

# Revisión de los ensayos clínicos de anticoagulantes orales y antiagregantes en fibrilación auricular

Jean-Pierre Bassand <sup>1</sup>

Publicado en Europace (2012) 14, 312-24. Versión en español publicada con autorización

## Resumen

La fibrilación auricular (FA) está fuertemente asociada al accidente cerebro vascular (ACV) cardioembólico y la tromboprofilaxis es un medio establecido para reducir el riesgo de ACV en pacientes con FA. Los antagonistas de la vitamina K, como la warfarina, han sido el pilar de la terapia de prevención del ACV en pacientes con FA. Sin embargo, están asociados a un número de limitaciones, incluyendo sangrado excesivo, cuando no son adecuadamente controlados. Los agentes antiagregantes no tienen la eficacia preventiva de los antagonistas de la vitamina K. Una doble terapia antiagregante (clopidogrel más aspirina) o combinaciones de antiagregantes con antagonistas de la vitamina K en FA también fallaron en demostrar una evidencia convincente de un beneficio adicional a un antagonista de la vitamina K solo. Los nuevos anticoagulantes orales, incluyendo al inhibidor directo de la trombina dabigatran y los inhibidores directos del factor Xa, como rivaroxaban, apixaban y edoxaban, han sido aprobados o están en las últimas etapas de su desarrollo clínico en FA. Estos nuevos agentes pueden ser un gran paso adelante en el manejo óptimo del riesgo de ACV.

**Palabras clave:** ANTICOAGULANTES  
APIXABAN  
ASPIRINA  
FIBRILACIÓN AURICULAR  
CLOPIDOGREL  
DABIGATRAN  
RIVAROXABAN  
ACCIDENTE CEREBRO VASCULAR  
WARFARINA

## Summary

Atrial fibrillation (AF) is strongly associated with cardioembolic stroke, and thromboprophylaxis is an established means of reducing stroke risk in patients with AF. Oral vitamin K antagonists such as warfarin have been the mainstay of therapy for stroke prevention in patients with AF. However, they are associated with a number of limitations, including excessive bleeding when not adequately controlled. Antiplatelet agents do not match vitamin K antagonists in terms of their preventive efficacy. Dual-antiplatelet therapy (clopidogrel and acetylsalicylic acid) or combined antiplatelet-vitamin K antagonist therapy in AF has also failed to provide convincing evidence of their additional benefit over vitamin K antagonists alone. Novel oral anticoagulants, including the direct thrombin inhibitor dabigatran and direct factor Xa inhibitors such as rivaroxaban, apixaban, and edoxaban, have now been approved or are currently in late-stage clinical development in AF. These newer agents may provide a breakthrough in the optimal management of stroke risk.

**Key words:** ANTICOAGULANTS  
APIXABAN  
ASPIRIN  
ATRIAL FIBRILLATION  
CLOPIDOGREL  
DABIGATRAN  
DRUG DISCOVERY  
RIVAROXABAN  
STROKE  
WARFARIN

---

1. Departamento de Cardiología, Universidad Hospital Jean Minjoz, EA3920, Boulevard Fleming, 25000 Besançon, France.

Correo electrónico: jpbassan@univ-fcomte.fr

## Introducción

Se estima que la fibrilación auricular (FA) afecta a más de 2 millones de personas en Estados Unidos, y a más de 4 millones a lo largo de la Unión Europea<sup>(1,2)</sup>. Es más común en la población añosa y debido al envejecimiento poblacional se convertirá en un problema cada vez mayor.

Los pacientes con FA tienen cinco veces mayor riesgo de sufrir accidentes cerebro vasculares (ACV); por otro lado, tomando en cuenta otros factores de riesgo comparables de ACV (hipertensión, insuficiencia cardíaca, enfermedades coronarias), la FA tiene la asociación más fuerte<sup>(3)</sup>. Los ACV relacionados con FA son de origen cardíaco: se forman trombos en el apéndice auricular izquierdo y embolizan, provocando un ACV isquémico<sup>(2)</sup>. Por lo tanto, la terapia antitrombótica se ha convertido y establecido como método para prevenir los ACV en pacientes con FA.

Este artículo revisa el rol actual del tratamiento antitrombótico en pacientes con FA no valvular y examina el beneficio clínico relativo de los anticoagulantes orales actuales y del tratamiento con antiagregantes plaquetarios. Los últimos avances en los ensayos clínicos de nuevos anticoagulantes orales también son revisados.

## Evaluación del nivel de riesgo de ACV en FA: estratificación del riesgo

Numerosos esquemas de estratificación de riesgo han sido desarrollados para ayudar a prevenir los niveles de riesgo de ACV en pacientes con FA (bajo, moderado, o alto) y a manejarlos acordeamente. Entre los más conocidos está la escala CHADS<sub>2</sub>, donde se le atribuyen puntos a la presencia de factores de riesgo conocidos: insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión, edad  $\geq 75$  años, diabetes (1 punto a cada una), o ACV/accidente isquémico transitorio (AIT) 2 puntos, para reflejar su mayor riesgo<sup>(4)</sup>. Esquemas de estratificación (y guías de tratamiento) también han sido desarrollados conjuntamente por el Colegio Americano de Cardiología, la Asociación Americana del Corazón y por la Sociedad Europea de Cardiología (ACC/AHA/ESC)<sup>(2)</sup>, y también por el Colegio Americano de Médicos del Tórax (ACCP)<sup>(5)</sup>. Debido a que la variedad de esquemas han sido desarrollados por grupos independientes a lo largo de los años, hay cierta heterogeneidad entre ellos; esto conduce a diferencias considerables en la predicción de niveles de riesgo de ACV en los pacientes dependiendo del esquema que se utilice. Analizando 12 esquemas de estratificación publicados se demostró en una muestra representativa de 1.000 pacientes con FA que la pro-

porción de aquellos calificados como de “riesgo bajo” variaba entre 7% y 42% dependiendo del esquema utilizado<sup>(4)</sup>. Un análisis similar desarrollado por Lip y colaboradores<sup>(6)</sup> encontró que de una muestra de pacientes con FA de la Encuesta Europea del Corazón (n=1.084), el porcentaje definido como de “bajo riesgo” oscilaba entre 9% y 48% usando diferentes esquemas. Es interesante destacar que 9% corresponde al esquema de Birmingham 2009, una adaptación de CHADS<sub>2</sub> referido como CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, que incorpora factores de riesgo adicionales incluyendo enfermedades vasculares, edad entre 65 y 74 años y sexo femenino. En el esquema de puntuación de CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, la edad  $\geq 75$  años también cuenta con un mayor peso, por ejemplo, 2 puntos. En este 9% de pacientes, la incidencia de tromboembolismo fue de 0% (comparado con el 1,4% usando la definición del CHADS<sub>2</sub>), sugiriendo que “ciertamente” eran de bajo riesgo<sup>(6)</sup>.

Tomados conjuntamente, estos análisis indican que tal vez 90% de los pacientes con FA pueden ser calificados como de riesgo moderado-alto de padecer ACV. Un reciente análisis retrospectivo, en 73.538 pacientes con FA en Dinamarca, estudió la capacidad predictiva del nuevo esquema y encontró que la frecuencia de tromboembolismo cada 100 personas-años en pacientes con score 0 era de 1,67 (intervalo de confianza [IC] 95% 1,47 – 1,89) para CHADS<sub>2</sub> y 0,78 (95% IC 0,58 – 1,04) para CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc a un año. En todas las categorías de riesgo, excepto en el CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc con score igual a cero, hubo una reducción del riesgo con el tratamiento con antagonistas de la vitamina K (VKAs). Otro estudio dio seguimiento a 79.844 pacientes con FA de la Base de Datos de Práctica del Reino Unido por un promedio de cuatro años<sup>(8)</sup>. En este estudio la tasa anual de ACV cada 100 personas-año en pacientes con score cero era de 1% para CHADS<sub>2</sub> y 0,5% para CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc. De manera interesante, un estudio chino a pequeña escala también reportó que, a diferencia del CHADS<sub>2</sub>, el score CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc era un predictor independiente de trombos en el atrio izquierdo en pacientes con FA paroxística<sup>(9)</sup>. Sin embargo, esto precisa ser validado por estudios a mayor escala. Notablemente, las pautas recientes de la ESC incorporan CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, recomendando que CHADS<sub>2</sub> sea utilizado para evaluaciones iniciales de la necesidad de anticoagulación oral, siendo CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc invocado para posterior refinamiento en pacientes con score de CHADS<sub>2</sub> entre 0 y 1<sup>(10)</sup>.

La trombopprofilaxis con agentes antitrombóticos está asociada con un aumento del riesgo de sangrado, y las guías recomiendan que el riesgo de

sangrado de los pacientes también deba ser considerado previo a comenzar con un tratamiento anti-trombótico<sup>(2,10-12)</sup>. Debido a que muchos de los factores de riesgo de ACV y sangrado son similares, el índice de hemorragia grave es más alto en pacientes con scores altos de CHADS<sup>(2,6,13,14)</sup>, por lo que una herramienta precisa para evaluar el riesgo de sangrado individual es de valor para contribuir a guiar el tratamiento. Una comparación de esquemas de riesgo de sangrado utilizando una cohorte de 7.329 pacientes con FA encontró que el esquema HAS-BLED era el de mejor valor predictivo. Los factores de riesgo incluidos en el esquema HAS-BLED (1 punto por cada uno) son la hipertensión, función renal o hepática anormal, historial de ACV, historial de sangrado o de predisposición al sangrado, inestabilidad en controles de INR, edad > 65 años, y el uso concomitante de drogas o abuso de alcohol. La habilidad predictiva del esquema HAS-BLED también ha sido comparada con el esquema alternativo, el HEMORR2HAGES, en un registro danés de 118.584 pacientes con FA<sup>(15)</sup>. HEMORR2HAGES, al igual que el HAS-BLED, es un esquema donde 2 puntos son asignados a previo sangrado y 1 punto por otros factores de riesgo que incluyen: enfermedades hepáticas o renales, abuso de etanol, malignidad, edad > 75 años, recuento de plaquetas o función plaquetaria reducida, hipertensión (sin controlar), anemia, factores genéticos, riesgo aumentado de caídas y ACV<sup>(16)</sup>. Ambos esquemas tenían similar habilidad de predecir el índice de hospitalización o muerte por hemorragia en un año, demostrando mayor incidencia de hemorragia con el aumento del índice<sup>(15)</sup>. Sin embargo, los autores concluyeron que la simplicidad del HAS-BLED era una ventaja, ya que facilitaba su uso en la práctica clínica. Los parámetros de la Sociedad Cardiovascular Canadiense (CCS) y de la ESC abogan por el uso del esquema HAS-BLED, considerando un índice HAS-BLED  $\geq 3$  como de alto riesgo de hemorragia, y recomiendan precaución y seguimiento regular independientemente de si el paciente está siendo tratado con anticoagulantes orales o ácido acetilsalicílico (AAS)<sup>(10,12)</sup>.

