

Revisión

Una enfermedad prevenible: el accidente cerebrovascular en la fibrilación auricular no valvular

¿Qué lugar ocupan los nuevos anticoagulantes orales?

A preventable disease: stroke in non-valvular atrial fibrillation. What is the role of the new oral anticoagulants?

Dr. Juan Alonso

Profesor Director de Clínica Médica "C". Hospital de Clínicas. Facultad de Medicina. UdelaR. Montevideo

RESUMEN: Arch Med Interna 2014 - 36(1):07-16

La fibrilación auricular no valvular (FANV) es la arritmia cardíaca sostenida más frecuente. El accidente cerebrovascular (ACV) asociado a la (FANV), es una complicación devastadora, prevenible, con secuelas neurológicas, recurrencias, mortalidad precoz y al año mayor que el (ACV) no asociado a la (FANV). La warfarina demostró en prevención primaria una reducción del riesgo de 64%. El presente trabajo aborda nuevos scores de riesgo de embolia en la (FANV), riesgo de sangrado, y los resultados de 3 trabajos multicéntricos que comparan dabigatran, rivaroxaban y apixaban vs. warfarina en prevención del (ACV) asociado a (FANV). Intenta, de acuerdo a lo anterior, un posicionamiento de los nuevos anticoagulantes orales (NAO) como opción frente a la warfarina. Realiza consideraciones prácticas generales y en situaciones puntuales para el uso de los (NAO).

Palabras clave: Drogas antitrombóticas, Warfarina, Nuevas drogas anticoagulantes. ACV, Fibrilación auricular no valvular.

ABSTRACT: Arch Med Interna 2014 - 36(1):07-16

Non valvular atrial fibrillation (NVAF) is the most common sustained arrhythmia. NVAF-associated stroke is a devastating, preventable condition with neurological sequelae, recurrences, early mortality and greater than NVAF-independent stroke annually. Warfarin showed a 64% risk reduction in primary prevention. The paper herein approaches new risk scores for embolism in NVAF, risk for bleeding, and the results of 3 multicentric studies comparing dabigatran, rivaroxaban and apixaban vs. Warfarin in the prevention of NVAF-associated stroke. Based on the above, it is intended to position the new oral anticoagulants (NOA) as a potential option vis à vis warfarin. The authors reach practical considerations, both general and in specific situations for the use of NOAs.

Keywords: antithrombotic drugs, warfarin, new anticoagulant drugs - stroke non valvular atrial fibrillation.

OBJETIVOS EN EL TRATAMIENTO DE LA FIBRILACIÓN AURICULAR (FA)

Los 2 objetivos en el tratamiento de la FA es preservar la función ventricular y prevenir el ACV. Se realiza en éste capítulo una puesta al día sobre el último punto.

MAGNITUD DEL PROBLEMA

Prevalencia de la FA en la población general

Esta arritmia, la FA, descrita en sus inicios como delirium

cordis así como pulsus irregularis continuos, tiene una prevalencia según datos del I estudio ATRIA de 0,1% antes de los 55 años y de 9% después de los 85 años⁽¹⁾.

Para el estudio Rotterdam la prevalencia de la FA es de 0,7% en el grupo de 55-59 años y de 17,8% después de los 85 años. En ambos estudios la prevalencia fue mayor en mujeres⁽²⁾.

Se trata de la arritmia sostenida más frecuente y 1 de cada 4 pacientes por encima de los 40 años desarrollará FA a lo largo de su vida⁽³⁾.

Riesgo de ACV y FANV

Con respecto a este punto es posible realizar algunas afirmaciones:

- La complicación más grave de la FANV es el **ACV**.
- El riesgo de **ACV** en la FANV es de 5% por año lo que significa que uno de cada 20 pacientes en FANV tendrá un **ACV** en el plazo de un año^(4,5).
- Cuando se ajusta a otros factores el riesgo, se duplica⁽⁶⁾.
- Si se toman en cuenta la isquemia cerebral silente y el accidente isquémico transitorio (AIT) el riesgo es de 7% por año.
- Representa el 15% de todas las causas de **ACV**, y es la causa más frecuente de cardioembolia⁽⁷⁾.
- El riesgo persiste en la FA asintomática e intermitente⁽⁸⁻⁹⁾.

Características del ACV asociado a la (FA)

El infarto cerebral asociado a la FA es más grave cuando se lo compara con el infarto cerebral no asociado a ésta arritmia.

Los índices de gravedad inicial, discapacidad inicial, duración de estadía hospitalaria, evolución inicial, mortalidad hospitalaria (25%), mortalidad al año (50%) y derivación a una residencia son peores en pacientes con ACV y FA⁽¹⁰⁻¹¹⁾.

La recurrencia del (ACV) también es más frecuente⁽¹¹⁾.

SCORE DE RIESGO DE STROKE EN LA FANV

Múltiples esquemas para predecir el riesgo de **ACV** en la FANV han sido publicados.

El score de CHADS2 es un score de riesgo simple y está basado en la asignación de puntos de acuerdo a la presencia de variables clínicas asociadas a la FANV⁽¹²⁾.

Las variables que toma en cuenta y que están señaladas por el acrónimo que surge de la lengua inglesa son: Insuficiencia cardíaca congestiva, Hipertensión, edad mayor de 75 años, diabetes y **ACV** previo. A las primeras 4 variables se les asigna 1 punto y, a la última, 2.

El score de CHADS2 se correlaciona con la tasa de ACV por 100 pacientes por año. (Tabla I). Con el Score de CHADS2 cerca de un tercio de los pacientes están en el grupo intermedio (CHADS2 = 1) y un 20% están en categoría de bajo riesgo (CHADS2 = 0).

Las recomendaciones para éstos 2 grupos de riesgo hasta hace poco tiempo daban opciones amplias.

La siguiente es la recomendación de la Sociedad Europea de Cardiología 2010⁽¹³⁾. Esta recomienda el uso de drogas anti-trombóticas en la prevención del ACV de acuerdo al score de CHADS2.

- Score de CHADS2. de 2 o más: anticoagulación oral.
- Score CHADS2 de 1: anticoagulación oral o AAS (75 a 325 mg) preferiblemente anticoagulación más que AAS.
- Score CHADS2 de 0: no usar drogas anti-trombóticas o AAS (75 a 325 mg), preferiblemente no usar drogas anti-trombóticas.

Esta aproximación tiene algunos inconvenientes. En estudios de cohorte la aplicación del score CHADS2 determina que la mayoría de los pacientes (60%) en FANV se encuentren en riesgo intermedio justamente donde las recomendaciones son menos precisas –warfarina o AAS generando de esta forma incertidumbre en el manejo clínico⁽¹⁴⁾–.

Por otra parte, el grupo de bajo riesgo es heterogéneo en cuanto al riesgo de embolia, con valores que van de 1,2 a 3%.

El CHA2DS2-VASC se propone como nuevo riesgo de embolia en la FANV⁽¹⁴⁾.

Surge al incorporar al CHADS2 variables clínicamente

Tabla I. Score de CHADS2.

