



resumen

Objetivo: evaluar el posible papel de los nuevos anticoagulantes orales en el tratamiento de la fibrilación auricular no valvular. **Material y métodos:** se realizó una revisión crítica basada en la información de ensayos clínicos y estudios observacionales sobre los nuevos anticoagulantes orales, disponibles en *Medline* y en las bases de datos de la FDA y EMA, actualizada a fecha de 30 de noviembre de 2011. **Resultados y conclusiones:** existen datos de la eficacia del dabigatrán, apixabán y rivaroxabán, pero deben utilizarse con precaución o pueden estar contraindicados en un grupo importante de pacientes, especialmente los de edad avanzada y los de patología hepática o renal significativa. No se dispone de datos concluyentes sobre su seguridad a largo plazo y ya se están generando alertas de seguridad en distintos países. Su elevado coste limita la utilización de estos medicamentos. No está justificado sustituir el tratamiento anticoagulante oral actual por los nuevos fármacos anticoagulantes en aquellos pacientes que el tratamiento convencional lo toleran bien y sus controles son estables. Se necesitan ensayos independientes para definir con precisión el papel de los nuevos fármacos en los pacientes con fibrilación auricular no valvular. **Palabras clave:** anticoagulantes orales, dabigatrán, rivaroxabán, apixabán, fibrilación auricular.

¿Cuál puede ser el papel de los nuevos anticoagulantes en la fibrilación auricular no valvular?



ACCESO ABIERTO

MIGUEL ÁNGEL IMÍZCOZ ZUBIGARAY
Cardiólogo del Complejo Hospitalario de Navarra

JUAN ERVITI LÓPEZ
Sección de Información y Asesoría del Medicamento. SNS-O

Los anticoagulantes que utilizamos, ¿serán sustituidos por nuevos fármacos?

En los últimos años se está produciendo un cambio significativo en el manejo de los fármacos anticoagulantes. Por una parte, se observa un importante aumento en la prescripción de los mismos, debido a que se utiliza el tratamiento anticoagulante en un número cada vez mayor de pacientes. Por otro lado, se ha trasladado su uso desde los servicios hospitalarios, especialmente de las unidades de anticoagulación, hasta la atención primaria, donde se indican y monitorizan en la mayoría de los pacientes.

No se ha modificado el criterio de anticoagular a los pacientes portadores de prótesis cardíacas o en la prevención secundaria de fenómenos embólicos. Sin embargo, ha aumentado el número de indicaciones para profilaxis de tromboembolismo venoso después de intervenciones quirúrgicas, en especial las realizadas a nivel de rodilla y cadera. También se ha aprobado su uso en la prevención del ictus en pacientes con fibrilación auricular (FA) sin enfermedad valvular, aumentando además la edad de los pacientes a los que se indica.

Con la finalidad de conseguir este beneficio anticoagulante, utilizamos fármacos como la heparina y sus derivados en la fase aguda de los procesos y los anticoagulantes por vía oral para mantener el efecto anticoagulante a largo plazo. El uso de estos fármacos, su dosificación, contraindicaciones, interacciones, etc., son bien conocidos por el clínico pero, en los últimos años, se están desarrollando nuevos fármacos que pueden desplazar su uso en algunas de las indicaciones que tienen los convencionales. Mediante estos nuevos anticoagulantes se pretende obtener una mayor comodidad de administración, un efecto más previsible y más seguro para el paciente.

Para hacernos idea de la dimensión del asunto, en Navarra, con una población aproximada de 600.000 habitantes, 11.637 pacientes recibieron alguna heparina de bajo peso molecular durante el año 2010, con una DHD = 4,4 (nº dosis diarias defi-

nidas/1.000 habitantes/día). Por otro lado, 12.043 pacientes fueron tratados con anticoagulantes orales (warfarina y acenocumarol), DHD = 7,5. En estas cifras no se contabilizan las dosis de ambos fármacos que se prescriben a nivel hospitalario.

Indicaciones de tratamiento anticoagulante. Estado actual

La enfermedad tromboembólica venosa o arterial es una causa importante de morbimortalidad en nuestro medio. En el año 2008, el Instituto Nacional de Estadística¹ informa que en Navarra se dieron 277 altas hospitalarias por flebitis, embolia y trombosis venosas como primer diagnóstico, que generaron 2.090 días de estancia. Por otra parte, se informaron 1.682 altas por enfermedad cerebrovascular, que generaron 19.601 estancias. La publicación sobre tromboembolismo pulmonar realizada por la Sociedad de Medicina Interna² describe que, entre 1999 y 2003, el número de altas en España por embolia pulmonar fue de 39.805, se realizó un primer diagnóstico de trombosis venosa profunda en 30.120 pacientes y se registró como segundo diagnóstico en 64.715 casos.

El ictus es una causa importante de incapacidad por las lesiones residuales que puede producir. Si analizamos su etiología, del total de ictus isquémicos (un 20% son de causa no bien definida), el 20% de ellos tienen base embólica cardíaca bien identificada y el 50% son de origen aterotromboembólico³. Tanto los claramente embólicos como los que tengan base aterotrombótica pueden ser tributarios de tratamiento anticoagulante profiláctico, temporal o permanente.

Por otra parte, se mantienen las indicaciones clásicas de anticoagulación en portadores de prótesis cardíacas, pacientes con enfermedad valvular cardíaca, sobre todo a nivel mitral, y pacientes con ictus que se encuentran en FA⁴. Además, los pacientes que ya han padecido un fenómeno tromboembólico, como un embolismo pulmonar, también son tributarios de tratamiento anticoagulante, al menos durante un periodo de tiempo⁵.

Proceso de coagulación

Si bien las tres fases que participan en la hemostasis son la activación plaquetar, la cascada de la coagulación propiamente dicha y la fibrinólisis, en este artículo nos vamos a referir a la intervención sobre el segundo de ellos. En el anexo I se describe un resumen de la cascada de la coagulación y los puntos donde actúa cada uno de los fármacos anticoagulantes⁶.

El efecto de dichos fármacos se basa en bloquear parcial o totalmente alguna de las proteínas implicadas en el proceso de coagulación. Los anticoagulantes orales lo hacen a nivel de la etapa de iniciación del proceso (factores II, VII, IX y X). Tanto la heparina sódica como la de bajo peso molecular lo hacen inhibiendo la protrombina. Los nuevos fármacos anticoagulantes tienen diferentes puntos de actuación en la fase de propagación del trombo. Mientras que el rivaroxabán y apixabán intervienen a nivel del factor Xa, el dabigatrán y ximelagatrán actúan a nivel del factor IIa, bloqueando la cascada de la coagulación como inhibidores directos de la trombina.

Fármacos utilizados en la actualidad y sus indicaciones más frecuentes

Ya desde hace más de 90 años se usa la heparina como fármaco anticoagulante⁷. Se trata de una cadena de polisacáridos con peso molecular entre 4 y 40 kDa que biológicamente actúa como cofactor de la antitrombina III, que es el inhibidor natural de la trombina. Se encuentra en pulmón, hígado, piel y células cebadas (mastocitos). Inhibe la acción de varios factores de la coagulación (IXa, Xa, XIa, XIIa), además de tener cierta acción sobre las plaquetas⁸ y el propio sistema fibrinolítico. Se administra por vía intravenosa (i.v.) y exige controles analíticos. Solo una parte de la molécula es activa y puede producir trombocitopenia, en especial si el tratamiento es prolongado.