### Terapia anticoagulante oral: antagonistas de la vitamina K

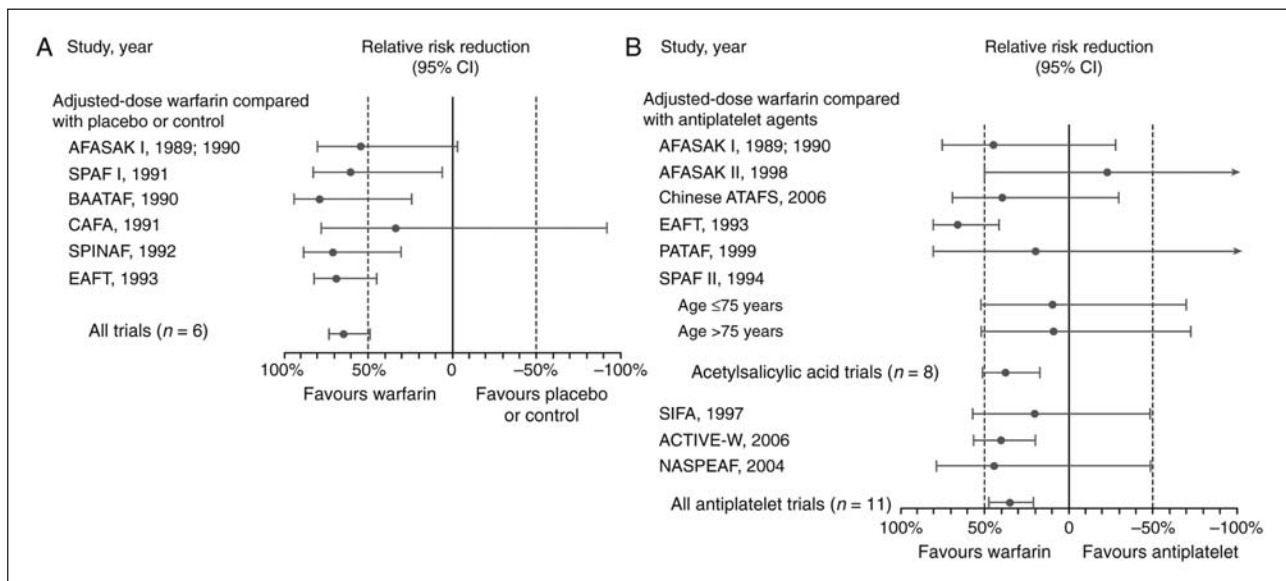
Hasta hace poco, los VKAs, como la warfarina, eran los únicos disponibles para el tratamiento anticoagulante oral para la prevención de ACV en FA. De acuerdo a las guías ACC/AHA/ESC 2006/2011 y ACCP 2008, los pacientes con riesgo moderado a alto de ACV deberían ser considerados para profilaxis de ACV con VKAs<sup>(2,5,11)</sup>. Las guías

europas 2010 recomiendan que pacientes con índice CHADS<sub>2</sub>  $\geq 2$  deberían recibir terapia anticoagulante oral; los pacientes con índice CHADS<sub>2</sub> <2 deberían ser valorados utilizando CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc<sup>(10)</sup>. Aquellos con un índice CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc de 1 podrían recibir tanto terapia anticoagulante oral como AAS (siendo los anticoagulantes orales la opción preferida), y pacientes con un índice CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc de 0 podrían recibir tanto AAS como mantenerse sin terapia antitrombótica (opción preferida en estos pacientes)<sup>(10)</sup>.

En 2007, Hart y colaboradores<sup>(17)</sup> publicaron los resultados de un metaanálisis de 29 ensayos clínicos aleatorizados que evaluaban la eficacia y seguridad de los agentes antitrombóticos (incluyendo VKAs) en pacientes con FA no valvular. En la revisión de seis ensayos que comparaban los VKAs versus placebo o control, el metaanálisis encontró que una dosis ajustada de warfarina reducía el riesgo relativo (RR) de ACV en 64% (95% IC 49-74) versus placebo o control (53 eventos en 2.396 pacientes-año versus 133 eventos en 2.207 pacientes-año) (figura 1A). Cuando el ACV isquémico fue analizado de manera independiente, la reducción del RR con dosis ajustada de warfarina fue de 67% (95% IC 54-77)<sup>(17)</sup>. Comparándolo con placebo o control, también se observó una reducción de 26% (95% IC 3-43) en la mortalidad con dosis ajustada de warfarina (110 versus 143 muertes).

La terapia con antagonistas de la vitamina K tiene considerables limitaciones, una de las cuales es la asociación con el aumento en el sangrado. El metaanálisis de 2007 demostró que dosis ajustadas de warfarina aumentaban el RR de hemorragia intracraneal en 128% comparado con AAS; la diferencia de riesgo absoluto entre la warfarina y el AAS era pequeña (0,2% al año), pero estadísticamente significativa<sup>(17)</sup>. Se ha sugerido que las tasas de hemorragia en ensayos clínicos con cohorte de pacientes jóvenes subestiman la incidencia de sangrado relacionado a la warfarina<sup>(13)</sup>. En una cohorte de pacientes con FA recibiendo warfarina que tenían  $\geq 65$  años de edad, el índice de hemorragia intracraneal fue de 2,5%<sup>(13)</sup>. Los primeros 90 días de warfarina, la edad  $\geq 80$  años y un INR  $\geq 4,0$  se asociaban con un aumento del riesgo de hemorragia. El uso de warfarina fue el causante de 15% de los eventos adversos relacionados a los fármacos en una cohorte de 1.247 pacientes residentes en el largo plazo<sup>(18)</sup>. De hecho, 17% de las primeras admisiones por hemorragia intracraneal demostraron estar asociadas con terapia de anticoagulación, y 98% de estos pacientes recibían tratamiento con warfarina<sup>(19)</sup>.

Los antagonistas de la vitamina K tienen un co-



**Figura 1.** Efectos relativos de terapias antitrombóticas en todos los ACV en ensayos aleatorizados de pacientes con fibrilación auricular: (A) dosis ajustada de warfarina comparada con placebo o no tratamiento; (B) dosis ajustada de warfarina comparada con agentes antiplaquetarios. Los detalles del análisis llevado a cabo están descriptos en la publicación original de Hart y colaboradores (17). Figuras reproducidas con permiso de Annals of Internal Medicine.

mienzo lento de su acción: en los primeros días, se requiere un tratamiento puente con heparina hasta que el efecto anticoagulante de la VKA queda establecido (20). Los antagonistas de la vitamina K también se asocian con perfiles dosis-respuesta variables; las razones para esto incluyen factores ambientales y hereditarios (peso corporal, edad y polimorfismos genéticos) y la interacción con alimentos y fármacos. La estrecha ventana terapéutica de VKAs (INR entre 2,0 y 3,0 en pacientes con FA) (20) es otra limitante. Por lo tanto, los pacientes que reciben terapia con VKAs necesitan de un monitoreo de coagulación regular y ajustes de dosis frecuentes.

En consecuencia, los VKAs son subutilizados en el ámbito clínico. Por ejemplo, un estudio retrospectivo de cohorte en Estados Unidos, de pacientes hospitalizados con FA (n=945) encontró que, aunque 86% de los pacientes habían sido calificados como de alto riesgo de ACV, solo a 55% le fueron administrados VKAs (21). Para mayor sorpresa, 21% de pacientes de alto riesgo no recibieron VKAs ni AAS. Hay hallazgos similares respecto al uso subóptimo de VKAs en aquellos pacientes con alto riesgo de ACV fuera del entorno hospitalario (22).

### Terapia antiplaquetaria

El AAS ha sido ampliamente utilizado como agente profiláctico de ACV en pacientes con FA. Hasta no hace mucho tiempo, las guías recomendaban AAS únicamente para pacientes con FA no valvular

considerados de bajo riesgo de ACV, o en los cuales la terapia con VKAs está contraindicada (2,5). Sin embargo, las guías ESC 2010 y la actualización 2011 ACCF/AHA/Heart Rhythm Society de las guías ACC/AHA/ESC de 2006 incluyen el uso de clopidogrel en combinación con AAS, sugiriendo que esta doble terapia antiplaquetaria podría ser considerada para la prevención de ACV en pacientes para los cuales la terapia con anticoagulantes orales podría no ser adecuada (10,23).

Una serie de estudios ha evaluado la eficacia de los agentes antiplaquetarios, principalmente AAS, para reducir el tromboembolismo en pacientes con FA. En su metaanálisis, Hart y colaboradores (17) reportaron 19% (95% IC 1 a 35) de reducción en el RR de ACV en pacientes con FA tratados con AAS comparado con placebo o sin tratar (179 eventos en 3.432 pacientes-año versus 209 eventos en 3.302 pacientes-año). Sin embargo, esta reducción en el riesgo no fue estadísticamente significativa. Además, la dosis de AAS variaba considerablemente entre 50 y 1.300 mg por día en los estudios incluidos en el metaanálisis con la mayor parte de los efectos beneficiosos del AAS originados en el ensayo Stroke Prevention in Atrial Fibrillation (SPAF) que utilizó una dosis de 325 mg (10,24). En contraste, el ensayo japonés de ACV en FA (Japan Atrial Fibrillation Stroke Trial) comparó una dosis de AAS de 150–200 mg por día versus no tratamiento en 871 pacientes con FA (25). Este ensayo se detuvo tempranamente debido a un incremento no significativo del riesgo de hemorragia en 1,6% con AAS,

**Table 1 Studies of dual-antiplatelet therapy (ASA and clopidogrel) in patients with non-valvular atrial fibrillation**

Study	Population	Treatment groups	Primary efficacy endpoint	Major bleeding endpoint	Annual risk	Relative risk (95% CI) + P value
ACTIVE W (2006) <sup>27</sup>	AF pts (n = 6706) with (≥ 1 of): age ≥ 75 yrs; hypertension; previous stroke, TIA, or non-CNS SE; LVEF < 45%; PAD or: age 55–74 yrs with diabetes or previous CAD	(1) VKA (INR 2–3) or (2) ASA (75–100 mg/day) + clopidogrel (75 mg/day)	Stroke, non-CNS SE, MI, or vascular death	Transfusion ≥ 2 units of red blood cells or equivalent of whole blood, or severe bleeding (e.g. associated with death, Hb drop ≥ 5 g/dL)	Primary events: 5.60% (ASA + clopi) vs. 3.93% (VKA) Major bleeding: 2.42% (ASA + clopi) vs. 2.21% (VKA) Net clinical benefit (primary endpoint, major bleed, and death): 8.32% (ASA + clopi) vs. 6.45% (VKA)	1.44 (1.18–1.76), P = 0.0003 1.10 (0.83–1.45), P = 0.53 1.31 (1.12–1.54), P = 0.0008
ACTIVE A (2009) <sup>28</sup>	See ACTIVE W; pts (n = 7554) considered unsuitable for VKA therapy	ASA (75–100 mg/day) plus (1) clopidogrel (75 mg/day) or (2) placebo	See ACTIVE W	See ACTIVE W	Primary events: 6.8% (ASA + clopi) vs. 7.6% (ASA) Major bleeding: 2.0% (ASA + clopi) vs. 1.3% (ASA)	0.89 (0.81–0.98), P = 0.01 1.57 (1.29–1.92), P < 0.001

ACTIVE, Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events; AF, atrial fibrillation; ASA, acetylsalicylic acid; CAD, coronary artery disease; CI, confidence interval; clopi, clopidogrel; CNS, central nervous system; g/dL, grams per decilitre; Hb, haemoglobin; INR, international normalized ratio; LVEF, left ventricular ejection fraction; mg/day, milligrams per day; MI, myocardial infarction; PAD, peripheral arterial disease; pts, patients; RR, relative risk; SE, systemic embolism; TIA, transient ischaemic attack; VKA, vitamin K antagonist; yrs, years.

comparado con 0,4% en el grupo sin tratamiento. Asimismo, el mayor número de puntos finales primarios (muerte cardiovascular, infarto cerebral sintomático, o AIT) en el grupo AAS [3,1% por año] comparado con el grupo sin tratamiento [2,4% por año] significaba que el tratamiento con AAS tenía pocas chances de ser superior al no tratamiento.

