

## Newer Oral Anticoagulants Should Be Used as First-Line Agents to Prevent Thromboembolism in Patients With Atrial Fibrillation and Risk Factors for Stroke or Thromboembolism

Christopher B. Granger and Luciana V. Armaganijan

*Circulation*. 2012;125:159-164

doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.031146

*Circulation* is published by the American Heart Association, 7272 Greenville Avenue, Dallas, TX 75231

Copyright © 2012 American Heart Association, Inc. All rights reserved.

Print ISSN: 0009-7322. Online ISSN: 1524-4539

The online version of this article, along with updated information and services, is located on the World Wide Web at:

<http://circ.ahajournals.org/content/125/1/159>

Data Supplement (unedited) at:

<http://circ.ahajournals.org/content/suppl/2013/10/06/125.1.159.DC1.html>

**Permissions:** Requests for permissions to reproduce figures, tables, or portions of articles originally published in *Circulation* can be obtained via RightsLink, a service of the Copyright Clearance Center, not the Editorial Office. Once the online version of the published article for which permission is being requested is located, click Request Permissions in the middle column of the Web page under Services. Further information about this process is available in the [Permissions and Rights Question and Answer](#) document.

**Reprints:** Information about reprints can be found online at:  
<http://www.lww.com/reprints>

**Subscriptions:** Information about subscribing to *Circulation* is online at:  
<http://circ.ahajournals.org/subscriptions/>



# Should Newer Oral Anticoagulants Be Used as First-Line Agents to Prevent Thromboembolism in Patients With Atrial Fibrillation and Risk Factors for Stroke or Thromboembolism?

## *Newer Oral Anticoagulants Should Be Used as First-Line Agents to Prevent Thromboembolism in Patients With Atrial Fibrillation and Risk Factors for Stroke or Thromboembolism*

Christopher B. Granger, MD; Luciana V. Armaganijan, MD

The incidence of atrial fibrillation (AF) appears to be increasing, even after adjustment for aging of the population.<sup>1</sup> One in 4 people is projected to develop AF in his or her lifetime.<sup>2</sup> Patients with AF have a 5-fold increased risk of stroke, and it is estimated that 15% to 20% of all strokes are attributable to AF. Moreover, death and disability from stroke complicating AF are particularly high.<sup>3</sup> Thus, stroke related to AF is a substantial and growing public health burden.

### Response by Ansell on p 164

Warfarin results in a two-thirds reduction in stroke on the basis of a meta-analysis of the randomized controlled trials<sup>4</sup> (Figure). However, warfarin is grossly underused. In a relatively healthy insured population, ≈55% of eligible patients with AF received warfarin, and the rates dropped off substantially in the elderly, who have the greatest need.<sup>5</sup> This low proportion of use and even greater underuse in higher-risk patients have been consistent findings across a number of US and European registries.<sup>6–8</sup> In addition, not only is warfarin underused, but when it is used, it is used suboptimally.<sup>5</sup> An inception cohort of elderly patients started on warfarin found that 28% of patients had discontinued warfarin by 1 year.<sup>9</sup> Rates of major bleeding were very high, at >20% for patients

with CHADS<sub>2</sub> (an acronym for congestive heart failure, hypertension, age ≥75 years, diabetes mellitus, and prior stroke or transient ischemic attack) score ≥4, during the first year, illustrating the vulnerability of patients on warfarin during initiation. International normalized ratios (INRs) were in the target range of 2.0 to 3.0 only 58% of the time. Reasons for underuse of warfarin and inability to consistently achieve target INR, at least in part, relate to pharmacological properties of the drug, including unpredictable anticoagulant effects, genetic variability in metabolism, multiple drug and food interactions, a narrow therapeutic window, and the resulting need for inconvenient monitoring. A large body of evidence shows a strong relationship of time in therapeutic range and risk of stroke, with an overview of 37 studies showing a 1% absolute annual increased risk of stroke for every 10% decrease in time in therapeutic range.<sup>10</sup> Registries, often performed in settings with better than typical quality of warfarin use, have reported time in therapeutic range ≈50% of the time and worse results in elderly populations.<sup>11</sup> A recent large trial database with higher-quality average INR has shown the same relationship of worse INR control and higher rates of stroke.<sup>12</sup> Of interest, even with excellent INR

The opinions expressed in this article are not necessarily those of the editors or of the American Heart Association.

This article is part I of a 2-part article. Part II appears on p 165.

From the Duke Clinical Research Institute, Durham, NC (C.B.G.); and Dante Pazzanese Institute of Cardiology, São Paulo, Brazil (L.V.A.).

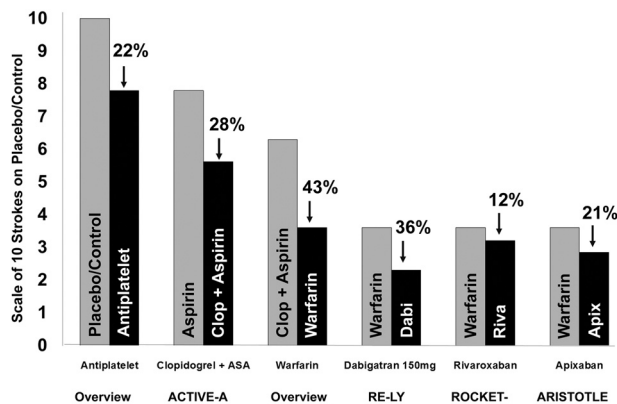
Correspondence to Christopher B. Granger, MD, Duke Clinical Research Institute, 2400 Pratt St, Room 0311, Terrace Level, Durham, NC 27705. E-mail grang001@mc.duke.edu

(*Circulation*. 2012;125:159-164.)

© 2012 American Heart Association, Inc.

*Circulation* is available at <http://circ.ahajournals.org>

DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.031146



**Figure.** Stroke risk reductions from randomized trials of antithrombotic agents in atrial fibrillation. Relative risk reduction on a scale with 10 strokes for no antithrombotic therapy (placebo) is shown. The 22% relative risk reduction of antiplatelet therapy vs placebo and the 64% relative risk reduction of warfarin vs placebo are from Hart et al (*Ann Intern Med.* 2007;146:857–867). The 28% relative risk reduction of clopidogrel vs aspirin is from Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial With Irbesartan for Prevention of Vascular Events (ACTIVE-A) (*N Engl J Med.* 2009;360:2066–2078), the 43% relative risk reduction of warfarin vs clopidogrel (Clop) plus aspirin is from the Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial With Irbesartan for Prevention of Vascular Events (ACTIVE-W) (*Lancet.* 2006;367:1903–1912), and the warfarin rate is reset to the 64% relative risk reduction compared with control from the overview (*Ann Intern Med.* 2007;146:857–867). The 36% relative risk reduction of dabigatran 150 mg (Dabi) vs warfarin is from Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulant Therapy (RE-LY) (*N Engl J Med.* 2009;361:1139–1151), the 12% relative risk reduction of rivaroxaban (Riva) vs warfarin is from the Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared With Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation (ROCKET-AF) (for stroke or systemic embolism) (*N Engl J Med.* 2011;365:883–891), and the 21% relative risk reduction of apixaban (Apix) vs warfarin is from Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation (ARISTOTLE) (*N Engl J Med.* 2011;365:981–992).

control, hemorrhagic stroke rates were high, showing that warfarin has a liability of hemorrhagic stroke that might not be overcome with excellent INR control.

Antiplatelet therapy provides an estimated 22% relative risk reduction in stroke compared with control,<sup>4</sup> and clopidogrel in addition to aspirin provides a 28% further relative risk reduction<sup>13</sup> (Figure) but at a cost of bleeding comparable to that of warfarin.<sup>14</sup>

In summary, in general practice, warfarin has 2 major limitations: it is underused, and even when it is used, its use is suboptimal. Although some of the gaps in warfarin prescribing might be overcome by better systems of care, it is naive to think that warfarin will ever be a drug that can fulfill the enormous unmet medical need that now exists. We will present the case that the new oral anticoagulants provide major advantages to warfarin that should make them first-line agents to prevent thromboembolism in patients with AF and risk factors for stroke.

### New Direct Oral Anticoagulants for AF

Several oral drugs directly inhibiting either coagulation factor II (thrombin) or factor Xa have been developed as alterna-

tives to warfarin for stroke prevention in AF. The oral direct thrombin inhibitor ximelagatran was the first new oral anticoagulant to be compared with warfarin for prevention of thromboembolism in AF.<sup>14,15</sup> Even though there was evidence of benefit, in at least in 1 of the trials, we will not discuss it further because it was abandoned as a result of liver toxicity. We will concentrate on agents that have reported results from large randomized clinical trials. Table 1 compares and contrasts characteristics of warfarin with the factor II inhibitor dabigatran and the factor Xa inhibitors rivaroxaban, apixaban, and edoxaban. The Figure shows the effect of various antithrombotic therapies on stroke, with the use of an arbitrary scale of 10 for no therapy. Table 2 shows the effect of the new agents versus warfarin on major clinical outcomes.

