIT o embolismo sistémico; o al menos dos de los siguientes factores de riesgo: falla cardíaca o FEVI ≤ 35%, HTA, edad ≥ 75 años o DM. | FA o flutter auricular en el momento de la inclusión o más de dos episodios de FA o flutter documentados por ECG al menos con dos semanas de diferencia en los últimos trece meses. Además, al menos uno de los siguientes factores de riesgo: edad ≥ 75 años, ACV/AIT o embolismo sistémico previo, falla cardíaca sintomática en los últimos tres meses o FEVI ≤ 40%; DM; HTA que requiera manejo farmacológico. | Edad ≥ 50 años con FA documentada en los últimos seis meses o por ECG el día de la aleatorización. Además al menos uno de los siguientes factores de riesgo: ACV/AIT previo; edad ≥ 75 años; HTA en manejo; DM en manejo; falla cardíaca con clase funcional NYHA ≥ 2; FEVI ≤ 35%; enfermedad arterial periférica documentada. | Edad ≥ 21 años, historia de FA de cualquier duración documentada en ECG en los doce meses previos, con indicación de anticoagulación. |
| Grupos de tratamiento | Dabigatrán 150 mg BID; dabigatrán 110 mg BID. | Rivaroxabán 20 mg QD (15 mg QD si CrCl 30-49 mL/min). | Apixabán 5 mg BID. | Apixabán 5 mg BID. Apixabán 2,5 mg BID. (Pacientes con dos o más criterios: edad ≥ 80 años, peso ≤ 60 kg, creatinina ≥ 1,5 mg/dL) | Edoxabán 60 mg. Edoxabán 30 mg. |
| Grupo control | Warfarina dosis ajustada a INR 2,0-3,0 TTR 64%. | Warfarina dosis ajustada a INR 2,0-3,0. TTR 55%. | Warfarina dosis ajustada a INR 2,0-3,0 TTR 62%. | Aspirina 81-324 mg QD. | Warfarina dosis ajustada a INR 2,0-3,0. |
| Diseño del estudio | Aleatorizado, open label. | Aleatorizado, doble ciego, doble dummy. | Aleatorizado, doble ciego, doble dummy | Aleatorizado, doble ciego, doble dummy | Aleatorizado, doble ciego, doble dummy |
| Tamaño de la muestra | 18.113 | 14.264 | 18.201 | 5.590 | Estudio en curso. |
| Características de base de los pacientes | | | | | |
| Diagnóstico | FA y ≥ 1 factor de riesgo | FA y ≥ dos factores de riesgo | FA y ≥ un factor de riesgo | FA y ≥ un factor de riesgo | Estudio en curso. |
| CHADS ₂ medio | 2,1 | 3,5 | 2,1 | 2,0 | Estudio en curso. |
| Edad media (años) | 71,5 | 73,0 | 70,0 | 70,0 | Estudio en curso. |
| Tratamiento con aspirina (%) | 39,8 | 36,5 | 30,9 | - | Estudio en curso. |
| Desenlaces | | | | | |
| ACV y embolismo sistémico | Dabigatrán 150 mg: 1,11% (p < 0,001‡ y p<0,001§); dabigatrán 110 mg: 1,53% (p<0,001‡ and p=0,34§); warfarina: 1,69% | Rivaroxabán: 2,1% (p<0,001‡ y p= 0,12§); warfarina: 2,4%. | Apixabán: 1,27 (p<0,001‡ y p= 0,01§); warfarina: 1,60%. | Apixabán 1,6% (p< 0,001); ASA: 3,7% apixabán. | Estudio en curso. |
| Muerte por cualquier causa | Dabigatrán 150 mg: 3,64% (p= 0,051); dabigatrán 110 mg: 3,75% (p =0,13); warfarina: 4,13% | Rivaroxabán: 4,5% (p=0,15); warfarina: 4,9%. | Apixabán: 3,52%. (p=0,047); warfarina: 3,94%. | Apixabán 3,5% (P=0,07); ASA 4,4% | Estudio en curso. |
| Sangrado mayor | Dabigatrán 150 mg: 3,11% (p= 0,31); dabigatrán 110 mg: 2,71% (p= 0,003); warfarina: 3,36% | Rivaroxabán: 3,6% (p=0,58); warfarina: 3,4%. | Apixabán: 2,13% (p<0,001); warfarina: 3,09%. | Apixabán 1,4% (p=0,57); ASA 1,2%. | Estudio en curso. |
| Sangrado intracraneano | Dabigatrán 150 mg: 0,30% (p < 0,001); dabigatrán 110 mg: 0,23% (p<0,001); warfarina: 0,74%. | Rivaroxabán: 0,5% (p=0,02); warfarina: 0,7%. | Apixabán: 0,33% (p<0,001); warfarina: 0,80%. | Apixabán 0,4% (p=0,69); ASA 0,4%. | Estudio en curso. |
| NNT para prevenir ACV | 172 | - | 333 | 48 | |
| NNT para prevenir hemorragia intracerebral. | 227 | 500 | 213 | - | |