Una comparación de antiplaquetarios (incluyendo clopidogrel, triflusal e indobufen así como AAS) con terapia con VKAs en el metaanálisis de Hart, reveló que una dosis ajustada de warfarina reducía el RR de todos los ACV en 37% (95% IC 23–48) comparado con la terapia antiplaquetaria (180 versus 282 eventos en 8.946 pacientes-año) (figura 1B) (17). El efecto modesto de los agentes antiplaquetarios sobre los riesgos de ACV se pueden deber más a la inhibición de trombos plaquetarios en la carótida y arterias cerebrales que a la inhibición de trombos cardiogénicos como ocurren en FA (26). Sin embargo, es probable que el menor riesgo de sangrado con agentes antiplaquetarios comparado con las VKAs (aunque a costas de una menor eficacia) continúe siendo su principal atractivo.

**¿La terapia combinada es una alternativa viable a los antagonistas de la vitamina K o a la monoterapia antiplaquetaria en fibrilación auricular?**

**Doble terapia antiplaquetaria**

En años anteriores, la eficacia relativa y perfiles de seguridad de la terapia antiplaquetaria-dual (AAS y clopidogrel) han sido evaluados en pacientes con FA (tabla 1). En el ensayo de Fibrilación Auricular Clopidogrel con Irbesartan para la Prevención de Eventos Vasculares (ACTIVE) W, los pacientes con FA confirmada por electrocardiograma y con al menos un factor de riesgo de ACV eran aleatorizados para recibir clopidogrel+AAS o VKAs (INR

2,0–3,0) (27). La terapia AAS + clopidogrel se asoció con un número significativamente mayor de eventos vasculares (ACV, sistema nervioso no central, embolismo sistémico, infarto del miocardio, o muerte vascular) que la terapia con VKAs (p 0,0003) (tabla 1). La incidencia de sangrados mayores era similar entre los dos grupos, pero hubo significativamente más casos de sangrados menores en el grupo AAS + clopidogrel (p 0,0009). El estudio se detuvo precozmente debido a la clara superioridad de la terapia con VKAs.

El AAS es prescripto a pacientes con FA que no pueden (o no podrán) tolerar VKAs (28). El ensayo ACTIVE A comparó la eficacia y seguridad del clopidogrel + AAS versus placebo + AAS en pacientes con FA que tenían aumentado el riesgo de ACV, pero que eran considerados inadecuados para terapia con VKAs (tabla 1) (28). En el grupo con clopidogrel + AAS, hubo significativamente menos eventos vasculares mayores comparado con el grupo placebo + AAS (p=0,01) (tabla 1). Este efecto sobre la variable principal se debió principalmente a la reducción en la incidencia de ACV. Sin embargo, se dieron más casos de hemorragias mayores en pacientes tratados con clopidogrel que en aquellos que recibieron placebo (p=0,001), siendo el sitio de sangrado más común el tracto gastrointestinal. El uso de clopidogrel + AAS aumentó el riesgo de sangrados extracraneales graves en 51% y el riesgo de sangrado intracraneal mayor en 87%. No hubo diferencia significativa en el beneficio clínico neto (eventos vasculares mayores y hemorragias graves) entre los dos grupos.

**Antiplaquetarios más antagonistas de la vitamina K**

También se han realizado estudios que combinan las VKAs con el tratamiento antiplaquetario en pacientes con FA. Su principal objetivo fue evaluar si las terapias combinadas permitían una reducción de la intensidad de anticoagulación, disminuyendo

**Table 2 Studies of combined oral anticoagulant and antiplatelet therapy in patients with atrial fibrillation**

Study	Population	Treatment groups	Primary efficacy endpoint	Major/severe bleeding endpoint	Key findings	P value (if given)
SPAF III <sup>29</sup>	Pts (n = 1044) with NVAF and (≥ 1 of): LV dysfunction or CHF; hypertension; ischaemic stroke, TIA, or SE; female; and age > 75 yrs	(1) ASA 325 mg/day + low-dose warfarin (INR 1.2–1.5) (2) Adjusted-dose warfarin (INR 2–3)	Ischaemic stroke, SE	Fatal, life-threatening or potentially life-threatening, bleeding that leads to reoperation, or moderate or severe blood loss <sup>30</sup>	Primary events (annual rate): 7.9% (low-dose warf + ASA) vs. 1.9% (adjusted-dose warf) Major bleeding (annual rate): 2.4% (low-dose warf + ASA) vs. 2.1% (adjusted-dose warf)	P < 0.0001 NS
AFASAK 2 <sup>31</sup>	Pts (n = 677) with NVAF, ≥ 18 yrs	(1) Warfarin (1.25 mg/day) (2) Warfarin (1.25 mg/day) + ASA (300 mg/day) (3) ASA (300 mg/day) (4) Adjusted-dose warfarin (INR 2–3)	All stroke, SE	Fatal, life-threatening or potentially life-threatening, requiring surgery or blood transfusion	Primary events (after 1 yr): 5.8% (low-dose warf), 7.2% (low-dose warf + ASA), 3.6% (ASA), 2.8% (adjusted-dose warf) Major bleeding events: 3 (low-dose warf), 1 (warf + ASA), 5 (ASA), 4 (adjusted-dose warf)	P = 0.67
Edvardsson et al. <sup>32</sup>	Pts (n = 668) with NVAF and no prior stroke/TIA	(1) Warfarin (1.25 mg/day) + ASA (75 mg/day) (2) No treatment (control)	All stroke	Bleeding warranting exclusion from the trial (protocol-specified)	All stroke: 9.6% (warf + ASA) vs. 12.3% (control) Reported bleeds: 5.7% (warf + ASA) vs. 1.2% (control)	HR 0.78 (95% CI 0.49–1.23), P = 0.28 HR 5.11 (95% CI 1.75–15.0), P = 0.003
FFAACs <sup>33</sup>	Pts with NVAF and: (1) history of TE or (2) age > 65 yrs plus 1 of: hypertension, CHF, or LV dysfunction	Adjusted-dose fluidione (INR 2–2.6 plus (1) ASA (100 mg/day) or (2) Placebo	Stroke, SE, MI, or vascular death	Requiring specific treatment (e.g. transfusion) or hospitalization	Primary events (per 100 pt-yrs): 7.93 (fluin + ASA) vs. 2.87 (fluin) Severe bleeds (events per 100 pt-yrs): 4.8 (fluin + ASA) vs. 1.4 (fluin)	P = 0.21 P = 0.35
NASPEAF <sup>34</sup>	n = 1209 High risk (1) Pts with NVAF + prior embolism and (2) pts with mitral stenosis without prior embolism All others: intermediate risk	Intermediate risk: (1) Triflusal (600 mg/day); (2) VKA (INR 2–3); and (3) Triflusal (600 mg/day) + VKA (INR 1.25–2) High risk: (1) VKA (INR 2–3) and (2) Triflusal (600 mg/day) + VKA (INR 1.4–2.4)	Stroke, TIA, SE, or vascular death	Severe: requiring hospital admission, blood transfusion, or surgery	Intermediate risk (events per 100 pt-yrs): Primary: 3.82 (trifl), 2.70 (VKA), 0.92 (combined) Severe bleeding: 0.35 (trifl), 1.80 (VKA), 0.92 (combined) Net benefit (primary outcome and severe bleeding): 3.82 (trifl), 3.78 (VKA), 1.48 (combined) High risk (events per 100 pt-yrs): Primary: 4.76 (VKA) vs. 2.44 (combined) Severe bleeding: 2.13 (VKA) vs. 2.09 (combined) Net benefit: 5.58 (VKA) vs. 3.84 (combined)	P < 0.05 (combined vs. others) NS P < 0.05 (combined vs. others) P < 0.05 NS NS
NASPEAF follow-up <sup>35</sup>	Pts (n = 400) from NASPEAF 2004 study <sup>34</sup> + new pts (n = 174)	(1) VKA (INR 2–3) (2) VKA (INR 1.9–2.5) + triflusal (600 mg/day) (3) VKA (INR 1.9–2.5) + triflusal (300 mg/day) (4) VKA (INR 1.9–2.5) + ASA (100 mg/day)	Stroke, SE, ACS, sudden death, death ≤ 30 days after an event or severe bleeding	See NASPEAF 2004 definition	Primary events (per 100 pt-yrs): 2.86 (VKA), 1.36 (VKA + trifl 600 mg/day), 2.67 (VKA + trifl 300 mg/day), 2.83 (VKA + ASA) Severe bleeding (events per 100 pt-yrs): 2.47 (VKA), 1.51 (VKA + trifl 600 mg/day), 1.33 (VKA + trifl 300 mg/day), 6.6 (VKA + ASA)	P = 0.039 (VKA + trifl 600 mg/day vs. VKA) P = 0.008 (VKA + ASA vs. all others)
Flaker et al. <sup>36</sup>	SPORTIF post-hoc analysis Patients (n = 7304) with NVAF and: hypertension, stroke/TIA, or SE; LV dysfunction; age > 75 yrs, or age > 65 yrs with CAD or diabetes mellitus	(1) Warfarin (INR 2–3) (2) Warfarin (INR 2–3) + ASA (≤ 100 mg/day) (3) Ximelagatran (36 mg bid) (4) Ximelagatran (36 mg bid) + ASA (≤ 100 mg/day)	Stroke, SE	Fatal, involved a critical anatomical site, or Hb drop 2 g/dL or ≥ 2 units of blood transfused	Primary events (annual rate): 1.55% (warf) vs. 1.7% (warf + ASA), 1.4% (ximel) vs. 1.7% (ximel + ASA) Major bleeding events (annual rate): 2.3% (warf) vs. 3.9% (warf + ASA), 1.9% (ximel) vs. 2.0% (ximel + ASA)	P = 0.78 P = 0.52 P = 0.01 P = 0.83

ACS, acute coronary syndrome; AFASAK, Copenhagen Atrial Fibrillation, Aspirin and Anticoagulation study; ASA, acetylsalicylic acid; bid, twice daily; CAD, coronary artery disease; CHF, congestive heart failure; CI, confidence interval; FFAACS, Fluidione, Fibrillation Auriculaire, Aspirin et Contraste Spontané; fluin, fluidione; g/dL, grams per deciliter; Hb, haemoglobin; HR, hazard ratio; INR, international normalized ratio; LV, left ventricular; mg/day, milligrams per day; MI, myocardial infarction; NASPEAF, National Study for Prevention of Embolism in Atrial Fibrillation; NS, not significant; NVAF, non-valvular atrial fibrillation; pts, patients; SE, systemic embolism; SPAF, Stroke Prevention in Atrial Fibrillation; SPORTIF, Stroke Prevention using an Oral Thrombin Inhibitor in Atrial Fibrillation; TE, thromboembolism; TIA, transient ischaemic attack; trifl, triflusal; VKA, vitamin K antagonist; warf, warfarin; ximel, ximelagatran; yrs, years.

la probabilidad de sangrado excesivo y la necesidad de un seguimiento regular y al mismo tiempo mantuvieran la eficacia protectora (tabla 2).