CHADS2	RIESGO DE STROKE %
0	1,9 (1.2-3.0)
1	2,8 (2.0-3.8)
2	4,0 (3.1-5.1)
3	5,9 (4.6-7.3)
4	8,5 (6.3-11.1)
5	12,5 (8.2-17.5)
6	18,2 (10.5-27.4)

Tabla II. Score de CHA2DS2-VASC

Score de CHA2DS2-VASC	Riesgo de (ACV) % por año
0	0
1	1,3
2	2,2
3	3,2
4	4,0
5	6,7
6	9,8
7	9,6
8	6,7
9	15,2

relevante no mayores para las cuales hay evidencia de mayor riesgo embólico⁽¹⁵⁻²⁰⁾. Estas variables son: - sexo femenino, - enfermedad vascular, - edad entre 65 y 74 años, a los que se les otorga 1 punto y la duplicación de los puntos para la edad igual o mayor de 75 años (2 puntos).

Los puntajes para CHA2DS2-VASC son: insuficiencia cardíaca congestiva, un punto; hipertensión, un punto; edad entre 65 y 74 años, un punto; edad igual o mayor de 75 años, dos puntos; diabetes, un punto; stroke previo, dos puntos, IAM previo, enfermedad vascular periférica o placa aórtica compleja, un punto.

El score de CHA2DS2-VASC se correlaciona con el riesgo de ACV (Tabla II).

Cuando el score es igual a 0 define un grupo con una tasa de embolia de 0%.

Por otra parte, cuando se aplica a estudios de población un porcentaje mayor de pacientes se encuentran en la categoría de alto riesgo. Así en el estudio Euro Heart Survey sobre FA el grupo de alto riesgo con el CHADS2 es de 44,7% pasando a 75% cuando se aplica el CHA2DS2-VASC⁽¹⁴⁾.

Sin embargo, no todas las recomendaciones por consenso a partir de 2010 han incorporado este último score de riesgo para embolia sistémica en la FA no valvular

SCORE DE SANGRADO

A los efectos de poder definir el beneficio clínico neto es necesario conocer el riesgo de sangrado en los pacientes candidatos para recibir tratamiento anti-trombótico, y particularmente el sangrado intracraneano.

Sobre una cohorte europea de 3.978 pacientes con FA del estudio Euro Heart Survey se propone un nuevo y simple score de riesgo hemorrágico⁽²¹⁾.

El score de sangrado conocido por el acrónimo HAS-BLED, del idioma inglés, toma las siguientes variables, asignándole 1 punto a cada una de ellas:

1. Hipertensión arterial
2. Función renal anormal (anormal renal function)
3. Función hepática anormal (anormal liver function)
4. ACV previo (Stroke)
5. Sangrado (Bleeding)
6. INR lábil (labile INR)
7. Edad mayor de 65 años (Age)
8. Ingesta de drogas (Drug)
9. Ingesta de alcohol (Drug)

Las variables quedan así definidas: la hipertensión arterial queda definida como una PAS mayor de 160 mmHg. Función renal anormal incluye, hemodiálisis, trasplante renal, o creatinemia mayor de 200 micromol/L. Función hepática anormal incluye, cirrosis, duplicación de los niveles normales de bilirrubinas totales, triplicación de los niveles de transaminasas.

INR lábil implica inestablemente alto o menos de 60% en rango terapéutico. Drogas incluyen drogas antiplaquetarias y AINE.

Un score igual o mayor de 3 coloca al paciente en alto riesgo de sangrado

Es de hacer notar que hasta el momento no hay ninguna recomendación que, frente a un score de riesgo de sangrado de 3 o más, contraindique el uso de drogas antitrombóticas, pero es una situación que requiere de la participación del paciente en la toma de decisiones, así como un control clínico más estricto.

¿QUÉ DROGAS ANTITROMBÓTICAS?

Múltiples trabajos y estudios multicéntricos se han realizado sobre el uso de drogas en la prevención del ACV en la FANV.

En un metaanálisis que incluyó 29 estudios, 28.044 pacientes con edad media de 71 años y un seguimiento promedio de más de 1,5 años sobre tratamiento antitrombótico en la FANV mostró los siguientes resultados⁽²²⁾:

- La warfarina vs. placebo (6 estudios con 2.900 pacientes) demostró una reducción del riesgo relativo (RRR) de 64% en la prevalencia de ACV (49 a 74%).
- La aspirina vs. placebo (8 estudios con 4.876 pacientes) demostró una RRR de 22% (6 a 35%).
- La warfarina vs aspirina (12 estudios con 12.963 pacientes) demostró una RRR de 39% (22 a 52%).
- La warfarina a dosis bajas (NR de 1,2-1,5), más aspirina, demostró ser inferior a warfarina a dosis ajustadas INR 2-3⁽²³⁾.
- La warfarina vs. aspirina, más clopidogrel, demostró una RRR de 40% en el estudio ACTIVE W⁽²⁴⁾.
- La asociación aspirina/clopidogrel vs. aspirina demostró una RRR de 28% pero con tasas de sangrado similares a la warfarina⁽²⁵⁾.
- Ximelagatran demostró no ser inferior a la warfarina en la prevención del ACV en la FANV, pero se discontinuó debido al desarrollo de hepatotoxicidad⁽²⁶⁾.

En este tiempo hubo un esfuerzo de disponer de una droga mejor que la warfarina por los inconvenientes propios de esta droga.

Estas son⁽²⁷⁻²⁹⁾:

- Respuesta imprevisible.
- Lento comienzo y desaparición del efecto terapéutico.
- Estrecho margen terapéutico.
- Necesidad de controles periódicos del INR.
- Necesidad de ajustes periódicos.

- Múltiples interacciones farmacológicas.
- Interacciones con los alimentos.
- Resistencia a la warfarina.

Las limitaciones anteriores explican que, en el mundo real de los que reciben warfarina, el 45% está en rango subterapéutico, 19% en rango supratrapéutico y 36% en rango terapéutico, mientras que el tiempo en rango terapéutico fue menos de la mitad -44%⁽³⁰⁻³²⁾.

FARMACOLOGÍA DE LOS NAO

Se detallan los aspectos farmacológicos relevantes de las tres drogas cuyos trabajos se han completado y publicado en la prevención del stroke en pacientes con fibrilación auricular no valvular^(27,28).

Dabigatran Etxilato es una prodroga que se transforma rápidamente en el suero por acción de una esterasa a dabigatran, que actúa inhibiendo la trombina en forma directa, reversible y competitiva.

Tiene una vida media de 12 a 17 horas, una biodisponibilidad absoluta de 6,5%, siendo el 80% excretado por el riñón y el 20% por la bilis

Rivaroxaban: es un anticoagulante oral, inhibidor directo, selectivo, competitivo y reversible del factor X. Tiene una biodisponibilidad de 60 a 80%, una concentración máxima entre 2 y 4 horas, con una vida media de 7 a 11 horas. Rivaroxaban se excreta mediante un proceso dual, por vía renal (66%) y biliar (28%). Un 36% del fármaco se excreta de forma inalterada por la orina; otra vía de eliminación incluye el metabolismo hepático vía citocromo P450.