### Dabigatran Etxilate

Dabigatran etexilate is a small-molecule direct thrombin inhibitor that is now approved in North America, Europe, and elsewhere for prevention of stroke in AF. Dabigatran etexilate is hydrolyzed to the active moiety dabigatran, with maximum activity  $\approx$ 1 hour after administration. Its bioavailability is  $<10\%$ , it is 80% renally metabolized, and its half-life is in the range of 12 to 17 hours. It has been developed to be administered twice daily.<sup>16,17</sup>

The Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulant Therapy (RE-LY) trial, a noninferiority randomized trial with open-label warfarin that included 18 113 patients with AF and at least 1 risk factor for stroke, demonstrated that dabigatran is safe and effective compared with warfarin. Warfarin was used with an INR target of 2.0 to 3.0, which was achieved 64% of the time in the trial. Two doses of dabigatran (110 and 150 mg twice daily) were studied. Dabigatran 150 mg was superior to warfarin in reducing the incidence of stroke (including hemorrhagic) and systemic embolism by 34% ( $P<0.001$ ) with no significant difference in major bleeding. Dabigatran 110 mg was noninferior to warfarin in preventing stroke and systemic embolism and was associated with a 20% relative risk reduction in major bleeding compared with warfarin ( $P=0.003$ ). Gastrointestinal bleeding was more common with higher-dose dabigatran than warfarin, and dyspepsia was more common with dabigatran (11.8% of patients with 110 mg and 11.3% of patients with 150 mg compared with 5.8% with warfarin;  $P<0.001$  for both).<sup>18</sup>

### Rivaroxaban

Rivaroxaban is a small-molecule oral direct inhibitor of factor Xa with high bioavailability, approximately one third renal metabolism, a half-life of  $\approx$ 9 to 12 hours, and peak plasma concentration 2.5 to 4 hours after dosing.<sup>19</sup>

The Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared With Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation (ROCKET-AF) was a double-blind, randomized comparison of rivaroxaban 20 mg once daily (with dose adjustment for renal function) versus dose-adjusted warfarin (INR target between 2.0 and 3.0, which was achieved a median of 58% of the time). The trial targeted high-risk patients with a

**Table 1. Comparison of Pharmacological Characteristics of Warfarin and the New Oral Anticoagulants for Atrial Fibrillation**

	Warfarin	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
Administration	Once a day	Twice a day	Once a day	Twice a day	Once a day
Target	Vitamin K–dependent factors	Factor II	Factor Xa	Factor Xa	Factor Xa
Time to peak effect	3–5 d	1 h	2.5–4 h	3 h	1–2 h
Dose	Variable	150 mg twice a day and 110 mg twice a day	20 mg every day (15 mg every day for renal impairment)	5 mg twice a day (2.5 mg twice a day for high risk)	30 mg every day and 60 mg every day (with adjustment for high exposure)
Half-life	40 h	12–14 h	7–11 h	12 h	9–11 h
Interactions	Multiple	Inhibitors of P-glycoprotein transporter*	Inhibitors of CYP 3A4 and P-glycoprotein transporter†	Inhibitors of CYP 3A4 and P-glycoprotein transporter†	Inhibitors of CYP 3A4 and prostaglandin transporter†
Renal clearance, %	0	80	35	25	40
Anticoagulation monitoring	Required	Not required	Not required	Not required	Not required
Antidote	Vitamin K	None	None	None	None

\*Inhibitors of P-glycoprotein transporter include amiodarone (cautions with interaction) and verapamil.

†Inhibitors of CYP 3A4 and P-glycoprotein transporter include antifungals and protease inhibitors.

CHADS<sub>2</sub> score of  $\geq 2$ , and approximately half had history of prior stroke. There was a 12% relative risk reduction in the occurrence of stroke and systemic embolism in AF patients treated with rivaroxaban that did not reach statistical significance but was clearly noninferior to warfarin. Similar to dabigatran, there were significant reductions in intracranial hemorrhage, as well as in bleeding causing death.<sup>20</sup>

### Apixaban

Apixaban is an oral direct factor Xa inhibitor with a half-life of  $\approx 12$  hours and was developed for AF with twice-daily administration. Metabolism is 25% renal, and bioavailability is high. Similar to rivaroxaban, cytochrome P450 3A4 is involved with the metabolism so that strong inhibitors substantially increase drug levels.<sup>21</sup>

Two large randomized, double-blind trials have been conducted with apixaban for stroke prevention in AF: the Apixaban Versus Acetylsalicylic Acid to Prevent Strokes (AVERROES) and the Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation (ARISTOTLE) trials. AVERROES compared the efficacy of apixaban 5 mg twice daily with aspirin (81–325 mg once daily) for stroke and systemic embolism prevention in 5599 AF patients considered unsuitable for vitamin K antagonist treatment. The trial was stopped early on recommendation by the Data and Safety Monitoring Board because of clear benefits in regard to stroke reduction favoring apixaban (hazard ratio, 0.46; 95% confidence interval, 0.33–0.64;  $P < 0.001$ ). Strikingly, apixaban was associated with rates of major bleeding similar to those observed with aspirin.<sup>22</sup> Apixaban was better tolerated than aspirin, with significantly fewer study drug discontinuations. The ARISTOTLE trial compared apixaban with warfarin for the prevention of

stroke and systemic embolism in patients with AF and at least 1 additional risk factor for stroke.<sup>23</sup> Compared with warfarin, apixaban reduced stroke and systemic embolism by 21% ( $P = 0.01$ ), resulted in 31% less bleeding ( $P < 0.001$ ), and resulted in 11% lower mortality ( $P = 0.047$ ). Apixaban was better tolerated than warfarin, with fewer drug discontinuations.

### Edoxaban

Edoxaban is an oral, small-molecule direct inhibitor of factor Xa that reaches maximum plasma concentration 1 to 2 hours after administration and has a half-life of 8 to 10 hours. Approximately 40% of elimination is renal.<sup>24</sup> The Effective Anticoagulation With Factor Xa Next Generation in Atrial Fibrillation (ENGAGE AF-TIMI 48) trial has randomized  $> 20\,000$  patients who have AF and a CHADS<sub>2</sub> score of  $\geq 2$ . Patients were randomized in a double-blind fashion to warfarin (target INR, 2.0–3.0) or 1 of 2 doses of edoxaban given once daily,<sup>25</sup> with dose adjustments both at baseline and subsequently for factors associated with higher drug exposure, including renal insufficiency. Results are expected in 2012.

### What Would It Take for New Direct Agents To Be First Choice?

Any drug has a combination of good and bad effects, and oral anticoagulants are no exception. The limitations of warfarin are well established. However, warfarin is highly effective when used optimally, is well established and accepted, and is inexpensive (although the monitoring and adverse reactions are an enormous burden to the healthcare system and to many patients). To take over as first choice for most patients, new anticoagulants must not only be more convenient (a key advantage that may also increase adherence and persistence) but also need to result

**Table 2. Results of Large Randomized Clinical Trials of New Anticoagulants vs Warfarin**

	Novel Drug and Dose	Clinical Events		Hazard Ratio (95% CI)	P (Superiority)
		Novel Agent	Warfarin		
		Stroke or Systemic Embolism, %/y			
RE-LY	Dabigatran 110 mg twice a day	1.53	1.69	0.91 (0.74–1.11)	0.34
	Dabigatran 150 mg twice a day	1.11	1.69	0.66 (0.53–0.82)	<0.001
ROCKET-AF	Rivaroxaban 20 mg every day	2.12	2.42	0.88 (0.75–1.03)	0.12
ARISTOTLE	Apixaban 5 mg twice a day	1.27	1.60	0.79 (0.66–0.95)	0.01
		Hemorrhagic Stroke, %/y			
RE-LY	Dabigatran 110 mg twice a day	0.12	0.38	0.31 (0.17–0.56)	<0.001
	Dabigatran 150 mg twice a day	0.10	0.38	0.26 (0.14–0.49)	<0.001
ROCKET-AF*	Rivaroxaban 20 mg every day	0.26	0.44	0.59 (0.37–0.93)	0.02
ARISTOTLE	Apixaban 5 mg twice a day	0.24	0.47	0.51 (0.35–0.75)	<0.001
		Ischemic or Uncertain Stroke, %/y			
RE-LY	Dabigatran 110 mg twice a day	1.34	1.20	1.11 (0.89–1.40)	0.35
	Dabigatran 150 mg twice a day	0.92	1.20	0.76 (0.60–0.98)	0.03
ROCKET-AF*	Rivaroxaban 20 mg every day	1.34	1.42	0.94 (0.75, 1.17)	0.58
ARISTOTLE	Apixaban 105 mg twice a day	0.97	1.05	0.92 (0.74–1.13)	0.42
		Major Bleeding, %/y			
RE-LY	Dabigatran 110 mg twice a day	2.71	3.36	0.80 (0.69–0.93)	0.003
	Dabigatran 150 mg twice a day	3.11	3.36	0.93 (0.81–1.07)	0.31
ROCKET-AF*	Rivaroxaban 20 mg every day	3.60	3.45	1.04 (0.90–1.20)	0.58
ARISTOTLE*	Apixaban 5 mg twice a day	2.13	3.09	0.69 (0.60–0.80)	<0.001
		Death, %/y			
RE-LY	Dabigatran 110 mg twice a day	3.75	4.13	0.91 (0.80–1.03)	0.13
	Dabigatran 150 mg twice a day	3.64	4.13	0.88 (0.77–1.00)	0.051
ROCKET-AF	Rivaroxaban 20 mg every day	4.5	4.9	0.92 (0.82–1.03)	0.15
ARISTOTLE	Apixaban 5 mg twice a day	3.52	3.94	0.89 (0.80–0.998)	0.047

RE-LY indicates Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulant 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; and ARISTOTLE, Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation.