El ensayo SPAF III comparó AAS y dosis fijas de warfarina (para mantener el INR 1,2-1,5) con dosis ajustadas de warfarina sola (INR objetivo 2,0–3,0) en pacientes con FA no valvular y con alto riesgo de tromboembolismo (29). El ensayo se detuvo tempranamente alegando una frecuencia significativamente más alta de ACV isquémico y de embolismo sistémico en el grupo combinado comparado con el de warfarina sola. El estudio The Copenhagen Atrial Fibrillation, Aspirin, and Anticoagulation (AFASAK 2), que evaluó la eficacia y seguridad de dosis fijas y bajas de warfarina con (o sin) AAS comparado con AAS o dosis ajustadas de warfarina (INR 2,0–3,0) sola, también se detuvo tempranamente a raíz de los hallazgos del SPAF III (31). No se reportaron diferencias significativas en

la incidencia acumulada de eventos primarios (ACV o eventos de tromboembolismo sistémico) entre los diferentes grupos de tratamiento después de 1, 2 y 3 años (p=0,67; tabla 2). Se reportó una incidencia acumulada elevada de sangrado con warfarina luego de los tres años (p=0,003). Los investigadores de ambos ensayos concluyeron que los niveles bajos de intensidad de anticoagulación alcanzados con la terapia de combinación no justificaba reemplazar la actual terapia con dosis ajustada de VKAs (29,31). Un estudio posterior comparó bajas dosis de warfarina más AAS contra no tratamiento en pacientes con FA a quienes no se les recomendaba terapia de anticoagulación (descrita como de riesgo “bajo a medio”) (32). Estos también reportaron que la terapia de combinación no reducía significativamente el riesgo de ACV, pero sí se lo asociaba con frecuencias de sangrado más altas (tabla 2). Sin embargo, los resultados también

**Table 3 Summary of key phase III completed or ongoing trials with novel oral anticoagulants**

Study	Population	Treatment groups	Primary efficacy and safety endpoints	Key findings
RE-LY <sup>37,38</sup> Randomized, open-label, parallel-group, multicentre non-inferiority trial	Pts (n = 18 113) with NVAf and ≥ 1 of: Prior stroke/TIA, age ≥ 75 yrs, symptomatic heart failure (NYHA class ≥ 2), LVEF < 40% or age 65–74 yrs + diabetes mellitus, hypertension, or CAD	(1) Dabigatran etexilate 110 mg bid (blinded) (2) Dabigatran etexilate 150 mg bid (blinded) (3) Open-label warfarin (INR 2–3)	Primary efficacy endpoint: composite of stroke and SE Primary safety outcome: major bleeding (Hb drop ≥ 2 g/dL, transfusion ≥ 2 units of blood, bleeding in critical area or organ, life-threatening bleeding)	Primary efficacy endpoint: 110 mg bid vs. warf. RR 0.90 (95% CI: 0.74–1.10); P (superiority) = 0.30 150 mg bid vs. warf. RR 0.65 (95% CI: 0.52–0.81); P (superiority) < 0.001 Primary safety outcome: 110 mg bid vs. warf. RR 0.80 (95% CI: 0.70–0.93); P (superiority) = 0.003 150 mg bid vs. warf. RR 0.93 (95% CI: 0.81–1.07); P (superiority) = 0.32
ROCKET AP <sup>39,40</sup> Randomized, double-blind, double-dummy, parallel-group, multicentre non-inferiority trial	Pts (n = 14 264) with NVAf and prior stroke/TIA or SE, or ≥ 2 of: CHF or LVEF ≤ 35%, hypertension, age ≥ 75 yrs, diabetes mellitus <sup>a</sup>	(1) Double-blind rivaroxaban 20 mg od (15 mg od for pts with creatinine clearance 30–49 mL/min) (2) Double-blind warfarin (INR 2–3)	Primary efficacy endpoint: composite of stroke and SE Primary safety outcome: major and non-major clinically relevant bleeding (major: clinically overt bleeding associated with fatal outcome, involving a critical site, Hb drop ≥ 2 g/dL, transfusion ≥ 2 units of packed RBCs or whole blood)	Primary efficacy endpoint: Per protocol population, on treatment: rivaroxaban vs. warf. HR 0.79 (95% CI: 0.66–0.96); P (non-inferiority) < 0.001 Safety population, on treatment: rivaroxaban vs. warf. HR 0.79 (95% CI: 0.65–0.95); P (superiority) = 0.02 Intention-to-treat: rivaroxaban vs. warf. HR 0.88 (95% CI: 0.74–1.03); P (non-inferiority) < 0.001 Primary safety outcome: rivaroxaban vs. warf. HR 1.03 (95% CI: 0.96–1.11) P (superiority) = 0.44
ARISTOTLE <sup>41,42</sup> Randomized, double blind, double-dummy, active (warfarin) controlled non-inferiority trial	Pts (n = 18 201) with NVAf and ≥ 1 of: Prior stroke/TIA or SE, age ≥ 75 yrs, symptomatic CHF or LVEF ≤ 40%, diabetes mellitus, hypertension	(1) Double-blind apixaban 5 mg bid (2.5 mg bid for pts with ≥ 2 of the following at baseline: age ≥ 80 yrs, body weight ≤ 60 kg, serum creatinine ≥ 1.5 mg/dL) (2) Double-blind warfarin (INR 2–3)	Primary efficacy endpoint: composite of stroke and SE Primary safety outcome: major bleeding (clinically overt bleeding plus ≥ 1 of: Hb drop ≥ 2 g/dL; transfusion of ≥ 2 units of packed RBCs; fatal bleeding or bleeding that occurs in ≥ 1 critical site)	Primary efficacy endpoint: apixaban vs. warf. HR 0.79 (95% CI: 0.66–0.95); P (superiority) = 0.01 Primary safety outcome: apixaban vs. warf. HR 0.69 (95% CI: 0.60–0.80); P < 0.001
AVERROES <sup>43,44</sup> Randomized, double-blind, double-dummy superiority trial	Pts (n = 5599) aged ≥ 50 yrs with NVAf unsuitable for VKA use and ≥ 1 of: Prior stroke/TIA, age ≥ 75 yrs, heart failure (NYHA class ≥ 2), or LVEF ≤ 35%, diabetes mellitus, hypertension, PAD	(1) Double-blind apixaban 5 mg bid (or 2.5 mg bid – see ARISTOTLE) (2) Double-blind ASA (81–324 mg/day)	See ARISTOTLE	Primary efficacy endpoint: apixaban vs. ASA: HR 0.45 (95% CI: 0.32–0.62); P < 0.001 Primary safety outcome: apixaban vs. ASA: HR 1.13 (95% CI: 0.74–1.75); P = 0.57
ENGAGE AF-TIMI 48 (www.clinicaltrials.gov, NCT00781391) <sup>45</sup> Randomized, double-blind, double-dummy, parallel group, multicentre, multi-national non-inferiority trial	Pts (n = 20 500) with NVAf and prior stroke/TIA or ≥ 2 of: CHF, hypertension, age ≥ 75 yrs, diabetes mellitus	(1) Double-blind edoxaban 30 mg od <sup>b</sup> (2) Double-blind edoxaban 60 mg od <sup>b</sup> (3) Double-blind warfarin (INR 2–3)	Primary efficacy endpoint: composite of stroke and SE Primary safety outcome: major and non-major clinically relevant bleeding	Trial estimated to complete March 2012

<sup>a</sup>After 10% enrolment with 2 risk factors, all subsequent patients were required to have ≥ 3 risk factors or a prior stroke/TIA

<sup>b</sup>Doses halved for patients with ≥ 1 of the following creatinine clearance 30–50 mL/min, body weight ≤ 60 kg, or concomitant administration of verapamil or quinidine

ARISTOTLE, Apixaban for Reduction In Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation; ASA, acetylsalicylic acid; bid, twice daily; AVERROES, Apixaban Versus Acetylsalicylic Acid to Prevent Stroke in Atrial Fibrillation Patients Who Have Failed or are Unsuitable for Vitamin K Antagonist Treatment; CAD, coronary artery disease; CHF, congestive heart failure; CI, confidence interval; ENGAGE AF, Effective Anticoagulation with Factor Xa Next Generation in Atrial Fibrillation; g/dL, grams per decilitre; Hb, haemoglobin; HR, hazard ratio; INR, international normalized ratio; LVEF, left ventricular ejection fraction; mg/day, milligrams per day; NVAf, non-valvular atrial fibrillation; NYHA, New York Heart Association; od, once daily; PAD, peripheral artery disease; pts, patients; RBCs, red blood cells; RE-LY, Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy; 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; RR, relative risk; SE, systemic embolism; TIA, transient ischaemic attack; VKA, vitamin K antagonist; warf, warfarin; yrs, years.

pueden haber sido afectados por la inclusión de un menor número de pacientes que los originalmente planeados.

Otros estudios como el Fluindione, Fibrillation Auriculaire, Aspirin et Contraste Spontané (FFAACs), and National Study for Prevention of Embolism in Atrial Fibrillation (NASPEAF) también han evaluado la eficacia y seguridad de terapias de combinación utilizando anticoagulantes con mayor intensidad que los arriba mencionados (tabla 2) (33–36). Sin embargo, los resultados generales no son concluyentes; algunos reportan un efecto positivo de la terapia combinada en comparación con la monoterapia con VKA en los distintos extremos, mientras que otros informan que no hay diferencias o un efecto negativo (tabla 2).

En resumen, la eficacia de terapias con clopidogrel más AAS o antiplaquetarios más VKAs en tales ensayos no proveen fuertes evidencias de que se deba reemplazar la monoterapia con VKAs en pacientes con FA no valvular. Estudios futuros con agentes antiplaquetarios más modernos como el prasugrel y el ticagrelor podrían forzar una reevaluación; sin embargo, esto es puramente especulativo.

### Nuevos anticoagulantes en desarrollo

Dadas las limitaciones inherentes a la terapia con VKAs y a la falta de alternativas adecuadas, ya sea con doble terapia antiplaquetaria o con terapia combinada de antiplaquetarios y VKAs, la atención se ha centrado en el desarrollo de nuevos anticoagulantes orales. En lugar de actuar sobre varios factores de la cascada de la coagulación, como hacen los VKAs, los nuevos anticoagulantes orales están diseñados para dirigirse a un componente específico de la cascada. Los agentes orales con poca interacción con otras medicaciones o con la alimentación y que pueden ser administrados en dosis fijas sin monitorización de la coagulación tienen el potencial para simplificar la terapia anticoagulante a largo plazo.

Actualmente hay varios anticoagulantes orales nuevos que han sido aprobados recientemente o que están en etapas avanzadas de investigación clínica en pacientes con FA. Aquellos agentes con estudios concluidos o en fase II y III en pacientes con FA serán discutidos en esta revisión. Los ensayos en fase III de los nuevos anticoagulantes orales están resumidos en la tabla 3.