En sujetos jóvenes, rivaroxaban presenta una semivida de eliminación de unas 7 a 11 horas (9 h), que puede incrementarse hasta 12 h en pacientes ancianos, en pacientes con insuficiencia renal y posquirúrgicos

Apixaban: es un anticoagulante oral que actúa como inhibidor directo y competitivo del factor Xa. Tiene una vida media de 9 a 14 horas, biodisponibilidad de 50 a 85% y excreción biliar 46% y renal 28%.

En la Tabla III se muestran aspectos farmacológicos relevantes de los NAO.

EVIDENCIAS PARA LA INDICACIÓN DE LOS NAO Síntesis de los estudios sobre NAO en la FANV

Estudio RE-LY: Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy (RE-LY) Study Group⁽³³⁾

Se trata de un estudio multicéntrico (951 centros en 44 países) que incluyó 18.113 pacientes, con una media de seguimiento de 2 años.

Los pacientes fueron randomizados a 3 esquemas de tratamiento, warfarina en dosis ajustadas para lograr un INR entre 2-3 en forma abierta, y doble ciego dabigatran 110 mg cada 12 horas y dabigatran 150 mg cada 12 horas.

Los criterios de inclusión fueron: FA con al menos un factor de riesgo asociado.

Los criterios de exclusión fueron: enfermedad valvular severa, ACV en los 14 días previos, ACV severo dentro de los últimos 6 meses, una condición que aumentara el riesgo de sangrado, clearance de creatinina menor a 30 ml/m, enfermedad hepática activa y embarazo.

El objetivo fue demostrar la no inferioridad del Dabigatran con respecto a la warfarina en la prevención del ACV en la FANV.

Las conclusiones fueron: en pacientes con FANV, dabigatran 110 mg cada 12 horas, estuvo asociado con frecuencias de ACV o embolia sistémica, similar a la warfarina, así

Tabla III. Comparación de los nuevos anticoagulantes orales. Aspectos farmacológicos.

	Dabigatran (RE-LY)	Rivaroxaban ROCKET- AF	Apixaban ARISTOTELE
Mecanismos	Inhibidor directo de la trombina	Inhibidor directo del factor Xa	Inhibidor directo del factor Xa
Biodisponibilidad %	6,5	60-80	50 a 85
Pico en horas	3	2 a 4	3
Vida media	12-17	7-11	9-14
Excreción	80% renal - 20% biliar	66% hepática - 28% renal	28% renal - 46% biliar
Dosis	150 mg c/12 h	20 mg c/24 h	5 mg c/12 h
Dosis en la I. Renal⁽¹⁾	110 mg c/12 h	15 mg c/12 h	2,5 mg c/12 h
Considerar	Menor absorción con inhibidores de la bomba de protones. Interacción farmacológica con Amiodarona, verapamilo, Ketoconazol Quinidina	Niveles más altos en la insuficiencia renal y hepática. Se debe ingerir después de las comidas.	

(1) Cl. de Creat. 30-49 ml/m

como a una menor tasa de sangrado mayor. Dabigatran a dosis de 150 mg cada 12 horas comparado con warfarina, estuvo asociado a una menor tasa de ACV y embolismo sistémico con igual tasa de sangrado mayor.

Estudio Rocket AF: Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation (ROCKET AF)⁽³⁴⁾

Se trata de un estudio multicéntrico (45 países, 1.178 centros) que incluyó 14.264 pacientes, randomizados, doble ciego con una media de seguimiento 707 días.

Los pacientes fueron randomizados a rivaroxaban a dosis de 20 mg día, o 15 mg día, o warfarina en dosis ajustadas (INR 2-3).

Los criterios de inclusión fueron: FANV con riesgo moderado a alto de ACV (Score de CHADS2 de 2 o más).

El objetivo primario fue demostrar la no inferioridad del rivaroxaban con respecto a la warfarina en el punto final de ACV o embolia sistémica.

El objetivo secundario incluyó los puntos finales combinados de ACV, embolia sistémica, o muerte de causa cardiovascular o infarto de miocardio.

El punto final de seguridad fue el sangrado mayor y no mayor de relevancia clínica.

Las conclusiones del trabajo fueron: en los pacientes con FANV, rivaroxaban fue no inferior a la warfarina en la prevención del ACV stroke o la embolia sistémica.

No hubo diferencias significativas entre los dos grupos en el riesgo de sangrado total, sin embargo el sangrado intracraneano y la hemorragia fatal ocurrieron en forma menos frecuente en el grupo rivaroxaban.

Estudio ARISTOTLE. Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation (ARISTOTLE) Study⁽³⁵⁾

Se trata de un estudio multicéntrico 18.201 pacientes, randomizados, doble ciego, con una media de seguimiento 1.8 años.

Los pacientes fueron randomizados a apixaban a dosis de 5 mg cada 12 horas o 2,5 mg cada 12 horas en pacientes con 2 o más de los siguientes criterios: edad de 80 años o más, peso menor a 60 kg o creatinemia de 1,5 mg o más, o warfarina en dosis ajustadas (INR 2-3).

Los criterios de inclusión fueron: FANV, con al menos 1 factor de riesgo para stroke.

Los criterios de exclusión fueron: FA asociada a estenosis mitral moderada a severa, requerimiento de anticoagulante por otra causa, ACV 7 días previos, necesidad el uso de aspirina a dosis de 165 mg o aspirina más clopidogrel e insuficiencia renal severa. Creatinemia de 2,5 mg o clearance menor de 25 ml por minuto.

El objetivo primario fue un estudio de no inferioridad de apixaban con respecto a la warfarina en el punto final de ACV o embolia sistémica

El objetivo secundario fue la mortalidad por todas las causas e infarto agudo de miocardio.

El punto final primario de seguridad fue el sangrado mayor y el punto final secundario de seguridad fueron los puntos combinados de sangrado mayor y no mayor de relevancia clínica.

Las conclusiones fueron: en pacientes con FANV apixaban fue superior a la warfarina en prevenir el ACV o la embolia sistémica, causando menos sangrado, así como una disminución en la mortalidad

En la Tabla IV se muestran en forma comparativa los puntos finales primarios, sangrado mayor, mortalidad, stroke y stroke hemorrágico de los 3 multicéntricos antes mencionados.

METAANÁLISIS DE LOS TRABAJOS DE NAO VS. WARFARINA

En 2012 se publica el primer metaanálisis que compara el uso de NAO con warfarina en los pacientes con FA NV⁽³⁶⁾. Los resultados de dicho metaanálisis son:

- Mortalidad total: significativa reducción de la mortalidad total en los pacientes bajo tratamiento con NAO comparado con los pacientes tratados con warfarina (Riesgo Relativo (RR):0.89) y Riesgo Relativo Absoluto (RRA: 0.41).
- Mortalidad cardiovascular: significativa reducción de la mortalidad de causa cardiovascular en los pacientes bajo tratamiento con NAO comparado con los pacientes tratados con warfarina (RR:0.89 - RRA 0.20).
- ACV y Embolia Sistémica: significativa reducción de los puntos finales compuestos de ACV y Embolia Sistémica en los pacientes bajo tratamiento con NAO comparado

Tabla IV. Síntesis comparativa de los 3 estudios que comparan las nuevas drogas anticoagulantes orales con warfarina en la FA no valvular.**Tasa de eventos por año en el seguimiento - Nuevos anticoagulantes orales /warfarina**