ACV: accidente cerebrovascular, AIT: accidente isquémico transitorio, BID: dos veces al día, CAD: enfermedad arterial coronaria, CrCl: depuración de creatinina, DM: diabetes mellitus, ECG: electrocardiograma, FA: fibrilación auricular, FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo, HTA: hipertensión arterial, NYHA: New York Heart Association, NNT: número necesario a tratar (NNT= 1/RRA) RRA: reducción de riesgo absoluto, QD: una vez al día, TTR: tiempo en rango terapéutico.

Adaptada de: O'Dell, et al. New oral anticoagulants for atrial fibrillation: a review of clinical trials. *Clinical Therapeutics* 2012; 34 (4).

Así mismo, el Colegio Americano de Cardiología recomienda la terapia antitrombótica en todos los pacientes con fibrilación auricular a menos que esté contraindicada (recomendación clase I, nivel de evidencia A), seleccionando los fármacos de acuerdo con el riesgo de accidente cerebrovascular versus sangrado (recomendación clase I, nivel de evidencia A) (12). En la actualización de las guías, recomiendan dabigatrán como alternativa a la warfarina para pacientes con fibrilación auricular paroxística a permanente, factores de riesgo para accidente cerebrovascular o embolismo sistémico sin enfermedad valvular hemodinámicamente significativa, falla renal severa (depuración creatinina < 15 mL/min) o enfermedad hepática avanzada (recomendación clase I, nivel de evidencia B) (13).

Las guías recientemente publicadas por CHEST, recomiendan la anticoagulación oral para pacientes con alto riesgo de accidente cerebrovascular y embolismo sistémico (recomendación clase I, nivel de evidencia A); en estos pacientes se aconseja el uso de dabigatrán 150 mg dos veces al día por encima de la anticoagulación con antagonistas de la vitamina K (recomendación clase II, nivel de evidencia B) (14).

Las guías canadienses, actualizadas en 2012, recomiendan el uso de dabigatrán, rivaroxabán y apixabán por encima de warfarina. Dabigatrán y apixabán mos-

traron mayor eficacia en comparación con warfarina, y rivaroxabán expuso una eficacia similar en cuanto a la prevención de accidente cerebrovascular en casos de fibrilación auricular. Así mismo, el sangrado con dabigatrán y rivaroxabán no fue mayor en comparación con warfarina, mientras que apixabán evidenció menores tasas. La recomendación respecto al uso de alguno de los nuevos anticoagulantes, es menos marcada en aquellos pacientes que se encuentren en tratamiento con warfarina y valores estables de INR (5) (Tabla 4).