### Inhibidores orales directos de la trombina

El factor IIa (trombina) es el responsable de convertir el fibrinógeno en fibrina, que representa el paso final en la vía de la coagulación. En años recientes se han desarrollado nuevos inhibidores orales directos de la trombina, algunos de los cuales han sido extensamente evaluados en pacientes con FA.

#### *Ximelagatran*

Ximelagatran fue el primer anticoagulante oral disponible desde la introducción de la warfarina y fue aprobado en 22 países (mayoritariamente Europeos, pero también en Argentina, Brasil, Hong Kong e Indonesia) para la prevención de tromboembolismo venoso luego de reemplazos totales de cadera o rodilla<sup>(46,47)</sup>. Los ensayos Stroke Prevention using an Oral Direct Thrombin Inhibitor in Atrial Fibrillation (SPORTIF) III y V demostraron que el ximelagatran era al menos tan efectivo como la warfarina (INR 2,0–3,0) para el punto final primario (todo ACV y embolismo sistémico). No se observaron diferencias entre los grupos de tratamiento en incidencia de sangrado mayor<sup>(48,49)</sup>. Sin embargo, el desarrollo clínico del ximelagatran fue detenido y retirado del mercado luego de reportes de hepatotoxicidad<sup>(46,47,50)</sup>. A pesar de ello, pudo demostrar la viabilidad de utilizar un anticoagulante oral de rápida acción que no requiere de monitoreo rutinario de la coagulación en pacientes con FA<sup>(50)</sup>.

#### *Dabigatran*

El dabigatran es un inhibidor directo de la trombina bajo forma de un pro fármaco, dabigatran etexilate. El dabigatran tiene una biodisponibilidad de alrededor de 7% luego de la administración oral<sup>(51)</sup>, y una vida media de hasta 17 horas<sup>(52)</sup>. Más de 80% del dabigatran sistémico disponible se excreta por vía renal<sup>(51)</sup>.

En el ensayo de no inferioridad, fase III, Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy (RE-LY)<sup>(37,38)</sup>, pacientes con FA no valvular (n=18.113) fueron aleatorizados para recibir dos dosis fijas de dabigatran (110 mg o 150 mg dos veces al día, bid) de forma ciega, mientras que la rama de warfarina (INR 2,0-3,0) era abierta. El score medio de CHADS2 al inicio del estudio fue de 2,1, y cuando los scores iniciales fueron agrupados en tres categorías (0-1, 2, 3-6), aproximadamente un tercio de los pacientes cayeron dentro de cada categoría. Alrededor de 20% de los pacientes habían experimentado un ACV o AIT. El período de seguimiento medio fue de dos años. La dosis de 150 mg bid demostró eficacia superior a warfarina para el objetivo primario de

ACV o embolismo sistémico (1,11% versus 1,71% por año; RR 0,65 [95% IC 0,52–0,81]; p<0,001 para superioridad), y la dosis de 110 mg bid alcanzó niveles de no-inferioridad (1,54% versus 1,71% por año; RR 0,90 [95% IC 0,74–1,10]; p<0,001) para no inferioridad) pero no de superioridad (tabla 3). Tasas similares de mortalidad por cualquier causa fueron observadas en los grupos. En ambos grupos dabigatran (dosis 110 mg y 150 mg bid) se registró un mayor número de infartos de miocardio (98 y 97 eventos respectivamente) comparado con warfarina (75 eventos), aunque no alcanzó significación estadística (110 mg versus warfarina: RR 1,29 [95% CI 0,96–1,75; p 0,09]; 150 mg versus warfarina: RR 1,27 [95% IC 0,94–1,71; p=0,12]). La incidencia de sangrado mayor fue significativamente menor con la dosis de 110 mg bid comparado con la warfarina [2,87% versus 3,57% por año; RR 0,80 (95% IC 0,70–0,93; p=0,003)], y la dosis más alta no mostró diferencia significativa con la warfarina [(3,32% versus 3,57% por año; RR 0,93 [95% IC 0,81–1,07; p=0,32]) (tabla 3)<sup>(37,38)</sup>. Una frecuencia de sangrado gastrointestinal significativamente más alta fue vista con la dosis de 150 mg bid versus warfarina (p<0,001). La dispepsia fue también significativamente más común en pacientes que recibían dabigatran comparado con warfarina (p<0,001). La incidencia de discontinuación de la medicación fue significativamente más alta en los grupos con dabigatran versus los grupos con warfarina en un año (15% [110 mg bid] y 16% [150 mg bid] versus 10% (warfarina); p<0,001) y a los dos años (21% [110 y 150 mg bid] versus 17% [warfarina]; p<0,001). Los autores reportaron un beneficio clínico neto (eventos vasculares mayores, sangrados mayores, y muerte) con la dosis de 150 mg bid comparado con la warfarina (7,11 versus 7,91% por año; RR 0,90 [95% IC 0,82–0,9]; p=0,02). Los resultados del estudio RE-LY fueron la base para de la aprobación de la dosis de 150 mg bid de dabigatran para la prevención de ACV y de embolismo sistémico en pacientes con FA por la Food and Drug Administration (FDA)<sup>(53)</sup>. Sin embargo, la FDA también aprobó una dosis de 75 mg bid para pacientes con pobre función renal (clearance de creatinina de 15–30 mL/min), basados en los datos del modelo farmacocinético, pero se decidieron en contra de la dosis de 110 mg bid<sup>(54)</sup>.

Luego de la aprobación por parte de la FDA, el dabigatran fue el foco de la actualización de las Guías ACCF/AHA/HRS y de las ACC/AHA/ESC de 2006<sup>(55)</sup>. Esta actualización incluye 150 mg bid de dabigatran como una alternativa útil frente a la warfarina (75 mg bid con un clearance de creatinina de 15–30 mL/min). Para decidir el uso de dabigatran en lugar de warfarina se recomienda considerar las posibilidades de cada paciente para cum-



plir con la dosis cada 12 horas, la disponibilidad de instalaciones de control de anticoagulación, las preferencias y el costo. La actualización indica que debido a los efectos secundarios no hemorrágicos de dabigatran, los pacientes ya tratados con warfarina con un excelente control de INR pueden obtener pocos beneficios del cambio. Sin embargo, a diferencia de EE.UU., las dosis de 150 mg bid y 110 mg bid fueron aprobadas en Canadá y Europa (56,57). Las pautas CCS de 2010 recomiendan que la mayoría de los pacientes deben recibir dabigatran (150 mg bid) preferentemente a la warfarina (12). A diferencia de EE.UU., las pautas del CCS 2010 recomiendan la dosis de 110 mg bid para pacientes con baja función renal, bajo peso corporal, o un elevado riesgo de hemorragia.

Un subanálisis de RE-LY evaluó los efectos del tratamiento de dabigatran en comparación con la warfarina para la prevención secundaria en pacientes con ACV/AIT (58). De acuerdo con el estudio principal, ambas dosis de dabigatran fueron asociadas con menor frecuencia de ACV/embolismo sistémico que la warfarina (RR 0,84 para 110 mg y 0,75 para 150 mg). Una vez más, comparado con la warfarina, la frecuencia de hemorragias fue significativamente más baja con la dosis de 110 mg bid (RR 0,66 [95% IC 0,48–0,90]), y la dosis más alta no mostró diferencias significativas [RR 1,01 (95% IC 0,77–1,34)] (58). Un metaanálisis también comparó indirectamente el tratamiento con dabigatran con la doble terapia antiplaquetaria (AAS más clopidogrel) para la prevención de ACV en pacientes con FA (59). Se predijo que la dosis de 150 mg de dabigatran reducía significativamente el riesgo de todos los accidentes cerebrovasculares en 61% en comparación con la terapia antiplaquetaria dual (95% IC 0,21-0,72). Se estimó que la dosis de 110 mg de dabigatran reducía el riesgo de todos los accidentes con una disminución significativa del riesgo de ACV isquémico en 46% (95% IC 0,33-0,87), comparado con la terapia antiplaquetaria dual. No hubo datos de incremento de hemorragia intracraneal o extracraneal con el dabigatran comparado con la terapia antiplaquetaria dual. Dentro de EE.UU., la dosis recomendada de dabigatran es de 150 mg bid, pero una dosis menor de 110 mg bid debería ser utilizada en pacientes mayores (edad  $\geq$ 80 años) o aquellos tomando verapamil; debe también considerarse esta dosis menor en pacientes con alto riesgo de hemorragia, particularmente en presencia de insuficiencia renal moderada (clearance de creatinina 30-50 mL/min). El fármaco no deberá ser administrado a pacientes con insuficiencia renal severa (aclaramiento de la creatinina  $<$ 30 mL/min) (60).

Una extensión del estudio RE-LY, conocido como el RELY-ABLE, se está llevando a cabo pa-

ra evaluar la seguridad a largo plazo del dabigatran en pacientes con FA (www.clinicaltrial.gov, NCT00808067). Los pacientes que participaron del estudio RE-LY recibirán un tratamiento adicional por un máximo de 28 meses; en el momento en que esto fue escrito, la fecha estimada de cierre primario (es decir, la fecha límite de recolección de datos para el objetivo primario de hemorragia mayor) es abril de 2013.

#### *Otros inhibidores directos de trombina en fibrilación auricular*

AZD0837 es otro inhibidor directo de trombina en desarrollo. Los estudios de la fase II de rangos de dosis de AZD0837 formuladas como de liberación prolongada (de 150 a 450 mg una vez al día) y de liberación inmediata (de 150 a 350 mg bid) informan que es generalmente bien tolerada en pacientes con FA no valvular (61,62). En el momento en que esto fue escrito aún no se sabe de la planificación de un ensayo de fase III.

#### *Inhibidores orales directos del factor Xa*

En la búsqueda de anticoagulantes orales efectivos, el foco principal fue dirigido hacia factores previos a la trombina en la cascada de la coagulación inhibiendo por tanto su generación. El factor Xa es de particular interés, dado que es el punto en que convergen las vías de la coagulación intrínseca y extrínseca. Se han desarrollado varios inhibidores directos orales del factor Xa, algunos de los cuales han sido aprobados o están actualmente en las etapas avanzadas de prueba en pacientes con FA.

#### *Rivaroxaban*

El rivaroxaban es un nuevo inhibidor oral directo del factor Xa. Una dosis oral de 10 mg tiene una biodisponibilidad reportada absoluta de entre 80% y 100%; la eliminación plasmática ocurre con una vida media terminal de 5 a 9 horas en individuos jóvenes y de 11 a 13 horas en individuos mayores (63–65). Dos tercios del fármaco se degradan metabólicamente en el hígado (mitad de la cual se elimina por vía renal y la otra mitad por vía fecal); una tercera parte se elimina por vía renal como fármaco inalterado (66,67).