\*On-treatment population.

in better clinical outcomes, at an acceptable cost, with consistency in all major subgroups of patients. Do the new oral anticoagulants rise to this high standard?

### Convenience

The new oral anticoagulants are far more convenient than warfarin because they have predictable pharmacodynamic effects and, at doses tested in the large trials, have good efficacy and safety profiles without anticoagulation monitoring. They avoid the need for frequent dose adjustment that may contribute to dosing errors. Dabigatran and apixaban are administered twice a day. Rivaroxaban and edoxaban are given once a day. All of the new agents have the advantage of rapid onset of action and relatively short half-life periods, making their use around the time of procedures more convenient than warfarin, without the need for bridging.

### Efficacy Outcomes

The Figure shows that all 3 new anticoagulants are at least as good as warfarin at preventing stroke, and because warfarin itself is very effective, the benefit compared with no therapy is a major one. Table 2 shows that 2 agents (dabigatran 150 mg twice daily and apixaban 5 mg twice daily) are more effective than warfarin in terms of preventing stroke. All 3 result in an  $\approx 10\%$  reduction in mortality, although this reached statistical significance only for apixaban.

### Safety Outcomes

Even more remarkable than the superior efficacy, the rate of hemorrhagic stroke was reduced by 40% to 70% and that of intracranial hemorrhage by  $\approx 50\%$  with all 3 of the agents, suggesting a liability to warfarin in regard to intracranial hemorrhage. Both lower-dose dabigatran and apixaban re-

sulted in important reductions in major bleeding. These important benefits in clinical outcomes provide the most compelling rationale for their use as first-line agents.

### Patients Already on Warfarin and With Good INR Control

Some have suggested that although the new agents provide important benefits for patients not previously on warfarin, there is little advantage to switching if patients are tolerating warfarin with good INR control. Although on the surface this conclusion seems rational, it is not supported by the data. The benefits of the new anticoagulants were similar regardless of prior use of warfarin.<sup>18,20,23,26</sup> With dabigatran, there was no statistically significant evidence of less benefit of stroke prevention in centers with better INR control.<sup>12</sup> Importantly, the benefit of dabigatran over warfarin in reducing intracranial hemorrhage appeared to be nearly identical across INR control ranges.<sup>12</sup> The pattern of a consistent benefit regardless of INR control appears to be the case for rivaroxaban and apixaban as well.

### Effect on Mortality

As shown in Table 2, all 3 new anticoagulants result in an  $\approx 10\%$  reduction in mortality, although this reached statistical significance only for apixaban. This is not surprising given the striking reduction in hemorrhagic stroke and underscores the important advantages of all 3 new anticoagulants. Although the new agents have some limitations, such as no reversal agent in the event of bleeding, the fact that mortality tends to be lower suggests that, overall, the clinical benefits clearly outweigh the risks.

### Lack of Specific Antidotes

The safety of the new drugs has been challenged because there is no reversal agent. Although this is true, surprisingly little is known about the effectiveness and time course of reversal of warfarin with vitamin K. The new agents have an important feature that leads to reversibility, that of a relatively short half-life. Despite the lack of a specific antidote, bleeding was both less common and less severe, at least with lower-dose dabigatran and apixaban. All 3 agents substantially reduce the most serious type of bleeding, intracranial hemorrhage, and its consequences.

### Is the Cost Acceptable?

Expense of the new agents will be a limiting factor for many patients, in both the United States, where much of the burden will be on the individual patient, and in other countries that may have more constraints on healthcare spending. However, at least the first agent to be approved, dabigatran, appears to be cost-effective in the US healthcare system.<sup>27</sup> Cost-effectiveness calculations depend on whether one believes that the dabigatran effect is modified by the quality of warfarin treatment on the basis of time in therapeutic INR range,<sup>28</sup> for which there is no statistically significant evi-

dence.<sup>12</sup> Information on cost-effectiveness of the other agents awaits their arrival on the market and detailed analyses.

### Conclusion

Although warfarin has been a highly effective treatment to reduce stroke in AF, its limitations are well known by physicians and patients. New oral anticoagulants have been shown to be convenient and to have important advantages in improving clinical outcomes, including fewer strokes, less intracranial hemorrhage, and lower mortality. These benefits are consistent whether or not patients have been on warfarin previously. Moreover, the cost appears to be acceptable, particularly in light of the major advantage with regard to convenience. Thus, the newer agents should generally be used as first-line treatment for stroke prevention in AF.

### Disclosures

Dr Granger reports the following: research grants from Bristol-Myers Squibb and Pfizer ( $\geq \$10\,000$ ) and Boehringer Ingelheim ( $\approx \$10\,000$ ); honoraria from Bristol-Myers Squibb and Pfizer ( $< \$10\,000$ ); and consultant/advisory board for Bristol-Myers Squibb and Pfizer ( $\geq \$10\,000$ ), Boehringer Ingelheim ( $< \$10\,000$ ), and Sanofi-aventis ( $< \$10\,000$ ). Dr Armaganijan reports no disclosures.

### References

- Miyasaka Y, Barnes ME, Gersh BJ, Cha SS, Bailey KR, Abhayaratna WP, Seward JB, Tsang TS. Secular trends in incidence of atrial fibrillation in Olmsted County, Minnesota, 1980 to 2000, and implications for the projections for future prevalence. *Circulation*. 2006;114:119–125.
- Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, Adams RJ, Berry JD, Brown TM, Carnethon MR, Dai S, de Simone G, Ford ES, Fox CS, Fullerton HJ, Gillespie C, Greenlund KJ, Hailpern SM, Heit JA, Ho PM, Howard VJ, Kissela BM, Kittner SJ, Lackland DT, Lichtman JH, Lisabeth LD, Makuc DM, Marcus GM, Marelli A, Matchar DB, McDermott MM, Meigs JB, Moy CS, Mozaffarian D, Mussolino ME, Nichol G, Paynter NP, Rosamond WD, Sorlie PD, Stafford RS, Turan TN, Turner MB, Wong ND, Wylie-Rosett J. Heart disease and stroke statistics—2011 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2011;123:e18–e209.
- Lin HJ, Wolf PA, Kelly-Hayes M, Beiser AS, Kase CS, Benjamin EJ, D'Agostino RB. Stroke severity in atrial fibrillation: the Framingham Study. *Stroke*. 1996;27:1760–1764.
- Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med*. 2007;146:857–867.
- Go AS, Hylek EM, Borowsky LH, Phillips KA, Selby JV, Singer DE. Warfarin use among ambulatory patients with nonvalvular atrial fibrillation: the Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) study. *Ann Intern Med*. 1999;131:927–934.
- Nieuwlaat R, Capucci A, Lip GY, Olsson SB, Prins MH, Nieman FH, Lopez-Sendon J, Vardas PE, Aliot E, Santini M, Crijs HJ. Antithrombotic treatment in real-life atrial fibrillation patients: a report from the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Eur Heart J*. 2006;27:3018–3026.
- Waldo AL, Becker RC, Tapson VF, Colgan KJ. Hospitalized patients with atrial fibrillation and a high risk of stroke are not being provided with adequate anticoagulation. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:1729–1736.
- Ogilvie IM, Newton N, Welner SA, Cowell W, Lip GY. Underuse of oral anticoagulants in atrial fibrillation: a systematic review. *Am J Med*. 2010;123:638–645.e4.
- 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;115:2689–2696.
- Wan Y, Heneghan C, Perera R, Roberts N, Hollowell J, Glasziou P, Bankhead C, Xu Y. Anticoagulation control and prediction of adverse