Años más tarde, la molécula de heparina es modificada, manteniendo la porción activa, pero reduciendo su peso molecular a expensas de eliminar cadenas proteicas sin efecto farmacológico. Estas heparinas de bajo peso molecular (HBPM) mantienen su mismo mecanismo de acción pero con menos efectos colaterales, añadiendo además la ventaja de una frecuencia de administración más cómoda, la vía de administración subcutánea en lugar de i.v. y la no necesidad de controles.

El fondaparinux es un agente antitrombótico sintético relacionado con la heparina, derivado de

Los nuevos anticoagulantes han demostrado ser “no inferiores” a warfarina

polisacáridos polisulfatados, de cadena corta, que actúa inhibiendo selectivamente el factor Xa y, por tanto, la formación de trombina. Se administra por vía subcutánea y carece de efecto directo sobre las plaquetas.

La bivalirudina⁹ es un inhibidor selectivo directo de la trombina, similar al anticoagulante natural hiru-dina. Inhibe de forma reversible el lugar catalítico de la trombina neutralizando sus efectos, incluyendo la trombina atrapada en los coágulos ya formados. Al unirse reversiblemente a la trombina, los efectos anticoagulantes de la bivalirudina desaparecen poco después de la interrupción de su administración (vida media aproximada de 25 minutos). A diferencia de la heparina, la bivalirudina no requiere antitrombina III para su activación ni sus efectos son inhibidos por el factor IV plaquetario. Su indicación es el paciente sometido a intervención coronaria en el curso de la angina inestable¹⁰.

Los anticoagulantes orales convencionales son fármacos de uso muy extendido, especialmente a nivel ambulatorio, e indicados como profilaxis de tromboembolismo venoso (TEV) o de fenómenos embólicos arteriales. Se administran por vía oral desde hace más de 60 años. Actúan inhibiendo la vitamina K y los mayores inconvenientes son la necesidad de realizar controles regulares de coagulación, la interacción con otros fármacos y la necesidad de establecer anticoagulación “puente” con algún tipo de heparina cuando el paciente va a ser sometido a un procedimiento quirúrgico o vascular intervencionista.

Como se puede comprobar, cada fármaco de los que utilizamos tiene sus ventajas e inconvenientes. La principal ventaja es que son moléculas con mecanismos de acción conocidos, lo mismo que sus efectos secundarios. Los inconvenientes más destacables tienen que ver con la variabilidad de acción, la necesidad de realizar algún tipo de control y con las interacciones que presentan. En la tabla 1 se muestra un resumen de estas ventajas e inconvenientes.

Tabla 1. Ventajas e inconvenientes de los distintos anticoagulantes.

FÁRMACO	VENTAJAS	INCONVENIENTES
Heparina sódica	Acción rápida Eficaz Manejo ampliamente conocido	Puede producir trombocitopenia. Administración parenteral. Riesgo de hemorragia. Biodisponibilidad variable (solo un 30 % de la molécula tiene efecto anticoagulante), lo que da lugar a una respuesta no previsible. No se inhibe por factores de coagulación. Requiere controles de laboratorio.
Heparinas de bajo peso molecular	Administración 1 ó 2 veces/día No requiere monitorización. Eficaces Manejo ampliamente conocido	Administración parenteral. Riesgo de sangrado si hay fracaso renal. Riesgo de trombocitopenia (menor que con heparina sódica). Acción indirecta vía antitrombina. No se inhibe por factores de coagulación.
Fondaparinux	Una dosis diaria No precisa monitorización Eficaz	Administración parenteral. Riesgo de sangrado si hay fracaso renal. Acción indirecta vía antitrombina. No se inhibe por factores de coagulación.
Bivalirudina	Rápido efecto anticoagulante Indicado durante intervención coronaria No produce trombocitopenia en los pacientes en los que la heparina la produce	Administración intravenosa. Se debe monitorizar durante su administración el efecto sobre los parámetros de coagulación. No disponemos de antídoto. Se debe ajustar la dosis en pacientes con función renal alterada.
Fármacos antivitamina K	Administración oral Eficaz Manejo ampliamente conocido	Requieren controles periódicos de dosis. Presentan interacción con fármacos. Exige cambios de estrategia terapéutica previa a los procedimientos quirúrgicos.

Tabla 2. Factores que aumentan el riesgo de TEV.

Cáncer activo o en tratamiento.
 Edad mayor de 60 años.
 Ingreso en situación crítica.
 Datos de deshidratación.
 Trombofilia conocida.
 Obesidad.
 Co-morbilidad médica (insuficiencia cardiaca, patología metabólica, endocrina o respiratoria, infección activa).
 Historia personal o en familiar de primer grado de TEV, tratamiento anticonceptivo con estrógenos o terapia hormonal sustitutiva.
 Varices venosas con flebitis.

Tabla 3. Resumen de algunos de los factores que pueden aumentar el riesgo de hemorragias en los pacientes a los que se indica tratamiento anticoagulante.

Padecer hemorragia activa.
 Sufrir enfermedades presuntamente hemorrágicas (por ejemplo, fallo hepático agudo).
 Cuando el paciente sigue tratamiento anticoagulante previo y tiene INR > 2.
 Si se ha realizado punción lumbar en las últimas 4 horas o se prevé realizarla en las 12 horas siguientes.
 Ictus agudo.
 Trombocitopenia (número de plaquetas inferior a 75.000 / mm³).
 Hipertensión arterial sistólica no controlada (≥ 230/120 mm Hg).
 Alteraciones hemorrágicas heredadas no tratadas (por ejemplo hemofilia o enfermedad de Von Willebrand).

Riesgo de tromboembolismo venoso

Con el fin de valorar la indicación de tratamiento anticoagulante para la prevención de TEV, en cada paciente debemos tomar esta decisión en función del riesgo de padecer un TEV y, por otra parte, del posible incremento del riesgo de hemorragia asociado al fármaco antitrombótico.

Con carácter general podemos definir que tienen mayor riesgo de padecer un TEV aquellos pacientes que:

- padecen un problema clínico y han limitado la movilidad en los últimos 3 o más días
- han sido sometidos a una intervención quirúrgica o procedimiento ortopédico y:
- la anestesia supera los 90 minutos
- se trata de cirugía pélvica o de extremidades inferiores de duración superior a 60 minutos.

Al riesgo intrínseco del propio proceso padecido, se añaden otros factores de riesgo adicionales relacionados con aspectos previos del paciente¹¹ (tabla 2). Por otra parte, se debe intentar individualizar en el mismo paciente el riesgo de padecer una complicación hemorrágica (tabla 3). El análisis de estos aspectos: patología de base, riesgo de TEV y riesgo de hemorragia, nos ayudarán a tomar la decisión de iniciar o no el tratamiento anticoagulante, qué tipo de fármaco utilizaremos y cuál será la duración del mismo.

Breve descripción de los nuevos fármacos anticoagulantes

A continuación repasamos brevemente las características farmacológicas de los principales anticoagulantes orales.