Droga	CHADS 2 medio	Dosis	Punto final primario	Sangrado mayor	Muerte	(ACV) todos	(ACV) Hemorrágico
Dabigatran ⁽¹⁾	2.1	110 mg c/12 h	1.53/1.69 (A)	2.71/3.36 (C)	3.75/4.13	1.44/1.57	0.12/0.38 (C)
		150 mg c/12 h	1.11/1.69 (B)	3.11/3.36	3.64/4.13	1.01/1.57 (C)	0.10/0.38 (C)
Rivaroxaban ⁽²⁾	3.5	20 mg /d	1.70/2.20 (A)	3.60/3.40	1.90/2.20	2.61/3.12	0.50/0.70 (C)
Apixaban ⁽³⁾	2.1	5 mg c/12 h	1.27/1.60 (B)	2.13/3.09 (B)	3.52/3.94 (B)	1.19/1.51	0.24/0.47 (C)

1. Estudio RE-LY. 2. Estudio ROCKET-AF (análisis de los tratados). 3. Estudio ARISTOTLE.

• Punto final primario para los 3 trabajos: todos los strokes y embolia sistémica.

A. Estadísticamente significativo para no inferioridad. B. Estadísticamente significativo para superioridad. C. Estadísticamente significativo.

Tiempo aproximado de seguimiento de 2 años para cada estudio.

• Dosis de Rivaroxaban de 15 mg si el ClCr estaba entre 30 y 49 ml/m.

• Dosis de Apixaban de 2,5 mg cada 12 horas si están presentes 2 de los siguientes ítems: edad igual o mayor de 80 años, peso igual o menor de 60 kg o creatinemia igual o mayor de 1,5 mg/dl.

con los pacientes tratados con warfarina (RR: 0.77 - RRA 0.73).

- ACV isquémico: el uso de los NAO no redujo en forma significativa el riesgo de ACV isquémico cuando se lo compara con warfarina (RR 0.92).
- Sangrado Mayor y Sangrado intracraneano: significativa reducción del sangrado mayor en los pacientes bajo tratamiento con NAO comparado con los pacientes tratados con warfarina (RR:0.86 - RRA 0.64),

Dada la heterogeneidad de los trabajos a propósito de éste punto, se reanalizaron los datos para cada uno de los NAO. Para los fármacos que se analizan en este trabajo apixaban y dabigatran mostraron reducción de los eventos hemorrágicos mayores, no siendo así para rivaroxaban.

- Sangrado intracraneano: significativa reducción de sangrado intracraneano en los pacientes bajo tratamiento con NAO comparado con los pacientes tratados con warfarina (RR:0.46 - RRA 0.71).
- Infarto agudo de miocardio: no hubo diferencias en la tasa de infarto en los pacientes bajo tratamiento con los NAO con respecto a los tratados con warfarina. Esto es válido cuando se analizan en conjunto y también para cada uno de los NAO.

ALGORITMOS PARA EL USO DE DROGAS ANTITROMBÓTICAS EN LA FA

Tras la publicación de la Sociedad Europea de Cardiología en 2010 han surgido nuevas aproximaciones procedentes de: European Society of Cardiology en asociación con la European Heart Rhythm Association⁽³⁷⁾, American College of Chest Physicians⁽³⁸⁾, Canadian Cardiovascular Society Atrial Fibrillation⁽³⁹⁾, American Collage Cardiovascular Foundation -American Heart Association Physician - Heart Rithm Society⁽⁴⁰⁾.

De acuerdo a lo anterior se muestran dos algoritmos para la toma de decisiones en cuanto al uso de drogas antitrombóticas –anticoagulantes y antiagregantes plaquetarios–, así como la elección prioritaria de las drogas.

Se muestran 2 algoritmos (Figuras 1 y 2). El primer algoritmo toma como score de riesgo el CHA2DS2 VASC y el segundo toma el score de CHADS2 y redefine el riesgo para el score 0 de acuerdo a otros factores de riesgo embólico menores.

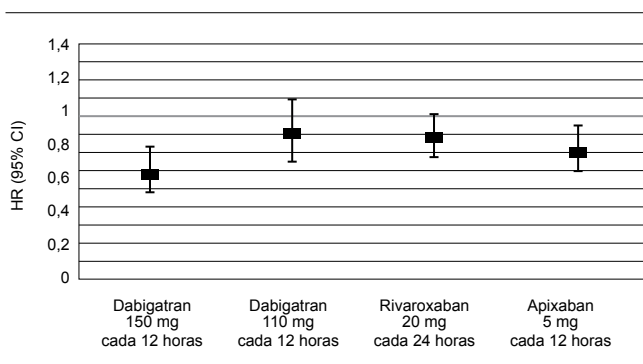


Fig. 1. Porcentaje de riesgo del punto final primario –ACV y embolia sistémica–. Estudio comparativo de las 3 drogas de los 3 trabajos⁽³³⁻³⁵⁾ que comparan los NAO con warfarina en la FANV Adaptado de J Am Coll Cardiol 2012; 59:1413-25.

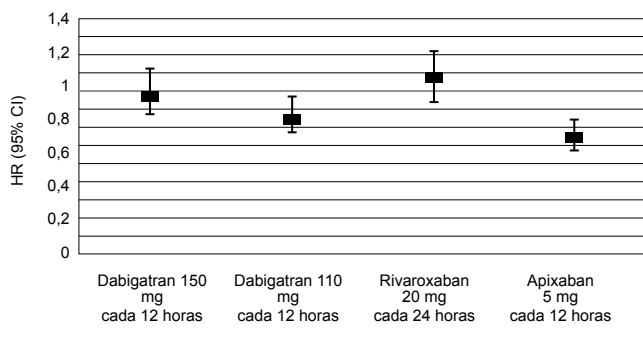


Fig. 2. Porcentaje de riesgo del punto final primario de seguridad sangrado mayor. Estudio comparativo de las 3 drogas de los 3 trabajos⁽³³⁻³⁵⁾ que comparan los NAO con warfarina en la FANV Adaptado de J Am Coll Cardiol 2012; 59:1413-25).

Ambos algoritmos son válidos para la FA permanente, persistente y fibrilación auricular paroxística.

No aplica para un episodio único, transitorio y autolimitado asociado a una enfermedad aguda, así como tampoco a la fibrilación en el curso del embarazo.