El ensayo Rivaroxaban como inhibidor oral directo del factor Xa, una vez al día, comparado con los Antagonistas de la Vitamina K para la prevención de ACV y embolias en Fibrilación Auricular (ROCKET AF) se completó a fines de 2010. Este estudio fase III, doble ciego-doble “dummy”, fue diseñado para evaluar la eficacia y seguridad del rivaroxaban en comparación con dosis ajustadas de warfarina para la prevención de ACV y de embolia

sistémica no-sistema nervioso central (SNC) (punto final compuesto de eficacia) en pacientes con FA no valvular con riesgo aumentado de ACV<sup>(39,40)</sup>. Los pacientes debían tener antecedentes de ACV, AIT, o embolismo sistémico, o dos o más de los siguientes factores de riesgo para la inclusión en el estudio: insuficiencia cardíaca clínica y/o fracción de eyección del ventrículo izquierdo  $\leq 35\%$ , hipertensión, edad  $\geq 75$  años, o diabetes mellitus (tabla 3). Se le dio a los pacientes 20 mg de rivaroxaban una vez al día versus placebo de warfarina oral (objetivo falso INR 2,5, rango 2,0-3,0), o warfarina oral (objetivo INR 2,5, rango 2,0-3,0) versus placebo de rivaroxaban oral. Los pacientes con insuficiencia renal (clearance de creatinina estimado de 30–49 mL/min) en la aleatorización recibieron una dosis mas baja de rivaroxaban (15 mg día). El estudio fue diseñado para determinar la no inferioridad de rivaroxaban en comparación con la warfarina para la prevención del punto final primario de eficacia. La prueba de no inferioridad se llevó a cabo en la población por protocolo durante el período en el cual los pacientes estaban recibiendo el fármaco de estudio<sup>(39,40)</sup>. Si se cumplía la no inferioridad, la posibilidad de superioridad sería evaluada a continuación en la población que efectivamente recibe el fármaco en estudio. También se llevó a cabo el análisis de sensibilidad de acuerdo al criterio de intención de tratar (Intention To Treat, ITT). Más de 14.000 pacientes fueron asignados aleatoriamente en 1.100 sitios a lo largo de 45 países<sup>(40)</sup>.

La puntuación media de CHADS2 de los pacientes aleatorizados fue de 3,5; 55% de los pacientes habían tenido un ACV previo, embolismo sistémico o AIT<sup>(40)</sup>. Definitivamente se encontró que el rivaroxaban era no inferior a la warfarina (tabla 3). Además, el análisis subsecuente en la población de seguridad reportó a rivaroxaban como superior a la warfarina para el mismo punto final en aquellos que efectivamente recibían el fármaco (hazard ratio [HR] 0,79 [95% IC 0,65 – 0,95];  $p=0,02$ ) (tabla 3). En el análisis de sensibilidad (el cual incluía análisis en periodos de consumo y de no consumo de la droga estudiada), el rivaroxaban demostró equivalencia con la warfarina (tabla 3)<sup>(40)</sup>. Los investigadores también reportaron una reducción significativa con rivaroxaban en el punto final compuesto secundario de: muerte vascular, ACV, o embolismo (HR 0,86 [95% IC 0,74–0,99];  $p=0,034$ ), para ACV hemorrágico ( $p=0,024$ ) y embolismo sistémico no-SNC ( $p=0,003$ )<sup>(40)</sup>. La incidencia de eventos de sangrado mayor y no mayor clínicamente relevante fueron similares en los dos grupos (tabla 3), aunque hubo una reducción significativa de

hemorragia intracraneal, sangrado de órganos críticos y de muerte relacionada al sangrado en el grupo con rivaroxaban<sup>(40)</sup>. En contraste, hubo un aumento significativo en las frecuencias de caída de la hemoglobina de  $\geq 2$  g/dL ( $p=0,02$ ) o necesidad de transfusión ( $p=0,04$ ) en el grupo de rivaroxaban comparado con el de warfarina. Sangrados gastrointestinales mayores también fueron más comunes en el grupo de rivaroxaban comparado con el de warfarina (3,2% versus 2,2%;  $p<0,001$ )<sup>(40)</sup>. Basado en los hallazgos del ensayo de ROCKET-AF, recientemente se aprobó el rivaroxaban para la prevención de ACV en pacientes con FA no valvular en EE.UU. y Europa<sup>(68,69)</sup>.

En mayo de 2011, los resultados de un subanálisis a los pacientes del ROCKET-AF con ACV previo o AIT fueron presentados en la Conferencia Europea de Stroke en Hamburgo<sup>(70,71)</sup>. La eficacia relativa y perfiles de seguridad del rivaroxaban comparados con la warfarina fueron consistentes con aquellos vistos en la población general del ensayo. Otro análisis de subgrupo evaluó la eficacia y seguridad del rivaroxaban en pacientes con insuficiencia renal moderada (clearance de creatinina 30-49 mL/min) que recibió 15 mg día de rivaroxaban<sup>(72)</sup>. Se reportaron frecuencias más altas de ACV y de sangrado en general en pacientes con insuficiencia renal moderada versus aquellos sin insuficiencia, pero el subanálisis también encontró que la eficacia y seguridad del rivaroxaban versus la warfarina eran consistentes con aquellos de la población general del ROCKET-AF que recibieron la dosis de 20 mg. Esto se ve reflejado en el reciente resumen europeo de características de producto para el rivaroxaban, donde la dosis de 15 mg día se recomienda en pacientes con insuficiencia renal moderada (clearance de creatinina 30-49 mL/min). También podrá ser utilizado con cautela en aquellos con insuficiencia renal severa (clearance de creatinina 15-29 mL/min), pero no está recomendado para pacientes con clearance de creatinina  $< 15$  /min<sup>(73)</sup>.

### Apixaban

El apixaban es un inhibidor oral directo selectivo del factor Xa con una biodisponibilidad oral de  $\sim 50\%$  y una vida media de  $\sim 8-15$  horas en sujetos sanos<sup>(75)</sup>. La mayor parte del fármaco es eliminada a través de las heces, y  $\sim 25\%$  es excretada por vía renal<sup>(75)</sup>. Los hallazgos de dos estudios de fase III, Apixaban para Reducción de Stroke y Otros Eventos Tromboembólicos en Fibrilación Auricular (ARISTOTLE) y Apixaban versus Ácido Acetilsalicílico para Prevenir Stroke en Fibrilación Auricular en Pacientes que han fallado o no son candidatos para tratamiento con AVKs (AVERROES), se

han reportado recientemente (tabla 3) <sup>(41-44)</sup>. ARISTOTLE fue un estudio doble ciego y de no inferioridad comparando 5 mg bid apixaban (o 2,5 mg en pacientes seleccionados) con warfarina (INR 2,0-3,0) en 18.201 pacientes con FA y al menos un factor de riesgo para ACV. El score medio de CHADS2 en el ensayo de ARISTOTLE fue de 2,1 ± 1,1; menos de 20% de los pacientes tenían ACV previo, AIT o embolismo sistémico <sup>(42)</sup>. Hubo una reducción en la frecuencia de ACV y de embolismo sistémico con apixaban comparado con la warfarina (HR 0,79 [95% IC 0,66-0,95]; p=0,01 para superioridad [análisis ITT]). Los investigadores también reportaron una frecuencia significativamente menor de sangrados mayores (HR 0,69 [95% IC 0,60-0,80]; p< 0,001), hemorragia intracraneal (HR 0,42 [95% IC 0,30-0,58]; p< 0,001), y de mortalidad por toda causa (HR 0,89 [95% IC 0,80-0,99]; p< 0,047) con apixaban comparado con la warfarina <sup>(42)</sup>. Se observaron menos casos de eventos de infarto de miocardio y sangrado gastrointestinal con apixaban versus warfarina, pero no fueron estadísticamente significativos (p=0,37) <sup>(42)</sup>.

AVERROES fue un ensayo de superioridad en pacientes (n=5.599) que habían fallado o que no eran adecuados para profilaxis con VKAs, comparando 5 mg bid de apixaban (o 2,5 mg en pacientes seleccionados) con AAS (81-324 mg por día) <sup>(43,44)</sup>. Al igual que en ARISTOTLE, el punto final primario de eficacia fue la ocurrencia de ACV (isquémico o hemorrágico) o embolismo sistémico. El AVERROES fue terminado anticipadamente pues el análisis intermedio mostraba que el apixaban era más efectivo que AAS.44 En AVERROES, el riesgo de que el criterio de evaluación principal ocurriera se redujo significativamente con apixaban comparado con AAS (HR 0,45 [95% IC 0,32-0,62]; p< 0,001) (tabla 3) <sup>(44)</sup>. La incidencia de hemorragias mayores no fue significativamente mayor con apixaban en comparación con AAS (tabla 3). Hasta este momento el apixaban no ha sido aprobado para la prevención de ACV en pacientes con FA.

#### Edoxaban

El edoxaban (anteriormente conocido como DU-176b) es un inhibidor oral directo selectivo del factor Xa, también en desarrollo clínico para pacientes con FA. Un ensayo de fase III, Effective Anticoagulation With Factor Xa Next Generation in Atrial Fibrillation (ENGAGE AF-TIMI 48) está actualmente en curso (tabla 3). Este compara la eficacia y seguridad de dos dosis de edoxaban (30 y 60 mg día) con warfarina en ~20.500 pacientes con FA y un riesgo moderado-alto de ACV en 24 meses (www.clinicaltrial.gov, NCT00781391) <sup>(45)</sup>. El obje-

tivo primario es también compuesto: ACV y eventos embólicos sistémicos. Se estima que el ensayo se complete en marzo de 2012.

#### Otros inhibidores directos del factor Xa

Betrixaban y darexaban (YM150) también actúan directamente sobre el factor Xa. Ambos se encontraban en etapa primaria de ensayo clínico en pacientes con FA; sin embargo, en setiembre de 2011 se anunció que el desarrollo del darexaban iba a ser detenido <sup>(76)</sup>. El estudio en fase II EXPLORE-Xa (en busca de dosis) comparó tres dosis de betrixaban (40, 60 y 80 mg) con dosis ajustada de warfarina (INR 2.0-3.0) en pacientes con FA no valvular o flutter atrial (www.clinicaltrials.gov, NCT00742859) <sup>(77)</sup>. La incidencia de sangrado mayor y no mayor clínicamente relevante (punto final primario) se reportó menor que la warfarina para la dosis de 40 mg y comparable con warfarina para las dosis de 60 y 80 mg. En una medición de actividad del fármaco, hubo un aumento pequeño pero estadísticamente significativo en el D-dimer (un marcador potencial de trombosis) con la dosis de 40 mg comparado con warfarina (p=0,003). Los investigadores atribuyeron este aumento al uso de warfarina como comparador (se esperarían niveles bajos de D-dimer con la terapia convencional con warfarina). Se reportaron trastornos gastrointestinales (diarrea, náuseas y constipación) más frecuentemente entre aquellos con las dos dosis altas de betrixaban versus aquellos con warfarina.

La seguridad y tolerancia del darexaban en pacientes con FA fueron investigadas en los ensayos de fase II OPAL-1 y OPAL-2 <sup>(78,79)</sup>. En el ensayo OPAL-1, cuatro dosis de darexaban (30, 60, 120 y 240 mg día) se compararon con warfarina, administradas a lo largo de 12 semanas, en pacientes con FA no valvular en la región Asia-Pacífico <sup>(78)</sup>. Se observó una incidencia similar de sangrado mayor y no mayor clínicamente relevante con dosis de 30, 60 y 120 mg de darexaban. No se reportó ningún ACV tromboembólico durante el período de tratamiento. En el ensayo mayor, el OPAL-2, 1.297 pacientes con FA no valvular fueron aleatorizados para varias dosis de darexaban (15 mg bid, 30 mg día, 30 mg bid, 60 mg día, 60 mg bid, o 120 mg día) o dosis ajustadas de warfarina <sup>(79)</sup>. A lo largo de todo el rango de dosis, el darexaban mostró menos eventos de sangrado comparado con la warfarina. La frecuencia de eventos anual para el criterio de valoración compuesto (que incluye el ACV isquémico, AIT, embolismo sistémico, síndrome coronario agudo, y/o cualquier muerte) disminuía a medida que aumentaba la dosis (1,1%-6,7% por año [darexaban] versus 1,8% por año [warfarina]) <sup>(79)</sup>.