Inhibidores directos del factor Xa

Son varios los fármacos que en este momento se encuentran en fase de evaluación, otros con indicaciones ya aceptadas o incluso en fase de ampliación de dichas indicaciones que, administrados por vía oral, son eficaces como anticoagulantes (razaxaban, apixabán, rivaroxabán). Algunos de ellos se encuentran en fase II de desarrollo (LY-517717, YM-150, etc.)¹².

La biodisponibilidad del **rivaroxabán** administrado por vía oral es del 80% con una vida media en torno a las 9 horas. La dosis habitual es de 10 mg al día, no precisa ajuste de dosis ni monitorización de coagulación. Interacciona con ketoconazol, antibióticos macrólidos e inhibidores de proteasa.

En las pruebas de laboratorio se ha observado que el rivaroxabán no produce activación plaquetar o agregación de las mismas en presencia de anticuerpos inductores de trombocitopenia procedentes de casos de trombocitopenia inducida por heparina. Ello puede apoyar su uso en los pacientes que presenten este problema¹³.

El **apixabán** se absorbe por vía oral, su vida media es de 12 horas, su excreción es renal en un 25% y el resto en forma de metabolitos o por vía hepática¹⁴.

Inhibidores directos de la trombina

Este grupo de fármacos también se administran por vía oral. El odiparcil se suspendió en fase II de desarrollo y el ximelagatrán también fue retirado por problemas de seguridad. En la actualidad, el dabigatrán se encuentra comercializado para la prevención de TEV y para su uso en fibrilación auricular.

El **ximelagatrán** es el primer fármaco comercializado para su administración por vía oral. Su eficacia clínica se evaluó en la prevención de fenómenos tromboembólicos después de la cirugía ortopédica, pero su comercialización se suspendió por los efectos adversos presentados, especialmente hepatotoxicidad¹⁵.

El **dabigatrán** se administra dos veces al día. Se excreta de forma inalterada por vía renal en un 80%, por lo que está limitado su uso en pacientes con insuficiencia renal¹².

En la tabla 4 se resumen algunos de los aspectos más destacables de las características farmacocinéticas de apixabán, dabigatrán y rivaroxabán⁶. También se describen algunas de las interacciones identificadas¹⁶.

Nuevos anticoagulantes en la prevención de accidentes cerebrovasculares en relación con la fibrilación auricular

La FA es la arritmia cardíaca más prevalente pudiendo estimar que, en nuestro medio, la padecen hasta un 10,3% de los pacientes mayores de 65 años y que sufren hipertensión arterial¹⁷.

Las implicaciones clínicas son en primer lugar de tipo hemodinámico, generando la sintomatología habitual que puede suponer su aparición y, en segundo lugar, el riesgo de padecer un fenómeno embólico. Con el fin de estimar el riesgo de fenó-

El perfil de seguridad de estos fármacos no está bien definido y ya se están publicando alertas de seguridad en distintos países

menos embólicos, clásicamente se estudia primero si el paciente padece una cardiopatía estructural (por ejemplo valvular o isquémica). Si no la presenta, la estimación del riesgo embólico suele hacerse utilizando la puntuación CHADS₂¹⁸, que tiene en cuenta la edad del paciente (que sea superior a 75 años), antecedentes o no de insuficiencia cardiaca, hipertensión arterial tratada, ser diabético o haber padecido una embolia, teniendo este hecho el doble de valor. Con este baremo se establece hasta 6 niveles, aceptando que presentar 2 o más puntos ya supone un riesgo significativo de embolismo.

Sin embargo, en la última guía de la Sociedad Europea de Cardiología sobre el manejo de la FA se ha ampliado esta valoración, incluyendo una nueva estimación de riesgo¹⁹. Se consideran como factores “mayores” la edad igual o superior a 75 años o un antecedente embólico. La presencia de cualquiera de ellos ya justificaría la anticoagulación. También se incorporan a los factores ya mencionados de la puntuación CHADS₂ otros factores “no mayores” como son: ser mujer, edad entre 65 y 74 años, fracción de eyección de ventrículo iz-

quierdo $\leq 0,40$ y padecer enfermedad vascular^{20,21}. La nomenclatura de este índice también ha quedado modificada, pasando a denominarla por su acrónimo CHA₂DS₂VASc. En base a esta clasificación, podemos estimar que el paciente cuya puntuación es de 2 ó más puntos supera el riesgo de un 2,2% de episodios embólicos por año. En este caso se indica tratamiento anticoagulante oral en vez de antiagregante (el riesgo anual teórico de ictus o embolia es del 2,2%, alcanzando el 15,2% si el paciente presenta la puntuación máxima de 9). En este momento todavía está extendido el uso de la puntuación CHADS₂ que sigue apareciendo en la mayor parte de las publicaciones.

Hoy en día las decisiones clínicas son más complejas y el profesional se enfrenta al dilema de valorar, por una parte, el riesgo de embolismo al que está sometido el paciente pero, por otra, el riesgo de sangrado que puede suponer indicar tratamiento anticoagulante oral de forma crónica. Con el fin de estimar este riesgo de sangrado en el paciente en fibrilación auricular, en los últimos años se han diseñado diferentes modelos de puntuación de riesgo. Recientemente se ha publicado el baremo HAS-BLED²² (acrónimo de hipertensión, alteración función renal/hepática, ictus, historia de hemorragia, labilidad de INR, edad por encima de 65 años, consumo de otros fármacos/alcohol).

Se asigna un punto a cada uno de los apartados y dos, como máximo, en los que son combinados (alteración renal y/o hepática, fármacos antiagregantes o antiinflamatorios no esteroideos y/o abuso de alcohol). Se estima que los pacientes con 3 o más factores presentan alto riesgo de hemorragia. Conociendo el riesgo estimado de embolismo y, por otra parte, el de hemorragias, debemos decidir el tratamiento antitrombótico que indicamos al pa-

Tabla 4. Características farmacocinéticas de fármacos anticoagulantes.

	APIXABÁN	DABIGATRÁN	RIVAROXABÁN
Dosis habituales	2,5 a 5 mg/12h	110 a 150 mg/12h	10 mg al día
Biodisponibilidad oral	50%	5 a 6%	60 a 90 %
Vida media en horas	10 a 15	7 a 16	6 a 9
Modo de excreción	Renal: 25%	Renal: 80%	Biliar o fecal: 28%.
Renal 66%			
Ajuste de dosis a peso y edad	NO	NO	NO
Monitorización de coagulación	NO	NO	NO
Interacciones	Inhibidores potentes de CYP3A4*	Inhibidores/activadores glicoproteína (P-gp)**	Inhibidores /activadores potentes de CYP3A 4***

(*) Ketonazol y diltiazem reducen la disponibilidad de apixabán; la rifampicina la aumenta.

(**) Incluye verapamil, claritomicina, amiodarona, rifampicina y quinina. La quinidina está contraindicada en pacientes que tomen dabigatrán.

(***) Incluye ketoconazol, antibióticos macrólidos e inhibidores de proteasa. Tanto rivaroxabán como posiblemente apixabán estén contraindicados con fármacos que inhiban simultáneamente el CYP3A4 y la P-gp, como los antifúngicos azólicos, ritonavir o claritromicina.

ciente. Posiblemente la edad sea el factor principal a tener en cuenta, especialmente en el riesgo de hemorragia intracraneal, estimándose un incremento del 1,1% por año en los pacientes con edad superior a 75 años o un aumento de riesgo relativo de 2,5 para los mayores de 85 años²³.