RECOMENDACIONES PARA LA PRÁCTICA CLÍNICA

Recomendaciones generales

Si bien con énfasis ligeramente diferentes, y basado en las conclusiones de los trabajos clínicos y de acuerdo a las

recomendaciones de las Guías antes mencionadas es posible realizar las siguientes consideraciones:

- Dabigatran y rivaroxaban han sido aprobados para la prevención del (ACV) en los EE.UU., Europa y Canadá. Apixaban aún no ha sido aprobado en Canadá
- Los NAO han mostrado ser no inferiores a la warfarina en la prevención del ACV asociada a la FANV.
- Los NAO se han mostrado como drogas seguras de acuerdo a los datos de los trabajos multicéntricos en tanto determinan una disminución de la hemorragia intracerebral con respecto a la warfarina
- Por lo anterior se recomienda el uso de los NAO frente a la warfarina en la mayor parte de los pacientes con FANV.
- Son desventajas de los NAO: la ausencia de antídoto, la necesidad de 2 tomas diarias para dabigatran y apixaban, el costo de las drogas y la necesidad de ajuste a la función renal.
- Desde que existe aún experiencia limitada con estos agentes, es necesario una estricta adherencia a las indicaciones aprobadas.
- Dado que no existen estudios comparativos entre las drogas y que por comparación indirecta no existen diferencias sustanciales entre ellas parece inapropiada la recomendación de una de ellas sobre las otras.
- Si bien lo anterior es válido, la prevalencia de sangrado mayor es estadísticamente menor con dabigatran 110 mg cada 12 horas y con apixaban.
- De las tres NAO rivaroxaban ha demostrado ser no inferior a la warfarina mientras que apixaban y dabigatran se han mostrado superiores a la warfarina.
- Sin embargo la aseveración anterior cambia de acuerdo al CHA2DS2-VASC.
- Con un CHA2DS2-VASC el beneficio clínico neto ACV isquémico vs. hemorragia intracerebral es superior a la warfarina con ambas dosis de dabigatran (110 mg c/12 – 150 mg c/12 h) y con apixaban, mientras que con un CHA2DS2-VAS de 2 o más el beneficio clínico neto es superior a la warfarina con cualquiera de las tres drogas – Dabigatran – Apixaban y Rivaroxaban.
- Con los NAO se debe enfatizar en la importancia de la adherencia al tratamiento puesto que la omisión de una toma deja al paciente sin protección anticoagulante.
- En los pacientes con función renal normal se debe monitorizar anualmente el Clearance de Creatinina y dos a tres veces 3 veces por año si la función renal está deteriorada particularmente si se usa dabigatran.
- En la Figura 1 se muestran la no inferioridad y superioridad de los NAO con respecto a la warfarina
- En la Figura 2 se muestran los puntos finales de seguridad de los NAO con respecto a la warfarina.
- Si bien la dosis aprobadas de Dabigatran en los EE.UU. es de 150 mg c/12 horas, la Sociedad de Cardiología Canadiense le parece prudente, dado que el riesgo de sangrado aumenta con la edad usar 110 mg c/12 horas en los pacientes con edad igual o mayor de 75 años.
- Los NAO orales no requieren ajuste de la dosis en función de test específicos de la coagulación.
- Si bien la interacción con otros fármacos es notoriamente menor que con warfarina es recomendable a la hora de la indicación de los NAO revisar puntualmente posibles interacciones farmacológicas.
- Es controvertida la indicación de los NAO en los pacientes que ya vienen recibiendo warfarina, el INR es estable y no ha tenido complicaciones hemorrágicas.

- Los resultados en el mundo real muestran que no existen diferencias significativas entre dabigatran y warfarina con respecto al ACV, embolismo sistémico y sangrado mayor. Cuando se lo compara con warfarina la mortalidad ajustada, el sangrado intracraneal y el IAM fue menor con dabigatran para cualquiera de la dosis (110 o 150 mg c/12 h). Con dosis de 110 hubo menos sangrado digestivo con respecto a la warfarina pero no con dosis de 150 mg cada 12 horas. Los datos surgen con una media de 13,9 meses de seguimiento⁽⁴²⁾.
- Es necesario enfatizar que las 3 drogas **no están indicadas** para la prevención del ACV en la FA asociada a prótesis valvular, estrechez mitral reumática, valvulopatía mitral o aórtica, asociada a insuficiencia cardíaca congestiva y que son candidatos a reemplazo valvular. En esta situación cuando se lo compara con warfarina de acuerdo al estudio RE-ALGIN, se observó una mayor tasa de eventos tromboembólicos y mayor porcentaje de sangrados en los pacientes asignados al grupo Dabigatran⁽⁴³⁾.

INTERCAMBIO ENTRE LAS DROGAS ANTICOAGULANTES⁽⁴⁴⁾

- Pasaje de warfarina a los NAO: el pasaje de warfarina a los nuevos anticoagulantes orales es recomendable cuando existe amplias variaciones inexplicadas del INR, así como en aquellos pacientes que, a pesar de su estabilidad con la warfarina, prefieren el cambio a los NAO, teniendo en cuenta su mayor efectividad en la prevención del ACV y la reducción del riesgo de hemorragia intracraneano. Debe suspenderse la warfarina cuando el INR caiga a 2 (las opciones van de menos de 2,3 en el estudio RE-LY a menos de 3 en el estudio ROCKET-AF) se inicia el tratamiento con los NAO.
- Pasaje de los NAO a warfarina: se debe superponer los NAO con la warfarina por un tiempo y luego suspender el NAO para continuar con warfarina Teniendo en cuenta que la acción anticoagulante de la warfarina demora días y que la depuración de los NAO y particularmente Dabigatran es dependiente de la función renal se proponen las siguiente recomendaciones

Dabigatran

- CíCr 50 ml/m: superposición con warfarina por 3 días;
- CíCr 31 a 50 ml/m: superposición con warfarina por 2 días;
- CíCr 15 a 30 ml/m: superposición con warfarina por 1 día.

Rivaroxaban

- CíCr : 50 ml/m: superposición con warfarina por 4 días;
- CíCr : 31 a 50 ml/m: superposición con warfarina por 3 días;
- CíCr: 15 a 30 ml/m: superposición con warfarina por 2 días.

El primer INR debe realizarse al 3er. día de iniciada la warfarina con el propósito de identificar niveles altos del INR

- Cambio de heparina de bajo peso molecular (HBPM) a los NAO Para los pacientes en tratamiento con HBPM heparinas de bajo peso molecular que van a comenzar a recibir NAO, se deberá suspender la HBPM y administrar los NAO 2 horas previas a lo que sería la próxima dosis de HBPM.

Tabla V. Recomendaciones para el tiempo de supresión de los nuevos anticoagulantes orales en el preoperatorio.

Droga anticoagulante	Clearance de creatinina (ml/m)	Bajo riesgo de sangrado	Alto riesgo de sangrado
Dabigatran	> de 50	24 horas	2 días
	31 a 50	2 días	4 días
	≤ 30	4 días	6 días
Rivaroxaban	> de 30	24 horas	2 días
	< de 30	2 días	4 días
Apixaban	> de 30	24 horas	2 días
	< de 30	2 días	4 días

Bajo Riesgo: Cateterización cardíaca, endoscopia diagnóstica, biopsia de mama, procedimientos ortopédicos menores
 Alto riesgo: cirugía cardíaca, cirugía vascular, cirugía espinal o neurocirugía y cirugía abdominal