### Inhibidores indirectos del factor Xa

También se han observado en años recientes intentos para desarrollar nuevos inhibidores indirectos del factor Xa de administración parenteral. En el ensayo en fase III AMADEUS, idraparinix (2,5 mg semanales) fue no-inferior a warfarina en dosis ajustada en pacientes con FA para el punto final primario de eficacia (todo ACV y embolismo sistémico). Sin embargo, el ensayo se detuvo precipitadamente debido a exceso de sangrado con idraparinix<sup>(80)</sup>.

Una versión biotinilada, idrabiotaparinix, estuvo también en desarrollo clínico para pacientes con FA, pero ahora ha cesado<sup>(81)</sup>.

### Conclusiones

La actual terapia con VKAs es altamente efectiva en prevenir ACV en pacientes con FA no valvular. Sin embargo, esta ventaja se ve opacada por la posibilidad de sangrado asociado a su uso, así como también por la necesidad de un control regular de la coagulación debido a la alta variabilidad y sensibilidad inter e intrasujeto y a la interacción con otros fármacos. El AAS se asocia con menor cantidad de eventos de sangrado que la terapia con VKAs, pero es mucho menos eficaz. En general, los ensayos con doble terapia antiplaquetaria o terapia antiplaquetaria combinada con terapia con VKAs de intensidad baja o moderada en pacientes con FA han demostrado ser decepcionantes.

Los nuevos anticoagulantes orales tienen el potencial de simplificar la prevención de ACV en pacientes con FA. A pesar de las diferencias en el diseño de los estudios, los ensayos en fase III de pacientes con FA publicados hasta la fecha para tres de los nuevos agentes (RE-LY, ROCKET AF y ARISTOTLE) arribaron a conclusiones muy similares<sup>(82)</sup>. La incidencia de ACV y embolismo sistémico con los nuevos agentes era por lo menos comparable con aquellos de la warfarina. Todos los ensayos reportaron un perfil favorable respecto al sangrado comparado con la warfarina y hubo también una tendencia a una menor mortalidad comparada con la warfarina (de significación estadística en el ensayo ARISTOTLE).

Por lo tanto, los nuevos agentes superan las limitaciones asociadas con las VKAs y proveen una alternativa a los agentes como la warfarina. Colectivamente, los nuevos agentes pueden derivar en una mejor adherencia a las guías clínicas cuando la opción recomendada son los anticoagulantes orales (aunque el grado en el que son exitosos puede diferir entre agentes). Estos, a su vez, pueden permitir lograr beneficios sustanciales en térmi-

nos de reducción de la carga clínica y económica del ACV.

### Agradecimientos

El autor desea agradecer a Geraint Owens, que proporcionó servicios de escritura médica con la financiación de Bayer HealthCare Pharmaceuticals y Janssen Pharmaceuticals, Inc.

Conflicto de interés: J.P.B. recibió arancel por consultoría de Sanofi-Aventis; está en el consejo asesor de AstraZeneca y Endotis Pharma; tiene acciones en GlaxoSmithKline y Sanofi-Aventis, y es parte del plantel del conferencistas de AstraZeneca, Bayer y GlaxoSmithKline.

### Fondos

Los fondos para cubrir los cargos por publicación de Open Access fueron proporcionados por Bayer HealthCare Pharmaceuticals y Janssen Pharmaceuticals, Inc.

### 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. **Fuster V, Rydén LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA et al.** ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation— full text. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation): developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Europace* 2006; 8: 651-745.
3. **Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB.** Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1991; 22: 983-8.
4. **Stroke Risk in Atrial Fibrillation Working Group.** Comparison of 12 risk stratification schemes to predict stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Stroke* 2008; 39: 1901-10.
5. **Singer DE, Albers GW, Dalen JE, Fang MC, Go AS, Halperin JL, et al.** Antithrombotic therapy in atrial fibrillation: American College of Chest Physicians evidencebased clinical practice

- guidelines (8th Edition). *Chest* 2008; 133: 546S-92S.
6. **Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane D, Crijns H.** 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: 263-72.
  7. **Olesen JB, Lip GY, Hansen ML, Hansen PR, Tolstrup JS, Lindhardsen J, et al.** Validation of risk stratification schemes for predicting stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation: nationwide cohort study. *BMJ* 2011; 342: d124.
  8. **van Staa TP, Setakis E, Di Tanna GL, Lane DA, Lip GY.** A comparison of risk stratification schemes for stroke in 79,884 atrial fibrillation patients in general practice. *J Thromb Haemost* 2011; 9: 39-48.
  9. **Tang RB, Dong JZ, Liu XP, Long DY, Yu RH, Du X, et al.** Is CHA2DS2-VASc score a predictor of left atrial thrombus in patients with paroxysmal atrial fibrillation? *Thromb Haemost* 2011; 105: 1107-9.
  10. **Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, et al.** Guidelines for the management of atrial fibrillation: The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Europace* 2010; 12: 1360-420.
  11. **Fuster V, Rydén LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA, et al.** 2011 ACCF/AHA/HRS focused updates incorporated into the ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation* 2011; 123: e269-e367.
  12. **Cairns JA, Connolly S, McMurtry S, Stephenson M, Talajic M.** Canadian Cardiovascular Society atrial fibrillation guidelines 2010: prevention of stroke and systemic thromboembolism in atrial fibrillation and flutter. *Can J Cardiol* 2011; 27: 74-90.
  13. **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.
  14. **Lip GY, Frison L, Halperin JL, Lane DA.** Comparative validation of a novel risk score for predicting bleeding risk in anticoagulated patients with atrial fibrillation: the HAS-BLED (Hypertension, Abnormal Renal/Liver Function, Stroke, Bleeding History or Predisposition, Labile INR, Elderly, Drugs/Alcohol Concomitantly) score. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57: 173-80.
  15. **Olesen JB, Lip GY, Hansen PR, Lindhardsen J, Ahlehoff O, Andersson C et al.** Bleeding risk in 'real world' patients with atrial fibrillation: comparison of two established bleeding prediction schemes in a nationwide cohort. *J Thromb Haemost* 2011; 9: 1460-7.
  16. **Gage BF, Yan Y, Milligan PE, Waterman AD, Culverhouse R, Rich MW, et al.** Clinical classification schemes for predicting hemorrhage: results from the National Registry of Atrial Fibrillation (NRAF). *Am Heart J* 2006; 151: 713-9.
  17. **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.
  18. **Gurwitz JH, Field TS, Judge J, Rochon P, Harrold LR, Cadoret C, et al.** The incidence of adverse drug events in two large academic long-term care facilities. *Am J Med* 2005; 118: 251-8.
  19. **Flaherty ML, Kissela B, Woo D, Kleindorfer D, Alwell K, Sekar P, et al.** The increasing incidence of anticoagulant-associated intracerebral hemorrhage. *Neurology* 2007; 68: 116-21.
  20. **Ansell J, Hirsh J, Hylek E, Jacobson A, Crowther M, Palareti G.** Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th Edition). *Chest* 2008; 133: 160S-98S.
  21. **Waldo AL, Becker RC, Tapson VF, Colgan KJ, for the NABOR Steering Committee.** Hospitalized patients with atrial fibrillation and a high risk of stroke are not being provided with adequate anticoagulation. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 1729-36.
  22. **Boulanger L, Kim J, Friedman M, Hauch O, Foster T, Menzin J.** Patterns of use of antithrombotic therapy and quality of anticoagulation among patients with nonvalvular atrial fibrillation in clinical practice. *Int J Clin Pract* 2006; 60: 258-64.
  23. **Wann LS, Curtis AB, January CT, Ellenbogen KA, Lowe JE, Estes NA III, et al.** 2011 ACCF/AHA/HRS focused update on the management of patients with atrial fibrillation (updating the 2006 guideline): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2011; 123: 104-23.
  24. **Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators.** Stroke Prevention in Atrial Fibrillation study. Final results. *Circulation* 1991; 84: 527-39.

25. **Sato H, Ishikawa K, Kitabatake A, Ogawa S, Maruyama Y, Yokota Y, et al.** Low-dose aspirin for prevention of stroke in low-risk patients with atrial fibrillation: Japan Atrial Fibrillation Stroke Trial. *Stroke* 2006; 37: 447-51.
26. **Choudhury A, Lip GY.** Atrial fibrillation and the hypercoagulable state: from basic science to clinical practice. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2003; 33: 282-9.
27. **ACTIVE Writing Group of the ACTIVE Investigators.** 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.
28. **The ACTIVE Investigators.** Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 360: 2066-78.
29. **Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators.** Adjusted-dose warfarin versus low-intensity, fixed-dose warfarin plus aspirin for high-risk patients with atrial fibrillation: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III randomised clinical trial. *Lancet* 1996; 348: 633-8.
30. **Landefeld CS, Anderson PA, Goodnough LT, Moir TW, Hom DL, Rosenblatt MW, et al.** The bleeding severity index: validation and comparison to other methods for classifying bleeding complications of medical therapy. *J Clin Epidemiol* 1989; 42: 711-8.
31. **Gullov AL, Koefoed BG, Petersen P, Pedersen TS, Andersen ED, Godtfredsen J, et al.** Fixed minidose warfarin and aspirin alone and in combination vs. adjusteddose warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation: second Copenhagen Atrial Fibrillation, Aspirin, and Anticoagulation Study. *Arch Intern Med* 1998; 158: 1513-21.
32. **Edvardsson N, Juul-Moller S, Omblus R, Pehrsson K.** Effects of low-dose warfarin and aspirin versus no treatment on stroke in a medium-risk patient population with atrial fibrillation. *J Intern Med* 2003; 254: 95-101.
33. **Lechat P, Lardoux H, Mallet A, Sanchez P, Derumeaux G, Lecompte T, et al.** Anticoagulant (fluindione)-aspirin combination in patients with high-risk atrial fibrillation. A randomized trial (Fluindione, Fibrillation Auriculaire, Aspirin et Contraste Spontane; FFAACS). *Cerebrovasc Dis* 2001; 12: 245-52.
34. **Pérez-Gómez F, Alegría E, Berjón J, Iriarte JA, Zumalde J, Salvador A, et al.** Comparative effects of antiplatelet, anticoagulant, or combined therapy in patients with valvular and nonvalvular atrial fibrillation: a randomized multicenter study. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 1557-66.
35. **Bover R, Pérez-Gómez F, Maluenda MP, Asenjo S, Pérez-Saldaña R, Igea A, et al.** Long-term follow-up of atrial fibrillation patients in the NASPEAF study. Prospective evaluation of different antiplatelet treatments. *Rev Esp Cardiol* 2009; 62: 992-1000.
36. **Flaker GC, Gruber M, Connolly SJ, Goldman S, Chaparro S, Vahanian A et al.** Risks and benefits of combining aspirin with anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation: an exploratory analysis of stroke prevention using an oral thrombin inhibitor in atrial fibrillation (SPORTIF) trials. *Am Heart J* 2006; 152: 967-73.
37. **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.
38. **Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Reilly PA, Wallentin L.** Newly identified events in the RE-LY trial. *N Engl J Med* 2010; 363: 1875-6.
39. **The Executive Steering Committee on behalf of the ROCKET AF Study Investigators.** Rivaroxaban—Once daily, oral, direct factor Xa inhibition Compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation: Rationale and Design of the ROCKET AF study. *Am Heart J* 2010; 159: 340-7.
40. **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.
41. **Lopes RD, Alexander JH, Al-Khatib SM, Ansell J, Diaz R, Easton JD, et al.** Apixaban for Reduction In Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation (ARISTOTLE) trial: design and rationale. *Am Heart J* 2010; 159: 331-9.
42. **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.
43. **Eikelboom JW, O'Donnell M, Yusuf S, Diaz R, Flaker G, Hart R, et al.** Rationale and design of AVERROES: Apixaban versus acetylsalicylic acid to prevent stroke in atrial fibrillation patients who have failed or are unsuitable for vitamin K antagonist treatment. *Am Heart J* 2010; 159: 348-53.
44. **Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, Diener HC, Hart R, Golitsyn S, et al.** Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 364: 806-17.
45. **Ruff CT, Giugliano RP, Antman EM, Crugnale SE, Bocanegra T, Mercuri M et al.** Evaluation of the novel factor Xa inhibitor edoxaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation: design and rationale for the Effective aNti-