Cuando se indica anticoagulación oral con los fármacos convencionales, el objetivo es mantener el INR entre 2 y 3. El uso de los anticoagulantes orales, como ya se ha comentado antes, tiene dos inconvenientes fundamentales. Por un lado, hay que hacer controles de forma periódica para confirmar que se encuentra en rango terapéutico, hecho que se consigue en un 58% a 65%²⁴. Por otro lado, la tasa de cumplimiento no siempre es la deseada (llega a un 30% de abandonos).

Rivaroxabán

Se han publicado los resultados del estudio ROCKET-AF²⁵, que es un ensayo clínico de no inferioridad, aleatorizado y doble ciego, que compara rivaroxabán 20 mg/d (15 mg/d si el filtrado glomerular se encuentra entre 30 y 49 ml/min) frente a warfarina a dosis adecuadas para alcanzar un INR entre 2 y 3. Se incluyeron 14.264 pacientes con fibrilación auricular no valvular de edades comprendidas entre 65 y 78 años (media = 73). El 39,7% eran mujeres, hipertensos el 90,5%, el 62,5% tenían insuficiencia cardiaca y el 54% habían sufrido previamente un ictus, embolia o ataque isquémico transitorio. La media del baremo CHADS₂ es de 3,5 en ambos grupos. En la tabla 5 se expresan los resultados del ensayo en lo referente a la no inferioridad.

El número de hemorragias totales entre rivaroxabán y warfarina fueron similares, tanto las hemorragias totales por años (14,9% frente a 14,5%) como las hemorragias mayores (3,6% y 3,4% respectivamente). Existe una pequeña diferencia a favor del rivaroxabán en lo referente a hemorra-

Solo se justifica el uso de los nuevos anticoagulantes en pacientes mal controlados con warfarina o que no toleren este fármaco

gias intracraneales (0,4% de reducción de riesgo absoluto en el tiempo de duración del ensayo clínico), estimándose un NNT de 250 pacientes para evitar un episodio.

Los autores concluyen que, en pacientes con fibrilación auricular no valvular, el rivaroxabán no es inferior a warfarina y presenta una tasa de sangrados similar.

Un editorial publicado más tarde en la misma revista²⁶ se cuestiona si cumplirá el criterio de ser mejor que lo aprobado y ya en el mercado y en particular ¿se hará una evaluación de no inferioridad con respecto a dabigatrán?

Por otro lado, los evaluadores de la FDA manifestaron dos **objeciones** importantes al estudio ROCKET-AF. Una de ellas se refiere a que en este ensayo los valores de INR alcanzados en el grupo con warfarina fueron deficientes y peores que en otros ensayos similares. Comentan que no es posible conocer la eficacia real del rivaroxabán frente a warfarina mientras no se realice un uso adecuado de la warfarina.

Además, al final del estudio, se observó un exceso de ictus durante la transición de la fase ciega con

Tabla 5. Resultados para ictus o embolismo sistémico en el ensayo clínico ROCKET-AF que compara rivaroxabán frente a warfarina.

	RIVAROXABÁN		WARFARINA		RRA %	NNT
	PACIENTES	% EPISODIOS/AÑO	PACIENTES	% EPISODIOS/AÑO		
Población tratada	6.958	1,7	7.004	2,2	0,5	200
Seguridad en población tratada	7.061	1,7	7.082	2,2	0,3	333
Población intención de tratar	7.081	2,1	7.090	2,4	0,3	333

RRA: Reducción del riesgo absoluto. NNT: Número de pacientes a tratar para prevenir un episodio.

Tabla 6. Seguimiento clínico de los episodios principales (ictus o embolia) y hemorragia graves. El cálculo de los episodios se refiere a todo el tiempo de seguimiento²⁹.

COMPARACIÓN	EPISODIO A ANÁLISIS	RELACIÓN DE EPISODIOS	RRA	RRR	NNT
Dabigatran 110 mg/12h frente a warfarina	Ictus o embolismo sistémico	3% frente a 3,3%	0,3 % n.s.	9% (-11 a 26)	-
	Hemorragia grave	5,5% frente a 6,6%	1,2%	20% (7 a 31)	76 (49 a 217)
	Ictus	2,8% frente a 3,1%	0,3% n.s.	8% (-13 a 26)	-
	Muerte	7,4% frente a 8,1%	0,7% n.s.	9% (-3 a 20)	-
Dabigatran 150 mg/12h frente a warfarina	Ictus o embolismo sistémico	2,2% frente a 3,3%	1,1%	34% (18 a 47)	90 (65 a 169)
	Hemorragia grave	6,2% frente a 6,6%	0,4% n.s.	7% (-7 a 19)	-
	Ictus	2% frente a 3,1%	1,1 %	34% (19 a 49)	90 (66 a 170)
	Muerte	7,2% frente a 8,1%	0,9% n.s.	12% (0 a 23)	-
Dabigatran 150 mg/12h frente a dabigatran 110 mg/12h	Ictus o embolismo sistémico	2,2% frente a 3%	0,8%	27% (9 a 42)	124 (80 a 371)
	Ictus	2% frente a 2,8%	0,8%	30% (11 a 44)	120 (82 a 325)
	Muerte	7,2% frente a 7,4%	0,2% n.s.	3% (-11 a 15)	-
				IRR (IC)	
	Hemorragia grave	6,2% frente a 5,4%		16% (0 a 34)	-

RRA: reducción riesgo absoluto.

RRR: reducción de riesgo relativo (95% de intervalo de confianza).

NNT: número de pacientes necesarios a tratar.

IRR: incremento de riesgo relativo.

rivaroxabán a la fase abierta con warfarina. El laboratorio propuso unas medidas determinadas para reducir este riesgo, que no han sido evaluadas. Los técnicos de la FDA propusieron la realización de un estudio al respecto antes de comercializar el rivaroxabán. Sin embargo, la FDA ha aprobado recientemente la indicación en fibrilación auricular desoyendo la opinión de sus expertos.

Dabigatran

El ensayo clínico más amplio para valorar el impacto sobre el uso de dabigatran es el estudio RE-LY²⁷. Se trata de estudio abierto, aleatorizado, diseñado para valorar la **no inferioridad** del dabigatran a dosis fijas frente a warfarina a dosis ajustadas según controles. Se incluyeron pacientes sin enfermedad valvular y se registraron los episodios de ictus, embolismo sistémico o su repetición. La variable principal fue el desarrollo de ictus o embolismo sistémico.

Se reclutaron pacientes con FA documentada [incluyendo pacientes que presentaban FA persistente o permanente, hasta FA paroxística con duración superior a 30 segundos], además de alguno de los siguientes episodios:

- ictus, ataque isquémico cerebral transitorio o embolia sistémica.
- fracción de eyección del ventrículo izquierdo inferior a 0,40 documentada en los últimos 6 meses.
- edad igual o superior a 75 años, o igual o más de

65 años pero asociado a alguna de estas circunstancias: diabetes, enfermedad coronaria significativa o tratada con cirugía o intervencionismo percutáneo.

- hipertensión arterial que precise tratamiento.