- events in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2008;1:84–91.
11. Garcia D, Regan S, Crowther M, Hughes RA, Hylek EM. Warfarin maintenance dosing patterns in clinical practice: implications for safer anticoagulation in the elderly population. *Chest*. 2005;127:2049–2056.
  12. Wallentin L, Yusuf S, Ezekowitz MD, Alings M, Flather M, Franzosi MG, Pais P, Dans A, Eikelboom J, Oldgren J, Pogue J, Reilly PA, Yang S, Connolly SJ. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin at different levels of international normalised ratio control for stroke prevention in atrial fibrillation: an analysis of the RE-LY trial. *Lancet*. 2010;376:975–983.
  13. Connolly SJ, Pogue J, Hart RG, Hohnloser SH, Pfeffer M, Chrolavicius S, Yusuf S. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;360:2066–2078.
  14. Connolly S, Pogue J, Hart R, Pfeffer M, Hohnloser S, Chrolavicius S, Yusuf S. 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;367:1903–1912.
  15. 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;362:1691–1698.
  16. Albers GW, Diener HC, Frison L, Grind M, Nevinson M, Partridge S, Halperin JL, Horrow J, Olsson SB, Petersen P, Vahanian A. Ximelagatran vs warfarin for stroke prevention in patients with nonvalvular atrial fibrillation: a randomized trial. *JAMA*. 2005;293:690–698.
  17. Eriksson BI, Quinlan DJ, Weitz JI. Comparative pharmacodynamics and pharmacokinetics of oral direct thrombin and factor Xa inhibitors in development. *Clin Pharmacokinet*. 2009;48:1–22.
  18. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, Pogue J, Reilly PA, Themeles E, Varrone J, Wang S, Alings M, Xavier D, Zhu J, Diaz R, Lewis BS, Darius H, Diener HC, Joyner CD, Wallentin L. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361:1139–1151.
  19. Abrams PJ, Emerson CR. Rivaroxaban: a novel, oral, direct factor Xa inhibitor. *Pharmacotherapy*. 2009;29:167–181.
  20. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, Breithardt G, Halperin JL, Hankey GJ, Piccini JP, Becker RC, Nessel CC, Paolini JF, Berkowitz SD, Fox KA, Califf RM; ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:883–891.
  21. Eikelboom JW, Weitz JI. New anticoagulants. *Circulation*. 2010;121:1523–1532.
  22. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, Diener HC, Hart R, Golitsyn S, Flaker G, Avezum A, Hohnloser SH, Diaz R, Talajic M, Zhu J, Pais P, Budaj A, Parkhomenko A, Jansky P, Commerford P, Tan RS, Sim KH, Lewis BS, Van Mieghem W, Lip GY, Kim JH, Lanan-Zanetti F, Gonzalez-Hermosillo A, Dans AL, Munawar M, O'Donnell M, Lawrence J, Lewis G, Afzal R, Yusuf S. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;364:806–817.
  23. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, Al-Khalidi HR, Ansell J, Atar D, Avezum A, Bahit MC, Diaz R, Easton JD, Ezekowitz JA, Flaker G, Garcia D, Geraldes M, Gersh BJ, Golitsyn S, Goto S, Hermosillo AG, Hohnloser SH, Horowitz J, Mohan P, Jansky P, Lewis BS, Lopez-Sendon JL, Pais P, Parkhomenko A, Verheugt FW, Zhu J, Wallentin L; ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:981–992.
  24. Ruff CT, Giugliano RP, Antman EM, Crugnale SE, Bocanegra T, Mercuri M, Hanyok J, Patel I, Shi M, Salazar D, McCabe CH, Braunwald E. Evaluation of the novel factor Xa inhibitor edoxaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation: design and rationale for the Effective Anticoagulation With Factor Xa Next Generation in Atrial Fibrillation-Thrombolysis in Myocardial Infarction Study 48 (ENGAGE AF-TIMI 48). *Am Heart J*. 2010;160:635–641.
  25. Ogata K, Mendell-Harary J, Tachibana M, Masumoto H, Oguma T, Kojima M, Kunitada S. Clinical safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of the novel factor Xa inhibitor edoxaban in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol*. 2010;50:743–753.
  26. Ezekowitz MD, Wallentin L, Connolly SJ, Parekh A, Chernick MR, Pogue J, Aikens TH, Yang S, Reilly PA, Lip GY, Yusuf S. Dabigatran and warfarin in vitamin K antagonist-naïve and -experienced cohorts with atrial fibrillation. *Circulation*. 2010;122:2246–2253.
  27. Freeman JV, Zhu RP, Owens DK, Garber AM, Hutton DW, Go AS, Wang PJ, Turakhia MP. Cost-effectiveness of dabigatran compared with warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation. *Ann Intern Med*. 2011;154:1–11.
  28. Shah SV, Gage BF. Cost-effectiveness of dabigatran for stroke prophylaxis in atrial fibrillation. *Circulation*. 2011;123:2562–2570.

## Response to Granger and Armaganijan

Jack Ansell, MD

Granger and Armaganijan recite the findings from the large atrial fibrillation trials showing varying degrees of efficacy and safety of new agents compared with warfarin, and state, “The limitations of warfarin are well established.” That is precisely the point of this debate: The limitations of warfarin are well established, but the limitations of new agents are not.

As an example, investigators assumed that they knew the limitations of ximelagatran, an earlier direct thrombin inhibitor. Liver toxicity occurred in 6% to 10% of patients with long-term, not short-term, therapy, but real-world experience in Europe showed that even short-term therapy was not without its risks of important liver toxicity. The drug has since been shelved.

In the last 4 months, 3 countries (Japan, Australia, and New Zealand) have expressed concern or issued warnings to physicians about an inordinate number of major bleeding episodes occurring in patients with atrial fibrillation treated with a new direct thrombin inhibitor, and the manufacturer has just recently agreed to recommend monitoring of kidney function to patients taking the drug in Europe. It is unknown whether these anecdotal reports represent a rate higher than that seen in the clinical trials, and it will require phase 4 postmarketing studies or registries to help to clarify the situation. Whether or not the consequences of poor drug adherence will result in a higher rate of ischemic stroke remains to be seen, but this is also a concern.

The problems of warfarin therapy leading to suboptimal treatment or underuse are well known, but greater focus on improving warfarin management by more widespread anticoagulation management services and much greater use of patient home monitoring, the latter of which has shown results as good as if not better than the best care provided by an anticoagulation service, are needed.



## ¿Deben usarse los nuevos anticoagulantes orales como medicación de primera línea para prevenir el tromboembolismo en pacientes con fibrilación auricular y factores de riesgo para ictus o tromboembolismo?

*Los nuevos anticoagulantes orales deben usarse como medicación de primera línea para prevenir el tromboembolismo en pacientes con fibrilación auricular y factores de riesgo para ictus o tromboembolismo*

Christopher B. Granger, MD; Luciana V. Armaganijan, MD



La incidencia de la fibrilación auricular (FA) parece estar aumentando, incluso después de introducir un ajuste por el aumento de edad de la población<sup>1</sup>. Se prevé que una de cada 4 personas desarrolle una FA a lo largo de su vida<sup>2</sup>. Los pacientes con FA presentan un aumento de 5 veces el riesgo de ictus, y se estima que un 15% al 20% del total de ictus son atribuibles a la FA. Además, la muerte y la discapacidad causadas por los ictus aparecidos como complicación de la FA son especialmente elevadas<sup>3</sup>. Así pues, los ictus relacionados con la FA comportan una carga sustancial y creciente para la sanidad pública.

### Respuesta de Ansell en la página 68

El tratamiento con warfarina produce una reducción de dos terceras partes en el total de ictus según indica un meta-análisis de ensayos controlados y aleatorizados<sup>4</sup> (Figura). Sin embargo, la warfarina está siendo notablemente infrautilizada. En una población con seguro de enfermedad y relativamente sana, ~ 55% de los pacientes con FA elegibles recibía tratamiento con warfarina, y los porcentajes se reducían sustancialmente en los individuos ancianos que son los que más

necesitan esta medicación<sup>5</sup>. Este bajo porcentaje de uso y la infrautilización aún mayor en los pacientes de más riesgo se han observado de manera uniforme en diversos registros de EEUU y de Europa<sup>6-8</sup>. Además, warfarina no solo está infrautilizada, sino que cuando se usa se emplea de una forma subóptima<sup>5</sup>. En una cohorte de inicio formada por pacientes ancianos en los que se instauró un tratamiento con warfarina se observó que el 28% de los pacientes habían suspendido el tratamiento de warfarina al llegar a 1 año<sup>9</sup>. Las tasas de hemorragias mayores fueron muy altas, de > 20% en los pacientes con una puntuación CHADS<sub>2</sub> (acrónimo en inglés correspondiente a insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión, edad ≥ 75 años, diabetes mellitus e ictus o ataque isquémico transitorio previo) ≥ 4, durante el primer año, lo cual pone de relieve la vulnerabilidad de los pacientes cuando se inicia la administración de warfarina. Los valores de la ratio normalizada internacional (INR) estuvieron dentro del rango establecido como objetivo de 2,0 a 3,0 tan solo durante el 58% del tiempo. Las razones de la infrautilización de warfarina y de la incapacidad de alcanzar de una manera uniforme los objetivos de INR están relacionadas, al menos en parte, con las propiedades farmacológicas de este fármaco,

Las opiniones expresadas en este artículo no son necesariamente las de los editores o las de la *American Heart Association*.