- coaGulation with factor xA next GGeneration in Atrial Fibrillation-Thrombolysis In Myocardial Infarction study 48 (ENGAGE AF-TIMI 48). *Am Heart J* 2010; 160: 635-41.
46. **Lee WM, Larrey D, Olsson R, Lewis JH, Keisu M, Auclert L, et al.** Hepatic findings in long-term clinical trials of ximelagatran. *Drug Saf* 2005; 28: 351-70.
47. **AstraZeneca.** AstraZeneca decides to withdraw Exanta™. 2006. <http://www.astrazeneca.com/Media/Press-releases/Article/20060214—AstraZeneca-Decidesto-Withdraw-Exanta> (January 2012, date last accessed).
48. **Albers GW, Diener HC, Frison L, Grind M, Nevinson M, Partridge S, et al.** Ximelagatran vs. warfarin for stroke prevention in patients with nonvalvular atrial fibrillation: a randomized trial. *JAMA* 2005; 293: 690-8.
49. **Olsson SB, Executive Steering Committee of the SPORTIF III Investigators.** Stroke prevention with the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation (SPORTIF III): randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 362: 1691-8.
50. **Karthikeyan G, Eikelboom JW, Hirsh J.** New oral anticoagulants: not quite there yet. *Pol Arch Med Wewn* 2009; 119: 53-8.
51. **Blech S, Ebner T, Ludwig-Schwelling E, Stangier J, Roth W.** The metabolism and disposition of the oral direct thrombin inhibitor, dabigatran, in humans. *Drug Metab Dispos* 2008; 36: 386-99.
52. **Stangier J, Rathgen K, Stahle H, Gansser D, Roth W.** The pharmacokinetics, pharmacodynamics and tolerability of dabigatran etexilate, a new oral direct thrombin inhibitor, in healthy male subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2007; 64: 292-303.
53. **Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals I.** Press release: FDA approves pradaxa, marking a major milestone to reduce the risk of stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation. 2010. [http://us.boehringer-ingelheim.com/news\\_events/press\\_releases/press\\_release\\_archive/2010/october\\_20\\_2010.html](http://us.boehringer-ingelheim.com/news_events/press_releases/press_release_archive/2010/october_20_2010.html) (January 2012, date last accessed).
54. **Medpage Today.** Dabigatran: The Case of the Missing 110-mg Dose. 2010. <http://www.medpagetoday.com/Cardiology/Arrhythmias/22906> (January 2012, date last accessed).
55. **Wann LS, Curtis AB, Ellenbogen KA, Estes NA III, 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.
56. **Medical News Today.** PRADAX™ (dabigatran etexilate) gains approval in Canada for stroke prevention in atrial fibrillation. 2010. <http://www.medicalnewstoday.com/releases/205933.php> (January 2012, date last accessed).
57. **Boehringer Ingelheim.** Breakthrough therapy PRADAX™ (dabigatran etexilate) first drug in 50 years to gain approval for stroke prevention in atrial fibrillation in EU. 2011. [http://www.boehringer-ingelheim.com/news/news\\_releases/press\\_releases/2011/04\\_aug\\_2011\\_dabigatranetexilate.html](http://www.boehringer-ingelheim.com/news/news_releases/press_releases/2011/04_aug_2011_dabigatranetexilate.html) (January 2012, date last accessed).
58. **Diener HC, Connolly SJ, Ezekowitz MD, Wallentin L, Reilly PA, Yang S, et al.** Dabigatran compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous transient ischaemic attack or stroke: a subgroup analysis of the RE-LY trial. *Lancet Neurol* 2010; 9: 1157-63.
59. **Roskell NS, Lip GY, Noack H, Clemens A, Plumb JM.** Treatments for stroke prevention in atrial fibrillation: a network meta-analysis and indirect comparisons versus dabigatran etexilate. *Thromb Haemost* 2010; 104: 1106-15.
60. **Pradaxa™ (dabigatran etexilate) EU summary of product characteristics.** Last updated 23 August 2011. Marketing authorization holder: Boehringer Ingelheim International GmbH, D-55216 Ingelheim am Rhein, Germany. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000829/human\\_med\\_000981.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000829/human_med_000981.jsp&mid=WC0b01ac058001d124) (January 2012, date last accessed).
61. **Lip GY, Rasmussen LH, Olsson SB, Jensen EC, Persson AL, Eriksson U, et al.** Oral direct thrombin inhibitor AZD0837 for the prevention of stroke and systemic embolism in patients with non-valvular atrial fibrillation: a randomized dose-guiding, safety, and tolerability study of four doses of AZD0837 vs. vitamin K antagonists. *Eur Heart J* 2009; 30: 2897-907.
62. **Olsson SB, Rasmussen LH, Tveit A, Jensen E, Wessman P, Panfilov S, et al.** Safety and tolerability of an immediate-release formulation of the oral direct thrombin inhibitor AZD0837 in the prevention of stroke and systemic embolism in patients with atrial fibrillation. *Thromb Haemost* 2010; 103: 604-12.
63. **Kubitza D, Becka M, Voith B, Zuehlsdorf M, Wensing G.** Safety, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of single doses of BAY 59-7939, an oral, direct Factor Xa inhibitor. *Clin Pharmacol Ther* 2005; 78: 412-21.
64. **Kubitza D, Becka M, Wensing G, Voith B, Zuehlsdorf M.** Safety, pharmacodynamics, and

- pharmacokinetics of BAY 59-7939—an oral, direct Factor Xa inhibitor— after multiple dosing in healthy male subjects. *Eur J Clin Pharmacol* 2005; 61: 873-80.
65. **Kubitza D, Becka M, Roth A, Mueck W.** Dose-escalation study of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of rivaroxaban in healthy elderly subjects. *Curr Med Res Opin* 2008; 24: 2757-65.
66. **Weinz C, Schwarz T, Kubitza D, Mueck W, Lang D.** Metabolism and excretion of rivaroxaban, an oral, direct Factor Xa inhibitor, in rats, dogs and humans. *Drug Metab Dispos* 2009; 37: 1056-64.
67. **Perzborn E, Roehrig S, Straub A, Kubitza D, Misselwitz F.** The discovery and development of rivaroxaban, an oral, direct factor Xa inhibitor. *Nat Rev Drug Discov* 2011; 10: 61-75.
68. **Food and Drug Administration.** FDA approves Xarelto to prevent stroke in people with common type of abnormal heart rhythm. 2011. <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm278646.htm> (January 2012, date last accessed).
69. Reuters News. Bayer wins EU approval for stroke drug Xarelto. 2012. <http://www.reuters.com/article/2011/12/19/bayer-xarelto-idUSWEA613920111219> (January 2012, date last accessed).
70. **Hacke W, Hankey G, for the ROCKET-AF Executive and Writing Committee.** Rivaroxaban versus warfarin in patients with AF and prior cerebrovascular disease: results from the ROCKET-AF trial. *Cerebrovasc Dis* 2011; 31(Suppl.2): 17 [abstract].
71. Medscape. Rivaroxaban effective for secondary stroke prevention in AF. 2011. <http://www.medscape.com/viewarticle/743544> (January 2012, date last accessed).
72. **Fox KAA, 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.
73. Xarelto™ (rivaroxaban) EU summary of product characteristics. Last updated 20 January 2012. Marketing authorization holder: Bayer Pharma AG, 13342 Berlin, Germany [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000944/human\\_med\\_001155.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000944/human_med_001155.jsp&mid=WC0b01ac058001d124) (January 2012, date last accessed).
74. **Wong PC, Pinto DJ, Zhang D.** Preclinical discovery of apixaban, a direct and orally bioavailable factor Xa inhibitor. *J Thromb Thrombolysis* 2011; 31: 478-92.
75. **Carreiro J, Ansell J.** Apixaban, an oral direct Factor Xa inhibitor: awaiting the verdict. *Expert Opin Investig Drugs* 2008; 17: 1937-45.
76. **Astellas Pharma Inc.** Astellas Pharma Inc. discontinues development of Darexaban (YM150), an oral direct Factor Xa inhibitor. 2011. <http://www.astellas.com/en/corporate/news/detail/astellas-pharma-inc-discontinuu.html> (January 2012, date last accessed).
77. Heartwire press release. New factor Xa inhibitor betrixaban safe in phase 2 AF trial. 2010. <http://www.theheart.org/article/1057065.do> (January 2012, date last accessed).
78. **Turpie AGG, Lip GYH, Minematsu K, Goto S, Renfurm RW, Wong KSL.** Safety and tolerability of YM150 in subjects with non-valvular atrial fibrillation: a phase II study. (Abstract 1194). *Eur Heart J* 2010; 31(Abstr. Suppl.): 173.
79. **Lip GYH, Halperin JL, Petersen P, Rodgers GM, Renfurm RW.** Safety and tolerability of the oral Factor Xa inhibitor, YM150 versus warfarin in 1297 patients with non-valvular atrial fibrillation: a dose confirmation study (OPAL-2). (Abstract O-TH-083). *J Thromb Haemost* 2011; 9 Suppl 2: 748.
80. **Amadeus Investigators, Bousser MG, Bouthier J, Büller HR, Cohen AT, Crijns H, et al.** Comparison of idraparinux with vitamin K antagonists for prevention of thromboembolism in patients with atrial fibrillation: a randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet* 2008; 371: 315-21.
81. **Bloomberg News update.** Sanofi-aventis stops development of two medicines (update 2). 2009. <http://www.bloomberg.com/apps/news?pid=20601124&sid=aSQKk1p0REko> (January 2012, date last accessed).
82. **Mega JL.** A new era for anticoagulation in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 1052-4.