Podemos comprobar, por tanto, que en el ensayo se incluyeron pacientes que tenían al menos 1 punto en la escala de CHADS₂ y que presentaban tanto FA persistente como paroxística. Se aleatorizaron a tres ramas: dabigatran 110 ó 150 mg/12h y warfarina. El 40% de los pacientes recibió aspirina (hasta 100 mg/día). La edad media de los pacientes fue de 71 años, un 63,6% eran varones y la puntuación CHADS₂ media fue de 2,1. El seguimiento medio fue de 2 años²⁸. Los resultados globales mostraron la no inferioridad del dabigatran 110 mg/12h frente a warfarina para los parámetros principales estudiados (ictus o embolia) y una ligera ventaja de la dosis de 150 mg de frente a warfarina (tabla 6).

Tal como se observa en la tabla, se puede concluir que no hay inferioridad del tratamiento con warfarina frente a dabigatran, siendo más eficaz la dosis de 150 mg que la de 110 mg. Otros aspectos importantes de este ensayo es analizar los efectos adversos. La tasa de hemorragias mayores son similares (6,2% frente a 5,4%), la de ictus hemorrágico es favorable a dabigatran (0,36% en warfarina, frente a 0,12% ó 0,10% de dabigatran), máxima RRA = 0,26%. Una cuestión que llama la atención en el ensayo RE-LY es que la incidencia glo-

bal de hemorragias intracraneales fue el triple respecto a otros ensayos clínicos similares. Los autores no ofrecen una posible explicación de este hecho. Otra de las diferencias expresadas en los resultados es la mayor tasa de infarto de miocardio en los dos grupos de dabigatrán (0,72% y 0,74%) frente a la warfarina (0,53%). El NNH para sufrir un infarto es de 500 aproximadamente.

También es interesante conocer otros aspectos derivados del seguimiento de este estudio. Por una parte, en el grupo con warfarina se puede estimar que el tiempo en que los pacientes se han encontrado en rango terapéutico es del 64%. Aunque es cierto que esa cifra es similar a la observada en otros estudios, siempre se puede hacer la pregunta: ¿hubiera sido el resultado similar si el tiempo en rango terapéutico hubiera sido mayor?

Otro aspecto a tener en cuenta es el del **abandono** de la medicación (uno de los efectos secundarios más frecuentes del dabigatrán es la dispepsia, que llega a ser intolerancia digestiva en algunos pacientes). Ello puede tener un papel importante en el tratamiento crónico de los pacientes, que tienen que seguir durante periodos de tiempo prolongados dos tomas diarias (tabla 7).

Como se ha podido comprobar por todos los datos expuestos, el resultado de este ensayo puede abrir la esperanza y asentar la realidad de fármacos anticoagulantes que se aproximan al perfil del fármaco anticoagulante ideal para evitar fenómenos embólicos en la fibrilación auricular (por el momento sin enfermedad valvular o equivalentes). Pero este mismo ensayo abre otras preguntas no suficientemente contestadas: ¿es igual de eficaz en todos los pacientes, independientemente de su nivel de riesgo?, ¿será el paciente consciente de que no debe abandonar el tratamiento al no ser necesario realizar controles?, ¿es trivial el ligero aumento de infartos de miocardio o se debe profundizar más en este asunto?, ¿el periodo de dos años de seguimiento de la dosis de 150 mg es suficiente para considerarlo seguro?

Se necesitan ensayos independientes para poder definir el papel de estos fármacos en la FA no valvular

Respecto a la **dosis** a emplear, hay una controversia entre la postura de la FDA y la EMA. La FDA, a diferencia de la EMA, solo ha autorizado la dosis alta (150 mg/12h). Para ello argumenta que, con la dosis baja (110 mg/12h), la demostración de no inferioridad respecto a warfarina no es tan concluyente como con la dosis alta. Además, se observa que, con la dosis alta, se reducen los episodios de ictus aunque aumentan las hemorragias. Teóricamente la dosis baja podría indicarse en pacientes con mayor riesgo de sangrado. Sin embargo, en el estudio RE-LY no se pudo identificar un subgrupo de pacientes que se beneficiasen de la dosis baja. Además, a la hora de establecer la relación beneficio-riesgo, no se puede considerar de igual modo el desarrollo de un ictus o una hemorragia. Los efectos irreversibles del ictus tienen mayor relevancia clínica que las hemorragias no fatales. Por todo ello, la FDA solo aprobó la dosis alta de dabigatrán³⁰.

En un reciente reanálisis del ensayo RE-LY, los autores evalúan el riesgo de sangrado con las dos dosis de dabigatrán. Concluyen que, en pacientes menores de 75 años, el riesgo de sangrado intra y extracraneal de cualquiera de las dosis de dabigatrán fue inferior a la warfarina. En mayores de 75 años, la incidencia de hemorragia intracraneal fue menor con dabigatrán pero los sangrados extracraneales fueron igual o significativamente más frecuentes³¹.

Tabla 7. Abandonos del tratamiento durante el seguimiento

TIEMPO	DABIGATRÁN 110 MG	DABIGATRÁN 150 MG	WARFARINA
1 año	14,5%	15,5%	10,2%
2 años	20,7%	21,2%	16,6%
MOTIVO DE LA SUSPENSIÓN	DABIGATRÁN 110 MG	DABIGATRÁN 150 MG	WARFARINA
Decisión del paciente	7,3%	7,8%	6,2%
Efectos adversos graves	2,7%	2,7%	1,7%*
Hemorragia gastrointestinal	1,0%	1,3%	0,9%

(*) p<0.001 comparando ambas dosis de dabigatrán frente a warfarina

Nada más comenzarse a utilizar el dabigatrán en fibrilación auricular en Japón y Australia se han emitido **alertas de seguridad** en ambos países. En Japón se han registrado 5 muertes y 81 casos de reacciones graves entre enero y agosto de 2011. En Australia, 7 muertes y 124 reacciones graves entre abril y octubre de 2011. En España la Agencia Española del Medicamento también ha emitido una alerta, antes de aprobar su uso en fibrilación auricular, sobre el riesgo de sangrado y la conveniencia de monitorizar la función renal. Los mayores problemas se detectan en las personas de edad avanzada³², especialmente en mayores de 75 años, con afectación de la función renal o poco peso. Por otro lado, la EMA acaba de publicar una actualización de la seguridad del dabigatrán con fecha 18 de noviembre de 2011. Informa de la muerte de 256 pacientes con dabigatrán por hemorragias (21 de ellos en Europa), desde marzo de 2008. Los datos han sido recogidos mediante el sistema de notificación voluntaria. Hay que tener en cuenta que el uso a dosis altas (110 ó 150 mg/12h) y a largo plazo ha comenzado hace pocos meses (anteriormente se usaba fundamentalmente a dosis de 75 mg durante un tiempo limitado para la prevención de tromboembolismo tras cirugía de rodilla). Por ello, el perfil de seguridad de este medicamento es altamente preocupante.

Análisis coste eficacia

Otro de los puntos a tener en cuenta a la hora de la prescripción de dabigatrán es su coste. Un estudio de coste-eficacia realizado después de la publicación del RE-LY³³ concluye que el dabigatrán podría ser una alternativa a la warfarina en este grupo de pacientes en función del precio de venta. Sin embargo, al precio actual, el análisis coste-eficacia no apoya su uso sistemático en lugar de la warfarina. En Navarra el coste anual del acenocumarol o warfarina para los más de 12.000 pacientes tratados actualmente es de unos 400.000 euros. Si todos estos pacientes recibieran dabigatrán, el coste se elevaría a unos 14 millones de euros. A pesar de que el uso de dabigatrán reduciría los costes de monitorización del acenocumarol o warfarina, el uso generalizado de dabigatrán probablemente **no sea asumible** por nuestro sistema sanitario.