Este artículo es la Parte I de un artículo con 2 partes. La Parte II se publica en la página 165.

Duke Clinical Research Institute, Durham, NC (C.B.G.); y Dante Pazzanese Institute of Cardiology, Sao Paulo, Brasil (L.V.A.).

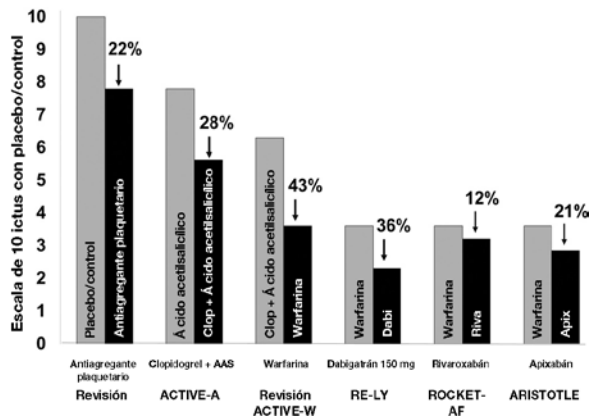
Remitir la correspondencia a Christopher B. Granger, MD, Duke Clinical Research Institute, 2400 Pratt St, Room 0311, Terrace Level, Durham, NC 27705.

Correo electrónico [grang001@mc.duke.edu](mailto:grang001@mc.duke.edu)

(Traducido del inglés: *Should Newer Oral Anticoagulants Be Used as First-Line Agents to Prevent Thromboembolism in Patients With Atrial Fibrillation and Risk Factors for Stroke or Thromboembolism?* *Circulation*. 2012;125:159-164.)

© 2012 American Heart Association, Inc.





**Figura.** Reducciones del riesgo de ictus en los ensayos aleatorizados de fármacos antitrombóticos en la fibrilación auricular. Se presenta la reducción del riesgo relativo en una escala de 10 ictus sin ningún tratamiento antitrombótico (placebo). La reducción del 22% del riesgo relativo con el tratamiento antiagregante plaquetario frente a placebo y la reducción del 64% del riesgo relativo con warfarina frente a placebo proceden de Hart y cols. (*Ann Intern Med.* 2007; 146:857–867). La reducción del 28% del riesgo relativo con clopidogrel frente a ácido acetilsalicílico procede del *Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial With Irbesartan for Prevention of Vascular Events (ACTIVE-A)* (*N Engl J Med.* 2009; 360:2066–2078), la reducción del 43% del riesgo relativo con warfarina frente a clopidogrel (Clop) más ácido acetilsalicílico procede del *Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial With Irbesartan for Prevention of Vascular Events (ACTIVE-W)* (*Lancet.* 2006; 367:1903–1912), y la tasa correspondiente a warfarina se ha resituado en una reducción del 64% del riesgo relativo en comparación con el control a partir de la revisión (*Ann Intern Med.* 2007; 146: 857–867). La reducción del 36% del riesgo relativo con dabigatrán 150 mg (Dabi) frente a warfarina procede de *Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulant Therapy (RE-LY)* (*N Engl J Med.* 2009; 361:1139–1151), la reducción del 12% del riesgo relativo con rivaroxabán (Riva) frente a warfarina procede del *Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared With Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation (ROCKET-AF)* (para ictus o embolia sistémica) (*N Engl J Med.* 2011;365: 883–891), y la reducción del 21% del riesgo relativo con apixabán (Apix) frente a warfarina procede del *Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation (ARISTOTLE)* (*N Engl J Med.* 2011; 365:981–992).

como sus efectos anticoagulantes impredecibles, la variabilidad genética de su metabolismo, las múltiples interacciones con otros fármacos y con alimentos, una ventana terapéutica estrecha y la consiguiente necesidad de una monitorización que resulta incómoda. Existen abundantes evidencias que indican una intensa relación entre el tiempo de permanencia en el rango terapéutico y el riesgo de ictus, de tal manera que una revisión de 37 estudios puso de manifiesto un aumento anual absoluto del 1% en el riesgo de ictus por cada 10% de reducción del tiempo de permanencia en el rango terapéutico<sup>10</sup>. Los registros, que a menudo se realizan en contextos de una calidad mejor que la habitual en el uso de warfarina, han descrito una permanencia en el rango terapéutico de ~ 50% del tiempo y un peor resultado en las poblaciones de edad

avanzada<sup>11</sup>. En una presentación reciente de una base de datos de un ensayo grande con un INR medio de mayor calidad, se ha descrito la misma relación entre el peor control de INR y las tasas más elevadas de ictus<sup>12</sup>. Tiene interés señalar que, incluso con un control excelente de INR, las tasas de ictus hemorrágicos fueron altas, lo cual pone de relieve que el uso de warfarina comporta una tendencia al ictus hemorrágico que podría no ser vencida con un control excelente de INR.

El tratamiento antiagregante plaquetario produce una reducción estimada del 22% en el riesgo relativo de ictus en comparación con el grupo control<sup>4</sup>, y clopidogrel añadido a ácido acetilsalicílico aporta una reducción adicional del 28% en el riesgo relativo<sup>13</sup> (Figura) pero a costa de unas hemorragias comparables a las asociadas a warfarina<sup>14</sup>.

En resumen, en la práctica clínica general, el uso de warfarina tiene 2 limitaciones importantes: es infrautilizada, y aun cuando se utilice, su empleo es subóptimo. Aunque parte de las deficiencias en la prescripción de warfarina podrían superarse con mejores sistemas de cuidados médicos, es ingenuo pensar que warfarina podrá llegar a ser un fármaco que permita satisfacer la enorme necesidad médica insatisfecha actualmente existente. Presentaremos a continuación los argumentos que respaldan la afirmación de que los nuevos anticoagulantes orales proporcionan importantes ventajas respecto a warfarina, lo que debe hacer de ellos, la medicación de primera línea para la prevención del tromboembolismo en pacientes con FA y factores de riesgo para el ictus.

### Nuevos anticoagulantes orales directos en la FA

Se han desarrollado varios fármacos orales que inhiben directamente el factor II (trombina) o el factor Xa de la coagulación, como alternativas a warfarina para la prevención del ictus en la FA. El inhibidor oral directo de trombina ximelagatrán fue el primer nuevo anticoagulante oral que se comparó con warfarina en la prevención del tromboembolismo en la FA<sup>14,15</sup>. A pesar de que se obtuvo evidencia indicando un efecto beneficioso en al menos 1 de los ensayos, no lo comentaremos con mayor detalle ya que el fármaco fue abandonado a causa de la toxicidad hepática. Nos centraremos en los fármacos para los que se han presentado resultados obtenidos en ensayos clínicos aleatorizados grandes. En la Tabla 1 se comparan y contrastan las características de warfarina con las del inhibidor del factor II dabigatrán y los inhibidores del factor Xa, rivaroxabán, apixabán y edoxabán. En la Figura se muestra el efecto de diversos tratamientos antitrombóticos sobre el ictus, utilizando para ello una escala arbitraria de 10 para la ausencia de tratamiento. En la Tabla 2 se presenta el efecto de los nuevos fármacos en comparación con warfarina en cuanto a los principales resultados clínicos.

#### Etexilato de Dabigatrán

Etexilato de dabigatrán es un inhibidor directo de trombina, de molécula pequeña, que ha sido autorizado en Norteaméri-

**Tabla 1. Comparación de las características farmacológicas de warfarina y los nuevos anticoagulantes orales en la fibrilación auricular**

	Warfarina	Dabigatrán	Rivaroxabán	Apixabán	Edoxabán
Administración	Una vez al día	Dos veces al día	Una vez al día	Dos veces al día	Una vez al día
Diana	Factores dependientes de la vitamina K	Factor II	Factor Xa	Factor Xa	Factor Xa
Tiempo hasta el efecto máximo	3–5 d	1 h	2,5–4 h	3 h	1–2 h
Dosis	Variable	150 mg dos veces al día y 110 mg dos veces al día	20 mg cada día (15 mg cada día en caso de deterioro de la función renal)	5 mg dos veces al día (2,5 mg dos veces al día en caso de riesgo alto)	30 mg cada día y 60 mg cada día (con ajuste para la exposición elevada)
Semivida	40 h	12–14 h	7–11 h	12 h	9–11 h
Interacciones	Múltiples	Inhibidores del transportador de glucoproteína P*	Inhibidores de CYP 3A4 y del transportador de glucoproteína P†	Inhibidores de CYP 3A4 y del transportador de glucoproteína P†	Inhibidores de CYP 3A4 y del transportador de prostaglandina†
Aclaramiento renal, %	0	80	35	25	40
Monitorización de la anticoagulación	Necesaria	No es necesaria	No es necesaria	No es necesaria	No es necesaria
Antídoto	Vitamina K	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno

\*Los inhibidores del transportador de glucoproteína P incluyen amiodarona (precaución con la interacción) y verapamilo.