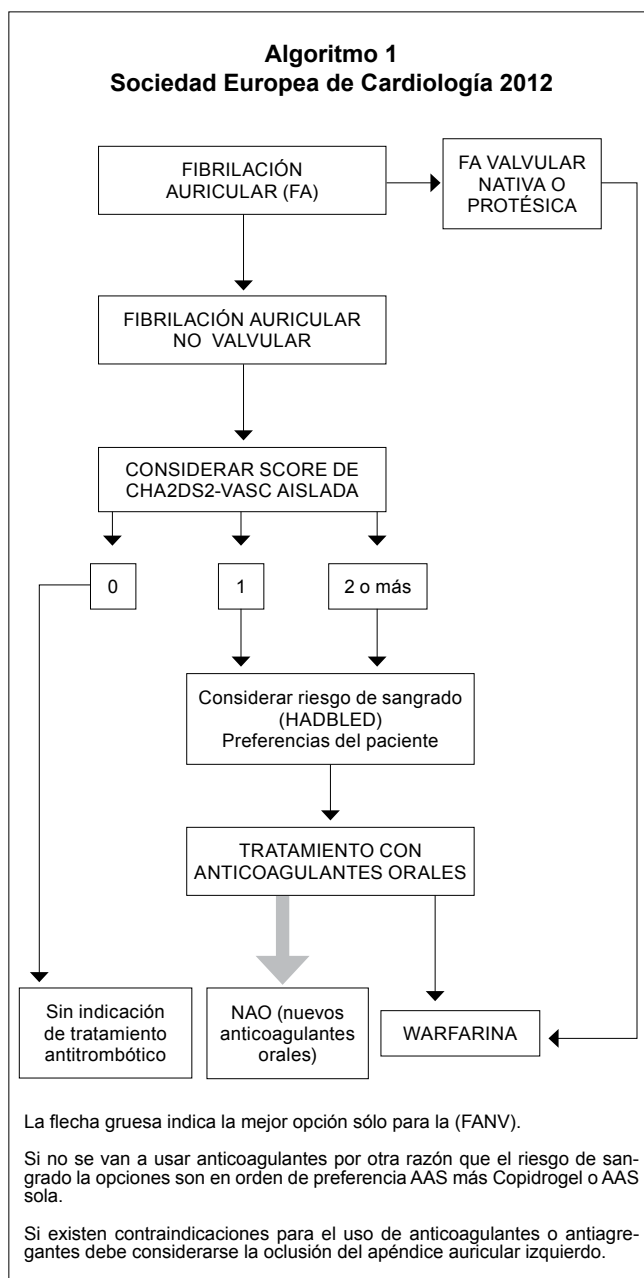
Manejo de los nuevos anticoagulantes en el perioperatorio

El tiempo en que deben suspenderse los anticoagulantes previos a la cirugía depende de la droga, el Clearance de creatinina y del riesgo de sangrado de la cirugía o procedimiento propuesto. Dichas variables y los tiempos recomendados para la supresión de la droga se encuentran en la Tabla V^(39,44,45).

- Entre los pacientes asignados a recibir cualquiera de las dos dosis de dabigatran el promedio de horas de suspensión previa a la cirugía o procedimiento invasivo fue de 49 mientras que para la warfarina fue de 114 horas. Cuando se compara esta estrategia no hubo diferencias en el porcentaje de sangrado periprocedimiento. En el grupo Dabigatran 110 dos veces al día la tasa de sangrado fue de 3,8%, con Dabigatran 150 dos veces al día fue de 5,1% y con warfarina de 4,6%⁽⁴⁶⁾.
- Aproximaciones más conservadoras existen al respecto. El artículo de Wysokinski propone rechequear el Clearance de creatinina previo a la cirugía, determinar el KPTT o el Tiempo de protrombina previo a la cirugía si el paciente está en tratamiento con dabigatran y el Tiempo de Protrombina si recibe rivaroxaban (son test sensibles para evaluar si existe dichas drogas en plasma) y la suspensión previa a la cirugía de 5 días para dabigatran y 3 días para rivaroxaban si el ClCr es \geq a 50 ml/m⁽⁴⁰⁾.
- Cabe recordar que un conjunto de procedimientos pueden ser realizados con seguridad sin interrupción de la anticoagulación –extracciones dentales– biopsia de médula ósea –cirugía de cataratas– colocación de marca-paso –cirugía dermatológica– aspiración de líquido articular, colonoscopia en ausencia de resección de pólipos grandes^(44,45).
- Dados su rápido comienzo y finalización de su acción anticoagulante, estos fármacos no requieren terapia puente con heparinas de bajo peso molecular en el período perioperatorio para la mayoría de las intervenciones.
- El reinicio de la anticoagulación depende del riesgo de sangrado postoperatorio. Teniendo en cuenta que los NAO logran la anticoagulación a las 2 horas de su administración, pueden ser reiniciados tempranamente sin necesidad de terapia puente con heparinas de bajo peso molecular cuando el riesgo de hemorragia postoperatoria sea bajo, la hemostasia se haya completado y no hubieran cambios en el Clearance de Creatinina⁽⁴⁴⁾. En estas circunstancias, y por extrapolación de la cirugía ortopédica, se puede iniciar luego de las primeras 6 horas del postoperatorio dabigatran 75 mg o rivaroxaban 10 mg.

Tras dicha dosis inicial del primer día se continúa con la dosis convencional⁽⁴⁴⁾.

- En los pacientes con alto riesgo de sangrado postopera-



torio o si existen dudas acerca de la hemostasia parece prudente optar por las HBPM postoperatorio, teniendo en cuenta la ausencia de antidoto de los NAO⁽⁴¹⁾.

Utilidad de los parámetros de la coagulación y tratamiento del sangrado en los pacientes bajo tratamiento con los NAO

• Test de la función hemostática en Emergencia:
TCT: *thrombin clotting time* (el tiempo de coagulación de trombina o tiempo de trombina)

Se trata de un test útil en los pacientes que reciben dabigatran. Tiene una correlación lineal con la concentración plasmática de dabigatran. Si el TCT es normal se puede asumir que los niveles séricos de dabigatran son muy bajos y que el riesgo de sangrado es similar a los pacientes que no están recibiendo la droga⁽⁴⁷⁾.

APTT: el tiempo de tromboplastina parcial activado

En los pacientes que reciben dabigatran tiene una respuesta curvilínea a la concentración sérica de dabigatran. Se duplica a las 2 horas de administrada la droga y aumenta 1,5 veces a las 12 horas de administrado⁽⁴⁷⁾.

El tiempo de Protrombina

No es útil en los pacientes que reciben dabigatran. Sin embargo tiene una curva dosis respuesta lineal en los pacientes que reciben rivaroxaban. Se prolonga a medida que el grado de inhibición del factor Xa aumenta. (47)-

Tanto el APTT o el TP para dabigatran o rivaroxaban respectivamente, no son test útiles para definir el nivel de anticoagulación. Sin embargo son útiles como test cualitativos de la presencia de las drogas. Cuando son normales se puede asumir que el nivel sérico de las drogas es muy bajo y que el riesgo de hemorragia no difiere de los pacientes que no reciben esta medicación.

- En los pacientes con sangrado se recomienda considerar⁽⁴⁷⁾:
- Suspender la administración de la droga.

- Suspender cualquier fármaco que potencie la acción del NAO.
- Administrar carbón activado si la ingesta del fármaco fue reciente (no más de 2-3 horas).

Hasta el momento no se ha demostrado ningún agente específico para revertir el sangrado en los pacientes que reciben NAO.

Sin embargo, debido a su capacidad procoagulante, un conjunto de agentes no específicos se han sugerido para revertir el sangrado mayor.