Situación actual

Como ya se ha comentado, la FDA³⁴ en el mes de Septiembre del 2010 aprobó el uso de la dosis de 150 mg para prevenir fenómenos embólicos en pacientes en FA no valvular, pero no la de 110 mg. Después de ser aprobada la dosis de 150 mg/12h,

la nueva guía editada por la Asociación Americana del Corazón³⁵ la propone como alternativa a la warfarina en la prevención del ictus y embolismos sistémicos, tanto en la FA paroxística como permanente y con nivel de recomendación I, evidencia B. La recomendación abarca a aquellos pacientes con riesgo embólico, salvo los portadores de prótesis cardiacas, enfermedad valvular con repercusión hemodinámica, alteración de la función renal con aclaramiento de creatinina inferior a 15 ml/min o importante enfermedad hepática que provoque alteración basal de la coagulación. La CEDAC también lo ha aprobado recientemente, pero la dosis de 110 mg la reserva para pacientes de edad superior a 80 años o con riesgo de sangrado y la de 150 mg para el resto de la población. En la última guía clínica de la Canadian Cardiovascular Society³⁶ sobre FA, ya se incorpora el fármaco al mismo nivel que la warfarina, con alto nivel de recomendación y con indicación establecida para los pacientes con riesgo CHADS₂ ≥ 2 e, incluso en los de CHADS₂ = 1, aconsejando en este grupo valorar el riesgo/beneficio individual.

La EMA ha aprobado recientemente la indicación de prevención de ictus o embolias en la FA del paciente no valvular. En España se requiere un visado de la inspección médica para su dispensación. El precio por paciente es de 98,35 euros mensuales, aproximadamente, independientemente de que se use la dosis de 110 ó 150 mg.

Apixabán

En los últimos meses se han publicado dos ensayos clínicos con apixabán: AVERROES³⁷, que incluyó 5.599 pacientes y comparó pacientes con FA tratados con apixabán 5 mg/12h (algunos pacientes 2,5 mg/12h) frente a AAS 81-324 mg/día. Los pacientes tenían al menos 1 factor de riesgo de ictus y no toleraban el tratamiento con warfarina (un 40% lo habían recibido previamente). El estudio se suspendió al confirmar el beneficio del grupo tratado con apixabán frente al AAS. En la tabla 8 se resume algunos de los resultados del ensayo, excluyendo el resultado de la variable combinada que más variables individuales incluye: ictus, embolia sistémica, infarto de miocardio, muerte por causa vascular o hemorragia grave, por la dificultad de valorar el resultado de dicha variable.

El otro ensayo cuyos resultados ya se conocen es el ARISTOTLE³⁸, que reclutó 18.026 pacientes en FA para demostrar la **no inferioridad** de apixabán frente a warfarina en la incidencia de ictus, embolias y complicaciones hemorrágicas. Se trata de un estudio aleatorizado, doble ciego que incluyó

Tabla 8. Resultados principales del ensayo AVERROES³⁷ (apixabán vs AAS).

	APIXABÁN (% POR AÑO)	ASPIRINA (% POR AÑO)	RRA	NNT
Ictus o embolia sistémica	1,6 %	3,7 %	2,1 %	47
Ictus, embolia o muerte	4,6 %	7,2 %	2,6 %	38
Ictus	1,6 %	3,4 %	1,7 %	59
Isquémico	1,1 %	3,0 %	1,9 %	53
Hemorrágico	0,2 %	0,3 %	0,1 %	1.000
Embolia sistémica	0,1 %	0,4 %	0,3 %	333
Infarto de miocardio	0,8 %	0,9 %	0,1 %	1.000
Hemorragia importante	1,4 %	1,2 %	-	-
Hemorragia intracraneal	0,4 %	0,4 %	-	-
Hemorragia digestiva	0,4 %	0,4 %	-	-

RRA: reducción de riesgo absoluto. NNT: número de pacientes necesarios a tratar para obtener un beneficio.

pacientes con dos o más episodios de fibrilación o flutter auricular, edad media de 70 años (rango entre 63 y 76), 35% mujeres con una puntuación media CHADS₂ de 2,1 y con antecedente de ictus, embolia previa o ataque isquémico transitorio en un 19,7%. A los pacientes incluidos se les administró apixabán 5 mg/12h o warfarina a dosis variable para mantener INR entre 2 y 3. La media de pacientes en rango terapéutico fue del 66%, con una media de tiempo del 62%.

Los resultados del estudio expresan de nuevo la no inferioridad del fármaco con respecto a warfarina para prevenir episodios embólicos y un modesto beneficio con respecto a las complicaciones hemorrágicas. Los resultados analizados se expresan en la tabla 9.

Los sangrados totales disminuyeron en un 0,96% de riesgo absoluto por año, con valor de $p < 0,001$ y un NNT de 104, aumentando a NNT entre 212 y 208 para hemorragias intracraneales ($p < 0,001$) o de otra localización respectivamente. El número de hemorragias digestivas descritas son similares (RRA = 0,1%), con NNT de 1.000.

En el ensayo ARISTOTLE se observaron resultados del apixabán notablemente mejores en la población asiática que en el resto, lo que pudo influir

en los resultados globales. Los autores no discuten si esto puede deberse a una eficacia diferente del fármaco en la población asiática o si pudo haber algún elemento relacionado con el diseño o implementación del estudio que justificase estas diferencias. Por otro lado, un 35% de los pacientes con warfarina estaban fuera del rango terapéutico, lo que significa un **mal control** en el marco de un ensayo clínico.

Indicación de los nuevos fármacos en el síndrome coronario agudo

El síndrome coronario agudo incluye dos grandes grupos de procesos clínicos: el infarto agudo de miocardio, con o sin onda Q, y la angina inestable. Estas situaciones comparten un proceso fisiopatológico común, el de la trombosis de una o más lesiones coronarias. El tratamiento incluye básicamente fármacos antiagregantes y anticoagulantes.

Los fármacos convencionales en la fase aguda son heparina, HBPM o fondaparinux. Los nuevos fármacos como el rivaroxabán^{39,40} o dabigatrán⁴¹ reducen el número de episodios incluidos como objetivos primarios pero también aumentan el nú-

Tabla 9. Resultados del estudio ARISTOTLE, que compara apixabán frente a warfarina en pacientes con fibrilación auricular no valvular.

	APIXABÁN (%/año)	WARFARINA (%/año)	VALOR P	RRA	NNT
Ictus o embolia sistémica	1,27	1,60	0,010	0,33	303
ictus	1,19	1,51	0,010	0,32	312
Ictus hemorrágico	0,24	0,47	<0,010	0,23	434
Embolia	0,09	0,10	0,700	0,01	-
Muerte por todas causas	3,52	3,94	0,047	0,43	232

RRA: Reducción de riesgo absoluto.