†Los inhibidores de CYP 3A4 y del transportador de glucoproteína P incluyen antifúngicos e inhibidores de proteasa.

ca, Europa y otros países para la prevención del ictus en la FA. El fármaco es hidrolizado para dar lugar a la porción activa, dabigatrán, cuya actividad máxima se produce ~ 1 hora después de la administración. Su biodisponibilidad es < 10%, se metaboliza en un 80% por vía renal y tiene una semivida del orden de 12 a 17 horas. Se ha desarrollado para poder administrarlo dos veces al día<sup>16,17</sup>.

En el estudio *Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulant Therapy* (RE-LY), un ensayo aleatorizado de no inferioridad, con el empleo abierto de warfarina, y en el que participaron 18.113 pacientes con FA y al menos 1 factor de riesgo para el ictus, se puso de manifiesto que dabigatrán es seguro y eficaz en comparación con warfarina. El empleo de warfarina se realizó con un objetivo de INR de 2,0 a 3,0, que se alcanzó durante el 64% del tiempo a lo largo del ensayo. Se estudiaron dos dosis de dabigatrán (110 y 150 mg dos veces al día). Dabigatrán 150 mg fue superior a warfarina para reducir la incidencia de ictus (incluido el hemorrágico) y de embolia sistémica en un 34% ( $p < 0,001$ ), sin que hubiera diferencias significativas en las hemorragias mayores. Dabigatrán 110 mg fue no inferior a warfarina en la prevención del ictus y la embolia sistémica y se asoció a una reducción del 20% en el riesgo relativo de hemorragia mayor en comparación con warfarina ( $p = 0,003$ ). Las hemorragias digestivas fueron más frecuentes con dabigatrán en dosis altas que con warfarina, y la dispepsia fue más frecuente con dabigatrán (11,8% de los pacientes tratados con 110 mg y 11,3% de los pacientes tratados con 150 mg en comparación con 5,8% con warfarina;  $p < 0,001$  en ambos casos)<sup>18</sup>.

### Rivaroxabán

Rivaroxabán es un inhibidor oral directo del factor Xa, de molécula pequeña, con una alta biodisponibilidad, aproximadamente una tercera parte de eliminación por vía renal, una semivida de ~ 9 a 12 horas, y una concentración plasmática máxima 2,5 a 4 horas tras la administración<sup>19</sup>.

El estudio *Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared With Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation* (ROCKET-AF) fue un ensayo aleatorizado y doble ciego de comparación de rivaroxabán 20 mg una vez al día (con un ajuste de dosis según la función renal) frente a warfarina en dosis ajustadas (objetivo de INR de entre 2,0 y 3,0, que se alcanzó durante una mediana del 58% del tiempo). El ensayo se centró en pacientes de alto riesgo con una puntuación CHADS<sub>2</sub> ≥ 2, y aproximadamente la mitad de los pacientes tenían antecedentes de un ictus previo. Se produjo una reducción del 12% en el riesgo relativo de aparición de ictus y embolia sistémica en los pacientes con FA tratados con rivaroxabán, que no alcanzó significación estadística pero fue claramente no inferior a lo observado con warfarina. De manera similar a lo observado con dabigatrán, se produjeron reducciones significativas de las hemorragias intracraneales, así como de las hemorragias con consecuencias mortales<sup>20</sup>.

### Apixabán

Apixabán es un inhibidor directo del factor Xa, de administración oral, con una semivida de ~ 12 horas, que se desarrolló para su utilización en la FA con administración dos veces al día. Su metabolismo es renal en un 25%, y tiene una biodis-

Tabla 2. Resultados de los grandes ensayos clínicos aleatorizados de los nuevos anticoagulantes frente a warfarina

	Nuevo fármaco y dosis	Eventos clínicos		Razón de riesgos (IC del 95%)	p (Superioridad)
		Nuevo fármaco	Warfarina		
Ictus o embolia sistémica, %/año					
RE-LY	Dabigatrán 110 mg dos veces al día	1,53	1,69	0,91 (0,74–1,11)	0,34
	Dabigatrán 150 mg dos veces al día	1,11	1,69	0,66 (0,53–0,82)	< 0,001
ROCKET-AF	Rivaroxabán 20 mg cada día	2,12	2,42	0,88 (0,75–1,03)	0,12
ARISTOTLE	Apixabán 5 mg dos veces al día	1,27	1,60	0,79 (0,66–0,95)	0,01
Ictus hemorrágico, %/año					
RE-LY	Dabigatrán 110 mg dos veces al día	0,12	0,38	0,31 (0,17–0,56)	< 0,001
	Dabigatrán 150 mg dos veces al día	0,10	0,38	0,26 (0,14–0,49)	< 0,001
ROCKET-AF*	Rivaroxabán 20 mg cada día	0,26	0,44	0,59 (0,37–0,93)	0,02
ARISTOTLE	Apixabán 5 mg dos veces al día	0,24	0,47	0,51 (0,35–0,75)	< 0,001
Ictus isquémico o incierto, %/año					
RE-LY	Dabigatrán 110 mg dos veces al día	1,34	1,20	1,11 (0,89–1,40)	0,35
	Dabigatrán 150 mg dos veces al día	0,92	1,20	0,76 (0,60–0,98)	0,03
ROCKET-AF*	Rivaroxabán 20 mg cada día	1,34	1,42	0,94 (0,75–1,17)	0,58
ARISTOTLE	Apixabán 105 mg dos veces al día	0,97	1,05	0,92 (0,74–1,13)	0,42
Hemorragia mayor, %/año					
RE-LY	Dabigatrán 110 mg dos veces al día	2,71	3,36	0,80 (0,69–0,93)	0,003
	Dabigatrán 150 mg dos veces al día	3,11	3,36	0,93 (0,81–1,07)	0,31
ROCKET-AF*	Rivaroxabán 20 mg cada día	3,60	3,45	1,04 (0,90–1,20)	0,58
ARISTOTLE*	Apixabán 5 mg dos veces al día	2,13	3,09	0,69 (0,60–0,80)	< 0,001
Muerte, %/año					
RE-LY	Dabigatrán 110 mg dos veces al día	3,75	4,13	0,91 (0,80–1,03)	0,13
	Dabigatrán 150 mg dos veces al día	3,64	4,13	0,88 (0,77–1,00)	0,051
ROCKET-AF	Rivaroxabán 20 mg cada día	4,5	4,9	0,92 (0,82–1,03)	0,15
ARISTOTLE	Apixabán 5 mg dos veces al día	3,52	3,94	0,89 (0,80–0,998)	0,047

RE-LY indica *Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulant 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*; y ARISTOTLE, *Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation*.

\*Población en tratamiento.

ponibilidad elevada. De manera similar a lo observado con rivaroxabán, en su metabolismo interviene el citocromo P450 3A4, por lo que los inhibidores potentes aumentan sustancialmente los niveles del fármaco<sup>21</sup>.

Se han realizado dos grandes ensayos aleatorizados y doble ciego con apixabán en la prevención del ictus en la FA: el ensayo *Apixaban Versus Acetylsalicylic Acid to Prevent Strokes* (AVERROES) y el *Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation* (ARISTOTLE). En el AVERROES se comparó la eficacia de apixabán 5 mg dos veces al día con la de ácido acetilsalicílico (81–325 mg una vez al día) para la prevención del ictus y la embolia sistémica en 5.599 pacientes con FA en los que se consideraba inadecuado el uso de un tratamiento con antagonistas de la vitamina K. El ensayo fue interrumpido prematu-

ramente por recomendación del Consejo de Vigilancia de Datos y Seguridad, debido al claro efecto beneficioso observado en cuanto a la reducción del ictus, favorable a apixabán (razón de riesgos, 0,46; intervalo de confianza del 95%, 0,33–0,64;  $p < 0,001$ ). Sorprendentemente, apixabán se asoció a unas tasas de hemorragia mayor similares a las observadas con ácido acetilsalicílico<sup>22</sup>. Apixabán fue mejor tolerado que ácido acetilsalicílico, con una tasa de abandonos del fármaco en estudio significativamente inferior. El ensayo ARISTOTLE comparó apixabán con warfarina en la prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con FA y al menos 1 factor de riesgo adicional para el ictus<sup>23</sup>. En comparación con warfarina, apixabán redujo los ictus y embolias sistémicas en un 21% ( $p = 0,01$ ), produjo un 31% menos de hemorragias ( $p < 0,001$ ), y causó una mortalidad un 11% inferior ( $p = 0,047$ ). Apixabán



fue mejor tolerado que warfarina, con una tasa de abandonos del fármaco en estudio significativamente inferior.