- En pacientes que reciben dabigatran, considerar en caso de sangrado con riesgo vital –factor VII recombinante activado– concentrado de complejo protrombínico o hemodiálisis.
- En pacientes que reciben rivaroxaban, considerar en caso de sangrado con riesgo vital –concentrado de complejo protrombínico–. La hemodiálisis no es una opción puesto que rivaroxaban se une en un 90% a las proteínas del plasma.

Uso de los NAO en la Cardioversión de la FANV

Dabigatran

El dabigatran se ha mostrado seguro en la prevención del Stroke en los pacientes que van a cardioversión eléctrica o farmacológica.

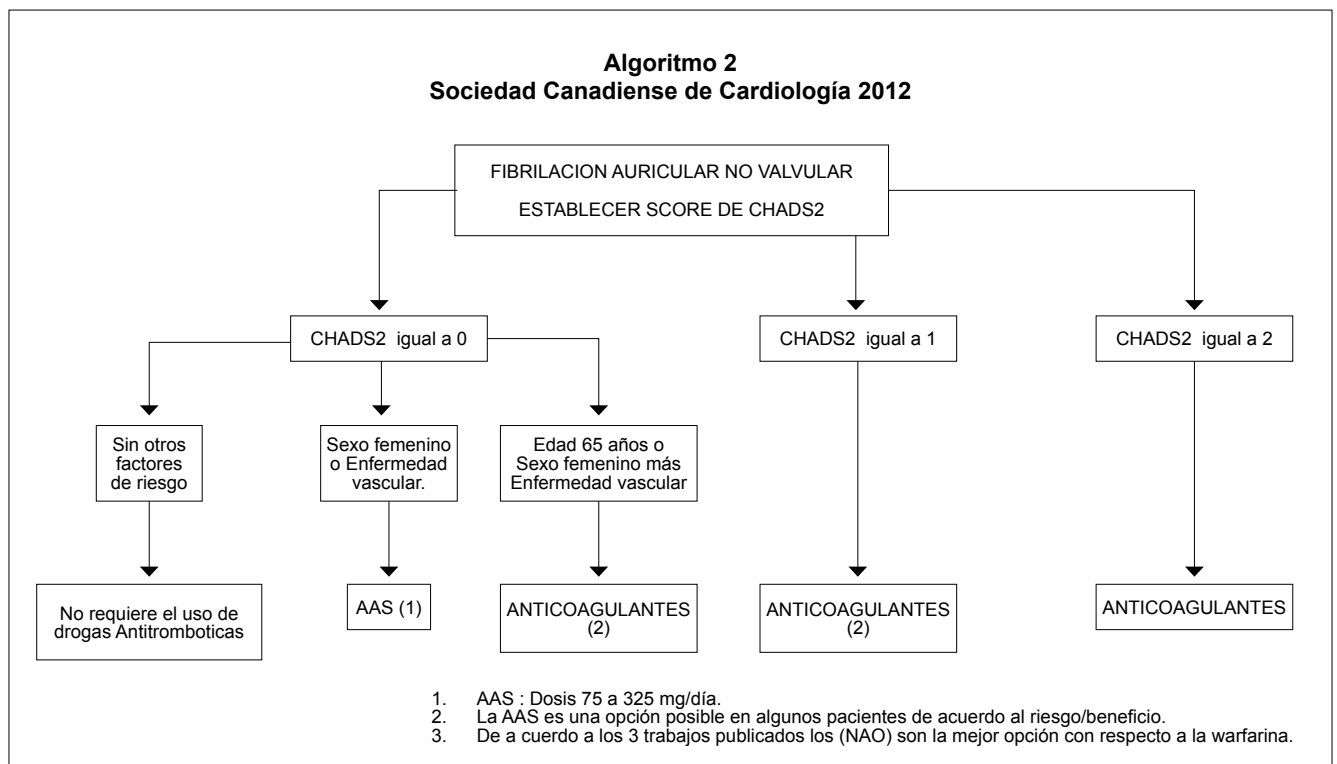
En un análisis retrospectivo del estudio RE-LY⁽⁴¹⁾ se realizaron 1.983 cardioversiones, 647 bajo D 150, 672 bajo D 110 y 665 bajo warfarina.

Se realizó Ecocardiograma Transesofágico (ETT) en el 25,5, 24,1 y 13,3% respectivamente. No hubo diferencias estadísticas significativas en el porcentaje de trombos auriculares izquierdos o humo para los tres grupos.

Más del 76,4% de los pacientes para cada grupo recibían el tratamiento anticoagulantes por más de 3 semanas⁽⁴⁸⁾.

A los 30 días la frecuencia de (ACV) o embolia sistémica fue de 0,8, 0,3 y 0,6 respectivamente.

Cuando se compara ambas dosis de dabigatran con res-



pecto a la warfarina los resultados fueron similares (D110 vs. warfarina $P 0,71$ y D150 vs. warfarina $P 0,40$) tanto en los pacientes con y sin la realización de un ETT.

El dabigatran y la warfarina se han mostrado comparables en los pacientes que requieran cardioversión eléctrica o farmacológica de la FANV. Dado que dabigatran tiene un rápido comienzo de acción, no requiere de terapia puente con HBPM en el período postcardioversión inmediata.

Rivaroxaban

En un análisis post-hoc del estudio ROCKET AF se evalúa la evolución de los pacientes que fueron a cardioversión eléctrica (CVE), farmacológica (CVF) o ablación para la reversión a ritmo sinusal en pacientes tratados con rivaroxaban o warfarina.

Del total de pacientes del estudio 143 pacientes fueron a CVE, 142 a (CVF 79 a ablación. La incidencia global CVE, CVF y ablación fue de 1,44 (161 pacientes) para el grupo tratado con warfarina y 1,46 (160 pacientes) para el grupo tratado con rivaroxaban. En un seguimiento de 2,1 años no hubo diferencias en la incidencia de stroke, embolismo sistémico, muerte cardiovascular y modalidad por todas las causas entre los pacientes tratados con warfarina o rivaroxaban⁽⁴⁹⁾.