NNT: Numero de pacientes necesarios tratar para obtener un beneficio.

mero de hemorragias. Por otra parte, en la misma línea de hallazgos, se ha comunicado la suspensión del estudio APPRAISE-2 ACS que comparaba apixabán 5 mg/12h frente a placebo añadido a uno o dos fármacos antiagregantes, debido al aumento de sangrados en el grupo de apixabán⁴². Se han publicado los resultados del ensayo⁴³ que muestra que no hay beneficio de apixabán frente a placebo en el grupo tratado, pero con aumento significativo de las hemorragias.

Aspectos añadidos de seguridad

Hay tres motivos de preocupación sobre la seguridad de los nuevos anticoagulantes: no se puede saber el grado de anticoagulación que proporcionan, no hay antídoto disponible y, en pacientes con heridas, pueden darse complicaciones hemorrágicas con riesgo vital. Ya se han descrito casos de pacientes en tratamiento con dabigatrán que ingresaron por heridas y tuvieron desenlace fatal. En estos casos, todos los valores analíticos resultaron normales a excepción del tiempo de coagulación activado. Desafortunadamente, incluso con la ayuda de la tromboelastografía, la terapia de soporte es lo único que se puede hacer por estos pacientes⁴⁴.

Además, como siempre que se comienza a utilizar un fármaco, tenemos datos sobre su eficacia y

sus márgenes de seguridad en el periodo de tiempo de uso, pero no sobre su seguridad a medio y largo plazo. Tampoco hay información de su uso en situaciones clínicas habituales diferentes de las condiciones de los ensayos clínicos. En este punto es donde siempre se abren más incógnitas, con el agravante de que, con frecuencia, el clínico no dispone de la información suficiente para sacar sus conclusiones.

Sorprende, por ejemplo, que después de la publicación del estudio RE-LY²⁴, los propios autores presenten correcciones a los datos inicialmente reseñados⁴⁵. La FDA pidió a la compañía que reevaluase los efectos adversos que habían informado en el ensayo y, como consecuencia, se informaron más ictus, hemorragias graves e infartos de miocardio de los inicialmente declarados. Si bien no cambian los resultados globales, cabe preguntarse si este hecho puede poner en duda si otros datos son correctos o completos. Merece una consideración especial el número de infartos de miocardio y hemorragias digestivas. Además, alguno de estos resultados del ensayo siguen siendo de uso reservado y solo tienen acceso a ellos las comisiones de farmacia hospitalaria que valoran la inclusión del fármaco en su hospital con el compromiso por escrito de no difundir dicha información⁴⁶, ¿por qué? Se necesitan ensayos independientes que determinen cuál puede ser el papel del dabigatrán en la fibrilación auricular⁴⁷.

Conclusiones

Hasta este momento utilizamos fármacos anticoagulantes convencionales cuyo uso conocemos bien. Son eficaces pero con limitaciones: necesitan controles, interaccionan con alimentos u otros fármacos y presentan una eficacia irregular.

Se están desarrollando y evaluando nuevos fármacos que no tienen una buena parte de los inconvenientes de los anticoagulantes convencionales. Pueden llegar a suponer un avance significativo para el manejo de algunos pacientes, aunque sin olvidar que no están libres de efectos secundarios.

Su eficacia en el tratamiento inicial del síndrome coronario agudo es limitada. Además, su uso es más complicado por el aumento del riesgo de hemorragias que supone asociar el tratamiento anticoagulante a los antiagregantes plaquetares (con frecuencia los pacientes llevarán dos antiagregantes simultáneamente).

Existen datos de la eficacia del dabigatrán, apixabán y rivaroxabán para su uso en la profilaxis de fenómenos embólicos en la FA no valvular. No se dispone de datos concluyentes sobre su seguridad a largo plazo a dosis altas. Su elevado coste limita la utilización de estos medicamentos.

Estos medicamentos deben utilizarse con precaución o pueden estar contraindicados en un grupo importante de pacientes, especialmente los de edad avanzada y los de patología hepática o renal significativa.

Hasta no definir los aspectos pendientes de aclarar, no está justificado sustituir el tratamiento anticoagulante oral actual por los nuevos fármacos anticoagulantes en aquellos pacientes que toleran bien el tratamiento convencional y sus controles son estables.

Serían necesarios ensayos independientes para definir con precisión el papel de los nuevos fármacos en los pacientes con fibrilación auricular no valvular y la indicación precisa de cada uno de ellos.

Anexo I

ETAPA	CASCADA DE COAGULACIÓN	FÁRMACOS Y NIVEL DE ACTUACIÓN
Iniciación		Warfarina: II, VII, IX, X Dotrecogina alfa Proteína C
Propagación		Rivaroxabán Apixabán: Xa Fondaparina: Xa+ATIII Heparina no fraccionada: ATIII+Xa+IIa Heparina de bajo peso molecular: ATIII+Xa>>IIa
Activación de trombina		Dabigatrán: IIa Ximelagatrán: IIa

FT: Factor Tisular.
(I-XII): factores de coagulación.
(Ia-XIIa): factores de coagulación activados.

Anexo II. Clasificación de la fibrilación auricular. Sociedad Europea de Cardiología²⁰.

Paroxística	Que finaliza espontáneamente, habitualmente en menos de 48 horas. Puede durar hasta 7 días, pero si dura mas de 48 horas se debe cuestionar anticoagulación
Persistente	Dura más de siete días, finaliza con cardioversión farmacológica o eléctrica.
Persistente de larga duración	Dura más de un año y se ha decidido adoptar la estrategia de control del ritmo.
Permanente	La presencia de la arritmia es aceptada por el paciente y el medico. La terapia está dirigida a control de la frecuencia cardiaca