### Edoxabán

Edoxabán es un inhibidor directo del factor Xa de administración oral y de molécula pequeña, que alcanza una concentración plasmática máxima 1 a 2 horas después de la administración y que tiene una semivida de 8 a 10 horas. Aproximadamente el 40% de la eliminación se produce por vía renal<sup>24</sup>. El ensayo *Effective Anticoagulation With Factor Xa Next Generation in Atrial Fibrillation* (ENGAGE AF-TIMI 48) ha incluido en la asignación aleatoria a > 20.000 pacientes con FA y una puntuación CHADS<sub>2</sub> ≥ 2. Los pacientes fueron asignados, utilizando un diseño doble ciego a warfarina (objetivo de INR, 2,0–3,0) o a una de dos dosis posibles de edoxabán administrado una vez al día<sup>25</sup>, y se utilizaron ajustes de dosis tanto en la situación basal como posteriormente, en función de la presencia de factores asociados a una exposición elevada a la medicación, como la insuficiencia renal. Se espera la presentación de los resultados en 2012.

### ¿Cuánto tardarán los nuevos anticoagulantes directos en ser de primera elección?

Cualquier fármaco combina efectos buenos y malos, y los anticoagulantes orales no son una excepción. Las limitaciones de la warfarina están bien establecidas. Sin embargo, warfarina es muy eficaz cuando se utiliza de forma óptima, es un tratamiento bien establecido y aceptado, y es barato (aunque la monitorización y las reacciones adversas constituyen una carga enorme para el sistema de asistencia sanitaria y para muchos pacientes). Para asumir el papel de primera opción en la mayoría de los pacientes, los nuevos anticoagulantes no sólo deberán resultar más cómodos de utilizar (una ventaja clave que puede incrementar también la adherencia y la persistencia en el tratamiento) sino que también deberán producir mejores resultados clínicos, a un coste aceptable y con un efecto uniforme en todos los subgrupos principales de pacientes. ¿Necesitamos que los nuevos anticoagulantes orales alcancen estos altos estándares?

### Comodidad de uso

Los nuevos anticoagulantes orales resultan mucho más cómodos de utilizar que warfarina ya que tienen unos efectos farmacodinámicos predecibles y, a las dosis estudiadas en los ensayos clínicos amplios, muestran un buen perfil de eficacia y de seguridad sin que sea necesaria una monitorización de la anticoagulación. Estos fármacos evitan la necesidad de ajustes frecuentes de dosis, que pueden contribuir a producir errores en la administración. Dabigatrán y apixabán se administran dos veces al día. Rivaroxabán y edoxabán se administran una vez al día. Todos estos nuevos fármacos tienen la ventaja de un inicio de acción rápido y una semivida relativamente corta, lo cual hace que su empleo periintervención sea más cómodo que el de warfarina, para la que es necesario un tratamiento puente.

### Resultados de eficacia

En la Figura se muestra que los 3 nuevos anticoagulantes son como mínimo igual de eficaces que warfarina en la prevención del ictus, y puesto que la propia warfarina es muy eficaz, el beneficio en comparación con la ausencia de tratamiento es importante. En la Tabla 2 se muestra que 2 de los fármacos (dabigatrán 150 mg dos veces al día y apixabán 5 mg dos veces al día) son más eficaces que warfarina por lo que respecta a la prevención del ictus. Los 3 aportan una reducción de ~ 10% en la mortalidad, aunque esto solamente alcanzó significación estadística en el caso de apixabán.

### Resultados de seguridad

Aún más notable que la eficacia superior, es el hecho de que la tasa de ictus hemorrágicos se redujera de un 40% a un 70% y que la de hemorragias intracraneales disminuyera en ~ 50% con los 3 fármacos, lo cual sugiere una responsabilidad de la warfarina por lo que respecta al sangrado intracraneal. Tanto dabigatrán a la dosis baja como apixabán produjeron reducciones importantes de las hemorragias mayores. Estos importantes beneficios en los resultados clínicos aportan el fundamento más concluyente respecto a su uso como medicación de primera línea.

### Pacientes que están en tratamiento con warfarina y presentan un buen control de INR

Algunos autores han sugerido que, aunque los nuevos fármacos aportan beneficios importantes en los pacientes no tratados anteriormente con warfarina, tiene pocas ventajas cambiar el tratamiento de los pacientes que toleran bien el uso de warfarina y tienen un buen control de INR. Aunque a primera vista esta conclusión parece razonable, no está respaldada por los datos. Los efectos beneficiosos de los nuevos anticoagulantes fueron similares con independencia del uso previo de warfarina<sup>18,20,23,26</sup>. Con dabigatrán, no hubo ninguna evidencia estadísticamente significativa de un menor beneficio de prevención del ictus en los centros en los que el control de INR era mejor<sup>12</sup>. Es importante señalar que el beneficio aportado por dabigatrán respecto a warfarina en la reducción de la hemorragia intracraneal pareció ser casi idéntico en todo el rango de control de INR<sup>12</sup>. El patrón de un efecto beneficioso uniforme con independencia del control de INR parece producirse también con rivaroxabán y apixabán.

### Efecto sobre la mortalidad

Tal como se indica en la Tabla 2, los 3 nuevos anticoagulantes produjeron una reducción de ~ 10% en la mortalidad, aunque esto alcanzó significación estadística tan solo en el caso de apixabán. Esta observación no resulta extraña, dada la notable reducción del ictus hemorrágico, y subraya las importantes ventajas que tienen los 3 nuevos anticoagulantes. Aunque los nuevos fármacos tienen algunas limitaciones, como la inexistencia de un producto para revertir sus efectos en caso de hemorragia, el hecho de que la mortalidad tienda a ser inferior sugiere que, globalmente, los beneficios clínicos superan claramente a los riesgos.

### Falta de antidotos específicos

La seguridad de los nuevos fármacos ha sido puesta en duda por la ausencia de un producto para revertir sus efectos. Aunque esto es cierto, es sorprendentemente poco lo que se sabe de la efectividad y la evolución temporal de la reversión del efecto de warfarina con vitamina K. Los nuevos fármacos tienen una característica importante que lleva a su reversibilidad, la de su semivida relativamente corta. A pesar de la falta de un antidoto específico, la hemorragia fue menos frecuente y menos grave, al menos con el empleo de la dosis baja de dabigatrán y con apixabán. Los 3 fármacos reducen sustancialmente el tipo más grave de hemorragia, la hemorragia intracraneal, y sus consecuencias.

### ¿Es el coste aceptable?

Los costes que suponen los nuevos fármacos serán un factor limitante para muchos pacientes, tanto en EEUU en donde gran parte de la carga recaerá en el paciente individual, como en otros países que pueden tener más restricciones en el gasto de asistencia sanitaria. Sin embargo, al menos el primer fármaco en ser autorizado, dabigatrán, parece tener una relación coste-efectividad favorable en el sistema de asistencia sanitaria de EEUU<sup>27</sup>. Los cálculos de coste-efectividad dependen de si se considera que el efecto de dabigatrán es modificado por la calidad del tratamiento con warfarina en función del tiempo de permanencia del INR en el rango terapéutico<sup>28</sup>, para lo cual no hay una evidencia estadísticamente significativa<sup>12</sup>. La información sobre coste-efectividad de los demás fármacos está a la espera de su introducción en el mercado y un análisis detallado.

### Conclusión


Aunque warfarina ha sido un tratamiento muy eficaz para reducir los ictus en la FA, sus limitaciones son bien conocidas por los médicos y los pacientes. Se ha demostrado que los nuevos anticoagulantes orales son de un uso cómodo y tienen importantes ventajas en la mejora de los resultados clínicos, incluido un menor número de ictus, menos hemorragias intracraneales y una mortalidad inferior. Estos efectos beneficiosos se observan de manera uniforme, tanto si los pacientes han recibido anteriormente warfarina como si no. Además, el coste parece aceptable, sobre todo si se tiene en cuenta la importante ventaja de comodidad de uso. Así pues, los nuevos fármacos deberían utilizarse de manera general como tratamiento de primera línea en la prevención del ictus en la FA.

### Declaraciones

El Dr. Granger declara lo siguiente: subvenciones de investigación de Bristol-Myers Squibb y Pfizer ( $\geq$  \$10.000) y de Boehringer Ingelheim ( $<$  \$10.000); honorarios de Bristol-Myers Squibb y Pfizer ( $<$  \$10.000); y consultoría/consejo asesor de Bristol-Myers Squibb y Pfizer ( $\geq$  \$10.000), Boehringer Ingelheim ( $<$  \$10.000) y Sanofi-Aventis ( $<$  \$10.000). El Dr. Armaganijan no declara nada.