Por último, aunque son claros los beneficios de estos nuevos medicamentos comparados con warfarina, el cotejo entre ellos no es sano debido a que, aunque todos los estudios incluyeron pacientes con fibrilación auricular y riesgo de accidente cerebrovascular, este último (CHADS₂) fue diferente en cada estudio. Por esta razón no se recomienda uno por encima de otro, al menos hasta que existan estudios cara a cara. Por su parte, los autores de esta revisión recomiendan individualizar el paciente, situarlo en la población de estudio más parecida, discutir con él las alternativas, las ventajas y desventajas, y finalmente tomar una decisión que bien puede ser el uso de estos nuevos medicamentos o continuar con la warfarina.

“Los médicos buenos tratan las enfermedades; los médicos excelentes tratan a los pacientes que tienen enfermedades”.

William Osler

Tabla 4.
RECOMENDACIONES BASADAS EN LA EVIDENCIA PARA LA ANTICOAGULACIÓN ORAL EN FIBRILACIÓN AURICULAR NO VALVULAR.

| Medicamento | AHA/ACC | Sociedad Europea de Cardiología | SCC | CHEST | Aprobado (FDA, EMA, INVIMA) |
|-------------------------------|----------------------------|---------------------------------|------------|-------|-----------------------------|
| Antagonistas de la vitamina K | IA | IA | - | - | FDA, EMA, INVIMA |
| Dabigatrán 150 mg | IB (Actualización 2011) | - | Alto grado | IIB | FDA, EMA, INVIMA |
| Rivaroxabán | - | - | Alto grado | - | FDA, EMA, INVIMA |
| Apixabán | - | - | Alto grado | - | - |

AHA/ACC: Asociación Americana del Corazón/Colegio Americano de Cardiología, EMA: Agencia Europea de Medicinas, FDA: Administración de Drogas y Alimentos, INVIMA: Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos, SCC: Sociedad Canadiense de Cardiología.

Bibliografía

1. The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2010; 31: 2369.
2. O'Dell KM, Igawa D, Hsin J. New oral anticoagulants for atrial fibrillation: a review of clinical trials. *Clinical Therapeutics* 2012; 34 (4).
3. ESC Working Group on Thrombosis—Task Force on Anticoagulants in Heart Disease Position Paper. New Oral Anticoagulants in Atrial Fibrillation and Acute Coronary Syndromes. *JACC* 2012; 59 (16).
4. Haris Umer Usman M, Raza S, Raza S, Ezekowitz M. Advancement in antithrombotics for stroke prevention in atrial fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol* 2008; 22: 129-137.
5. Focused 2012 Update of the Canadian Cardiovascular Society Atrial Fibrillation Guidelines: Recommendations for Stroke Prevention and Rate/Rhythm Control. *Canadian J Cardiol* 2012; 28: 125-136.
6. Armaganjian L, Eikelboom J, Healey JS, Morillo CA. New pharmacotherapy for stroke prevention in atrial fibrillation: update 2010. *Adv Ther* 2009; 26 (12): 1058-1071.
7. Ordovás Baines JP, Climent Grana E, Jover Botella A, Valero García I. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the new oral anticoagulants. *Farm Hosp*. 2009; 33 (3): 125-33.
8. RE-LY (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy). *N Engl J Med* 2009; 361: 1139-51.

9. 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). *N Engl J Med* 2011; 365: 883-891.
10. ARISTOTLE (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation study). *N Engl J Med* 2011; 365: 981-92.
11. AVERROES (Apixaban Versus Acetylsalicylic Acid [ASA] to Prevent Stroke in Atrial Fibrillation Patients Who Have Failed or Are Unsuitable for Vitamin K Antagonist Treatment) *N Engl J Med* 2011; 364: 806-17.
12. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the management of patients with atrial fibrillation. *Circulation* 2006; 114: 700-752.
13. ACCF/AHA/HRS Focused Update on the Management of Patients With Atrial Fibrillation (Update on Dabigatran). *JACC* 2011; 57 (11).
14. Antithrombotic Therapy for Atrial Fibrillation: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th. Ed.: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *CHEST* 2012; 141: e531S-e575S.