Bibliografía

1. Encuesta de morbilidad hospitalaria. Resultados detallados año 2008. Altas hospitalarias y estancias causadas según el sexo y el diagnóstico principal. Instituto Nacional de Estadística. <http://www.ine.es/jaxi/tabla.do?path=/t15/p414/a2008/10/&file=01001.px&type=pcaxis&L=0> (consultado el 21 Julio 2010)
2. Enfermedad tromboembólica venosa en España http://www.fesemi.org/grupos/e_tromboembolica/publicaciones/estudio_etv.pdf
3. Warlow Ch, Sudlow C, Dennis M, Wardlaw J et al. Stroke. *Lancet* 2003;362:1211
4. Daniel E, Singer DE, Gregory W, et al. Manning Antithrombotic Therapy in Atrial Fibrillation. *Chest* 2008; 133: 546s
5. Giancarlo A, Becattini C. Acute Pulmonary Embolism. *N Engl J Med* 2010; 363:266
6. Ordovás JP, Climent E, Jover A et al. Farmacocinética y farmacodinamia de los nuevos anticoagulantes orales. *Farm Hosp*. 2009; 33 (3):125-33
7. Hirst J, Bauer KA, Donati MB et al. Parenteral anticoagulants: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133:141s-159s
8. Warkentin TE, Greinacher A, Koster A et al. Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008; 133: 340s-380s
9. Bivalirudine for the treatment of ST-segment elevation myocardial infarction. http://www.nice.org.uk/about/nice/howwe-work/dev-nicetech/technologyappraisalprocess-guides/technology_appraisal_process_guides.jsp
10. Warkentin, TE, Greinacher, A, Koster, A. Bivalirudin. *Thromb Haemost* 2008;99:830
11. Venous thromboembolism: reducing the risk. NICE clinical guideline 92. January 2010. www.nice.org.uk/guidance/CG92 (consultada 25 Agosto 2010)
12. Jeffrey I, Hirsh J, Meyer M. New Antithrombotic Drug. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133:234s-256s
13. Walega J M, Prechel M, Jeske WP et al. Rivaroxaban an oral, direct factor Xa inhibitor has potential for the management of patients with heparin-induced thrombocytopenia. *Br J Haematol* 2008; 143:92
14. Raghavan N, Frost CE, Yu Z et al. Apixaban metabolism and pharmacokinetics after oral administration to humans. *Drug Metab Dispos* 2009;37(1):74
15. Testa L, Andreotti F, Biondi Z et al. Ximelagatran/melagatran against conventional anticoagulation: a metaanalysis based on 22,639 patients. *Int J Cardiol* 2007;122:117-124
16. Gross PL, Weitz JL. New antithrombotic drugs. *Clin Pharmacol Ther*. 2009;86:139-146
17. Morillas P, Pallarés V, Llisterri J.L. et al Prevalencia de fibrilación auricular y uso de fármacos antitrombóticos en el paciente hipertenso ≥ 65 años. El registro FAPRES. *Rev Esp Cardiol*. 2010; 63 (8):943
18. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boechler M, Rich MW, Radford MJ. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA* 2001;285:2864
19. Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, ET al. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the Euro Heart Survey on atrial fibrillation. *Chest*. 2010;137:263-272.
20. Lip G, Nieuwlaat R, Pisters R et al. Redefining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach. *CHEST* 2010;137 (2): 263
21. Guidelines for the management of atrial fibrillation. The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal* 2010;31:2369 <http://www.escardio.org/guidelines-surveys/esc-guidelines/GuidelinesDocuments/guidelines-afib-FT.pdf>
22. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, et al. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess one year risk of major bleeding in atrial fibrillation patients: the Euro Heart Survey. *Chest* 2010;138:1093
23. Boriani G, Diemberger I, Biffi M et al. Balancing the risk of hemorrhage vs thromboembolism in patient with atrial fibrillation: how to navigate between Scylla and Charybdis? *Chest* 2010;138:1032
24. Connolly S J, Pogue J, Eikelboom J, et al. Benefit of oral anticoagulant over antiplatelet therapy in atrial fibrillation depends on the quality of international normalized ratio control achieved by centers and countries as measured by time in therapeutic range. *Circulation* 2008;118:2029
25. Patel M, Mahaffey K, Garg J et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:883
26. Fleming T R, Emerson S. Evaluating rivaroxaban for nonvalvular atrial fibrillation-regulatory considerations. *N Engl J Med* 2011; 365: 1557
27. Ezekowitz M, DPhil M, Connolly S, et al. Rationale and design of RE-LY: Randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy, warfarin, compared with ximelagatran. *Am Heart J* 2009;157:805.
28. Connolly S, Ezekowitz M, Yusuf S, et al. Ximelagatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361: 1139
29. Klein L, Higher-dose ximelagatran reduced stroke, but not major hemorrhage, more than warfarin in atrial fibrillation. *ACP Journal Club*. 152 (1): JC1-2
30. Beasley BN, Unger EF, and Temple R. Anticoagulant options. Why the FDA approved a higher but not a lower dose of ximelagatran. *N Engl J Med* 2011;364(19): 1788-90
31. Eikelboom JW, Wallentin L, Connolly SJ, Ezekowitz

M, Healey JS, Oldgren J, et al. Risk of bleeding with 2 doses of ximelagatran compared with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation. *Circulation* 2011;123:2363-72.

32. Therapeutic goods administration. Australian Government. Ximelagatran (Pradaxa): risk of bleeding relating to use. <http://www.tga.gov.au/safety/alerts-medicine-ximelagatran-111005.htm>

33. Freeman J, Zhu R p, Owens D K, et al . Cost-Effectiveness of ximelagatran compared with warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation. *Ann Intern Med* doi: 10.1059/0003-4819-154-1-201101040-00289

34. FDA. Informe sobre ximelagatran en fibrilación auricular <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/CardiovascularandRenalDrugsAdvisoryCommittee/UCM226011.pdf>. Consultado el 15 Noviembre 2010

35. 2011 ACCF/AHA/HRS Focused update on the management of patients with atrial fibrillation (update on ximelagatran). *JACC* 2011;57:1330

36. Canadian Cardiovascular Society. Atrial Fibrillation Guidelines Symposium at Canadian Cardiovascular Congress. 2010. 25 Octubre http://www.ccsguideline-programs.ca/images/stories/Artrial_Fibrillation_Program/ExecutiveSummary/2010recomendations_exec_summary_6.pdf

37. Connolly S. J., Eikelboom J., Joyner C. et al Apixaban in patients with atrial fibrillation *N Engl J Med* 2011;364:806

38. Granger C., Alexander J.H., McMurray J. J.V., et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation

39. Mega J L, Braunwald E, Burton P et al. Rivaroxaban versus placebo in patients with acute coronary syndrome (ATLAS ACS-TIMI 46): a randomised, double-blind, phase II trial. *Lancet* 374;9683:29

40. Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, Bassand JP, Bode C, Burton P, et al. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med*; November 13, 2011 (10.1056/NEJMoa1112277)

41. RE – DEEM Dose finding study for ximelagatran etexilate in patient with acute coronary syndrome. NCT00621855

42. Miller R. Apixaban bleeding risk prompt Pfizer/Bristol-Myers Squibb to halt APPRAISE-2 ACS trial. <http://www.theheart.org/article/1154633.do>

43. Alexander J., Lopes R. D., James S., et al. Apixaban with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2011;365:699

44. Cotton BA, McCarthy JJ, and Holcomb JB. Acutely Injured Patients on Dabigatran (letter). *N Engl J Med* 2011;365:2039-2040

45. Connolly S, Ezekowitz M D, Yusuf S, et al. Newly identified events in the RE-LY trial. *N Engl J Med* 2010;363:1875

46. Stiles S. New ximelagatran safety data from RE-LY unveiled as watchdog group seeks answers. <http://www.theheart.org/article/1161057.do>

47. Dabigatran for atrial fibrillation: Why we cannot rely on RE-LY. *Therapeutics Letter*. Issue 80 / January - March 2011



Servicio Navarro de Salud
Osasunbidea



ISSN

1138-1043

DEPÓSITO LEGAL

NA-1263/1997

INFORMACIÓN Y SUSCRIPCIONES

Servicio Navarro de Salud / Osasunbidea

Plaza de la Paz, s/n

31002 Pamplona

T 848429047

F 848429010

E-mail

farmacia.atprimaria@cfnavarra.es

COMITÉ DE REDACCIÓN

Presidenta

Cristina Ibarrola Guillén

Vocales

Cristina Agudo Pascual

M^a José Ariz Arnedo

Miguel Ángel Imízcoz Zubicaray

Jesús Arteaga Coloma

Idoia Gaminde Inda

M^a Mar Malón Musgo

Rodolfo Montoya Barquet

Javier Gorricho Mendivil

Javier Elizondo Armendáriz

Javier Lafita Tejedor

Coordinador

Juan Erviti López

WEB

www.bit.navarra.es