### Bibliografía

- Miyasaka Y, Barnes ME, Gersh BJ, Cha SS, Bailey KR, Abhayaratna WP, Seward JB, Tsang TS. Secular trends in incidence of atrial fibrillation in Olmsted County, Minnesota, 1980 to 2000, and implications on the projections for future prevalence. *Circulation*. 2006;114:119–125.
- Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, Adams RJ, Berry JD, Brown TM, Carnethon MR, Dai S, de Simone G, Ford ES, Fox CS, Fullerton HJ, Gillespie C, Greenlund KJ, Hailpern SM, Heit JA, Ho PM, Howard VJ, Kissela BM, Kittner SJ, Lackland DT, Lichtman JH, Lisabeth LD, Makuc DM, Marcus GM, Marelli A, Matchar DB, McDermott MM, Meigs JB, Moy CS, Mozaffarian D, Mussolino ME, Nichol G, Paynter NP, Rosamond WD, Sorlie PD, Stafford RS, Turan TN, Turner MB, Wong ND, Wylie-Rosett J. Heart disease and stroke statistics—2011 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2011;123:e18–e209.
- Lin HJ, Wolf PA, Kelly-Hayes M, Beiser AS, Kase CS, Benjamin EJ, D'Agostino RB. Stroke severity in atrial fibrillation: the Framingham Study. *Stroke*. 1996;27:1760–1764.
- Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med*. 2007;146:857–867.
- Go AS, Hylek EM, Borowsky LH, Phillips KA, Selby JV, Singer DE. Warfarin use among ambulatory patients with nonvalvular atrial fibrillation: the Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) study. *Ann Intern Med*. 1999;131:927–934.
- Nieuwlaet R, Capucci A, Lip GY, Olsson SB, Prins MH, Nieman FH, Lopez-Sendon J, Vardas PE, Aliot E, Santini M, Crijns HJ. Antithrombotic treatment in real-life atrial fibrillation patients: a report from the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Eur Heart J*. 2006;27:3018–3026.
- Waldo AL, Becker RC, Tapson VF, Colgan KJ. Hospitalized patients with atrial fibrillation and a high risk of stroke are not being provided with adequate anticoagulation. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:1729–1736.
- Ogilvie IM, Newton N, Welner SA, Cowell W, Lip GY. Underuse of oral anticoagulants in atrial fibrillation: a systematic review. *Am J Med*. 2010;123:638–645.e4.
- 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;115:2689–2696.
- Wan Y, Heneghan C, Perera R, Roberts N, Hollowell J, Glasziou P, Bankhead C, Xu Y. Anticoagulation control and prediction of adverse events in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2008;1:84–91.
- Garcia D, Regan S, Crowther M, Hughes RA, Hylek EM. Warfarin maintenance dosing patterns in clinical practice: implications for safer anticoagulation in the elderly population. *Chest*. 2005;127:2049–2056.
- Wallentin L, Yusuf S, Ezekowitz MD, Alings M, Flather M, Franzosi MG, Pais P, Dans A, Eikelboom J, Oldgren J, Pogue J, Reilly PA, Yang S, Connolly SJ. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin at different levels of international normalized ratio control for stroke prevention in atrial fibrillation: an analysis of the RE-LY trial. *Lancet*. 2010;376:975–983.
- Connolly SJ, Pogue J, Hart RG, Hohnloser SH, Pfeffer M, Chrolavicius S, Yusuf S. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;360:2066–2078.
- Connolly S, Pogue J, Hart R, Pfeffer M, Hohnloser S, Chrolavicius S, Yusuf S. 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;367:1903–1912.
- 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;362:1691–1698.
- Albers GW, Diener HC, Frison L, Grind M, Nevinson M, Partridge S, Halperin JL, Horrow J, Olsson SB, Petersen P, Vahanian A. Ximelagatran vs warfarin for stroke prevention in patients with nonvalvular atrial fibrillation: a randomized trial. *JAMA*. 2005;293:690–698.

- 
17. Eriksson BI, Quinlan DJ, Weitz JI. Comparative pharmacodynamics and pharmacokinetics of oral direct thrombin and factor Xa inhibitors in development. *Clin Pharmacokinet*. 2009;48:1–22.
  18. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, Pogue J, Reilly PA, Themeles E, Varrone J, Wang S, Alings M, Xavier D, Zhu J, Diaz R, Lewis BS, Darius H, Diener HC, Joyner CD, Wallentin L. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361:1139–1151.
  19. Abrams PJ, Emerson CR. Rivaroxaban: a novel, oral, direct factor Xa inhibitor. *Pharmacotherapy*. 2009;29:167–181.
  20. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, Breithardt G, Halperin JL, Hankey GJ, Piccini JP, Becker RC, Nessel CC, Paolini JF, Berkowitz SD, Fox KA, Califf RM; ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:883–891.
  21. Eikelboom JW, Weitz JI. New anticoagulants. *Circulation*. 2010;121:1523–1532.
  22. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, Diener HC, Hart R, Golitsyn S, Flaker G, Avezum A, Hohnloser SH, Diaz R, Talajic M, Zhu J, Pais P, Budaj A, Parkhomenko A, Jansky P, Commerford P, Tan RS, Sim KH, Lewis BS, Van Mieghem W, Lip GY, Kim JH, Lanas-Zanetti F, Gonzalez-Hermosillo A, Dans AL, Munawar M, O'Donnell M, Lawrence J, Lewis G, Afzal R, Yusuf S. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;364:806–817.
  23. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, Al-Khalidi HR, Ansell J, Atar D, Avezum A, Bahit MC, Diaz R, Easton JD, Ezekowitz JA, Flaker G, Garcia D, Ghalibaf M, Gersh BJ, Golitsyn S, Goto S, Hermosillo AG, Hohnloser SH, Horowitz J, Mohan P, Jansky P, Lewis BS, Lopez-Sendon JL, Pais P, Parkhomenko A, Verheugt FW, Zhu J, Wallentin L; ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:981–992.
  24. Ruff CT, Giugliano RP, Antman EM, Crugnale SE, Bocanegra T, Mercuri M, Hanyok J, Patel I, Shi M, Salazar D, McCabe CH, Braunwald E. Evaluation of the novel factor Xa inhibitor edoxaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation: design and rationale for the Effective Anticoagulation With Factor Xa Next Generation in Atrial Fibrillation-Thrombolysis in Myocardial Infarction Study 48 (ENGAGE AF-TIMI 48). *Am Heart J*. 2010;160:635–641.
  25. Ogata K, Mendell-Harary J, Tachibana M, Masumoto H, Oguma T, Kojima M, Kunitada S. Clinical safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of the novel factor Xa inhibitor edoxaban in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol*. 2010;50:743–753.
  26. Ezekowitz MD, Wallentin L, Connolly SJ, Parekh A, Cherkov MR, Pogue J, Aikens TH, Yang S, Reilly PA, Lip GY, Yusuf S. Dabigatran and warfarin in vitamin K antagonist-naïve and -experienced cohorts with atrial fibrillation. *Circulation*. 2010;122:2246–2253.
  27. Freeman JV, Zhu RP, Owens DK, Garber AM, Hutton DW, Go AS, Wang PJ, Turakhia MP. Cost-effectiveness of dabigatran compared with warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation. *Ann Intern Med*. 2011;154:1–11.
  28. Shah SV, Gage BF. Cost-effectiveness of dabigatran for stroke prophylaxis in atrial fibrillation. *Circulation*. 2011;123:2562–2570.

## Respuesta a Granger y Armaganijan

Jack Ansell, MD

Granger y Armaganijan enumeran los resultados de los ensayos amplios realizados en la fibrilación auricular que muestran diversos grados de eficacia y seguridad de los nuevos fármacos en comparación con warfarina, y afirman que “las limitaciones de la warfarina están bien establecidas”. Esta es precisamente la cuestión central de este debate: las limitaciones de la warfarina están bien establecidas, pero las limitaciones de los nuevos fármacos no lo están.

A título de ejemplo, los investigadores supusieron que conocían las limitaciones de ximelagatran, un inhibidor directo de trombina previo. Se produjo una toxicidad hepática en un 6% al 10% de los pacientes con el tratamiento a largo plazo, no con el uso a corto plazo, pero la experiencia en la práctica clínica real en Europa puso de manifiesto que ni siquiera el tratamiento a corto plazo estaba exento de riesgos de producir una toxicidad hepática importante. Luego, el fármaco ha sido retirado.

En los últimos 4 meses, 3 países (Japón, Australia y Nueva Zelanda) han expresado su preocupación o han planteado alarmas dirigidas a los médicos acerca del número desproporcionado de eventos hemorrágicos mayores observados en pacientes con fibrilación auricular tratados con un nuevo inhibidor directo de trombina, y el fabricante ha aceptado recientemente recomendar una monitorización de la función renal en los pacientes que toman el fármaco en Europa. No se sabe si estas comunicaciones testimoniales corresponden a una tasa superior a la observada en los ensayos clínicos, y serán necesarios registros o estudios fase 4 post-comercialización para ayudar a esclarecer la situación. Está por determinar si las consecuencias de una mala adherencia a la medicación comportarán o no una tasa más elevada de ictus isquémicos, pero esto es también motivo de preocupación.

Los problemas del tratamiento con warfarina que conducen a un tratamiento subóptimo o una infrutilización son bien conocidos, pero es necesario prestar más atención a la mejora del manejo de la warfarina mediante una mayor extensión de servicios de control de la anticoagulación y un uso mucho mayor de la monitorización domiciliaria, con la que se han demostrado unos resultados igual de buenos, si no mejores, que los de la mejor asistencia prestada por un servicio de anticoagulación.