BIBLIOGRAFÍA

- Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault LE, Selby JV, Singer 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(18):2370
- Heeringa J, van der Kuip DA, Hofman A, Kors JA, van Herpen G, Stricker BH, Stijnen T, Lip GY, Witteman JC. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study *Eur Heart J*. 2006; 27(8):949-53.
- Lloyd-Jones DM, Wang TJ, Leip EP, Larson MG, Levy D, Vasan RS, D'Agostino RB, Massaro JM, Beiser A, Wolf PA, Benjamin EJ. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2004; 110:1042-1046.
- Savelieva I et al. Stroke in atrial fibrillation: update on pathophysiology, new antithrombotic therapies, and evolution of procedures and devices. *Ann Med* 2007; 39:371-391.
- Atrial fibrillation investigators: risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 1994; 154: 1449-57.
- Fuster V et al. ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with atrial fibrillation. *European Heart Journal* 2006; 27:1979-2030.
- Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, Silbershatz H, Kannel WB, Levy D. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. *Circulation* 1998; 98: 946-52.
- Hart R. G, Pearce L.A, Rothbart R. M. et al. Stroke with intermittent atrial fibrillation: incidence and predictors during aspirin therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2000; 35:183-187J.
- Flaker GC, Belew K, Beckman K, et al. Asymptomatic atrial fibrillation: demographic features and prognostic information from the Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) study. *Am Heart J* 2005; 149:657-63.
- Jorgensen HS, Nakayama H, Reith J, Raaschou HO, Olsen TS. Acute stroke with atrial fibrillation. The Copenhagen Stroke Study. *Stroke* 1996; 27:1765-9.
- Marini C, De Santis F, Sacco S, Russo T, Olivieri L, Totaro R, et al. Contribution of atrial fibrillation to incidence and outcome of ischemic stroke: results from a population-based study. *Stroke*. 2005; 36:1115-9.
- Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boechler M, Rich MW, Radford MJ. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA* 2001; 285:2864-2870.
- Camm J, 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). *European Heart Journal* (2010) 31, 2369-2429.
- Lip GY, Nieuwlaet R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the Euro Heart Survey on atrial fibrillation. *Chest* 2010; 137:263-272.
- Lane DA, Lip GYH. Female gender is a risk factor for stroke and thromboembolism in atrial fibrillation patients. *Thromb Haemost*. 2009;101(5):802-805.
- Schmitt J, Duray G, Gersh BJ, Hohnloser SH. Atrial fibrillation in acute myocardial infarction: a systematic review of the incidence, clinical features and prognostic implications. *Eur Heart J*. 2009 ;30(9):1038-1045.
- Conway DS, Lip GY. Comparison of outcomes of patients with symptomatic peripheral artery disease with and without atrial fibrillation (the West Birmingham Atrial Fibrillation Project). *Am J Cardiol*. 2004 ; 93 (11): 1422-1425.
- Siu CW, Jim MH, Ho HH, et al. Transient atrial fibrillation complicating acute inferior myocardial infarction: implications for future risk of ischemic stroke. *Chest*. 2007; 132 (1): 44-49.
- Lip GYH. Coronary artery disease and ischemic stroke in atrial fibrillation. *Chest*. 2007; 132 (1):8-10.
- The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators Committee on Echocardiography Transesophageal echocardiographic correlates of thromboembolism in high-risk patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 1998 ; 128 (8): 639-647.
- Pisters R, Lane DA, Nieuwlaet R, de Vos CB, Crijns HJ, Lip GY. A novel userfriendly score (HAS-BLED) to assess one-year risk of major bleeding in atrial fibrillation patients: The Euro Heart Survey. *Chest* 2010; March 18
- Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation *Ann Intern Med*. 2007 Jun 19;146(12):857-67.
- 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 Sep 7; 348(9028):633-8.
- 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.
- 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.
- Halperin JL; Executive Steering Committee, SPORTIF III and V Study Investigators. Ximelagatran compared with warfarin for prevention of thromboembolism in patients with nonvalvular atrial fibrillation: rationale, objectives, and design of a pair of clinical studies and baseline patient characteristics (SPORTIF III and V). *Am Heart J*. 2003; 146:431-438.
- Nutescu EA, Shapiro NL, Chevalier A New anticoagulant agents: direct thrombin inhibitors. *Cardiol Clin*. 2008 May;26(2):169-87, v-vi.
- ESC Working Group on Thrombosis - Task Force on Anticoagulation in Heart Disease Position Paper. New Oral Anticoagulants in Atrial Fibrillation and Acute Coronary Syndrome *J A Coll Cardiol* 2012;59:1413-25.
- Ansell J, Hirsh J, Hylek E, Jacobson A, Crowther M, Palareti G; American College of Chest Physicians Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008 Jun; 133(6 Suppl):160S-198S.
- Samsa GP, Matchar DB, Goldstein LB, et al. Quality of anticoagulation management among patients with atrial fibrillation: results of a review of medical records from 2 communities. *Arch Intern Med*. 2000; 160: 967-973.
- Kalra L, Yu G, Perez I, Lakhani A, Donaldson N Prospective cohort study to determine if trial efficacy of anticoagulation for stroke prevention in atrial fibrillation translates into clinical effectiveness. *BMJ*. 2000; 320(7244):1236-9.
- Matchar DB, Samsa GP, Cohen SJ, Oddone EZ, Jurgelski AE Improving the quality of anticoagulation of patients with atrial

- fibrillation in managed care organizations: results of the managing anticoagulation services trial...- *Am J Med.* 2002; 113(1):42-51.
33. 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. RE-LY Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361:1139–1151.
 34. 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 and the ROCKET AF Steering Committee, for the ROCKET AF Investigators Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 2333-2335.
 35. Christopher B. Granger, M.D., John H. Alexander, et al. : ARISTOTLE Committees and Investigators* Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation
 36. Francesco Dentali, MD; Nicoletta Riva, MD; Mark Crowther, MD; Alexander G.G. Turpie, MD; Gregory Y.H. Lip, MD; Walter Ageno, MD Efficacy and Safety of the Novel Oral Anticoagulants in Atrial Fibrillation A Systematic Review and Meta-Analysis of the Literatura Circulation. 2012;126:2381-2391.
 37. Authors/Task Force Members: A. John Camm (Chairperson) (UK)*, Gregory Y.H. Lip (UK), Raffaele De Caterina (Italy), Irene Savelieva (UK), Dan Atar (Norway), Stefan H. Hohnloser (Germany), Gerhard Hindricks (Germany), Paulus Kirchhof (UK) ESC Committee for Practice Guidelines (CPG): Jeroen J. Bax (CPG Chairperson) (The Netherlands), Helmut Baumgartner (Germany), Claudio Ceconi (Italy), et al: 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation An update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *European Heart Journal* (2012) 33, 2719–2747.
 38. John J. You, MD; Daniel E. Singer, MD; Patricia A. Howard, PharmD et al.; Antithrombotic Therapy for Atrial Fibrillation. Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines CHEST 2012; 141(2)(Suppl):e531S–e575S.
 39. Allan C. Skanes, MD, FRCPC, a Jeff S. Healey, MD, MSc, FRCPC, John A. Cairns, MD, FRCPC, Paul Dorian, MD, FRCPC, Anne M. Gillis, MD, FRCPCM. Sean McMurtry, MD, PhD, FRCPC, L. Brent Mitchell, MD, FRCPC, Atul Verma, MD, FRCPC, Stanley Nattel, MD, FRCPC, and the Canadian Cardiovascular Society Atrial Fibrillation Guidelines Committee* Focused 2012 Update of the Canadian Cardiovascular Society Atrial Fibrillation Guidelines: Recommendations for Stroke Prevention and Rate/Rhythm Control *Canadian Journal of Cardiology* 28 (2012) 125-136.
 40. Jeffrey L. Anderson, Jonathan L. Halperin, Nancy M. Albert, Birkem Bozkurt, Ralph G. Brindis, Lesley H. Curtis, David DeMets, Robert A. Guyton, Judith S. Hochman, Richard J. Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines sand 2011 ACCF/AHA/HRS Recommendations): A Report of the American College of Management of Patients With Atrial Fibrillation (Compilation of 2006 ACCF/AHA/ESC Circulation. 2013;127:1916-1926.
 41. ESC Working Group on Thrombosis - Task Force on Anticoagulants in Heart Disease Position Paper New Oral Anticoagulants in Atrial Fibrillation and Acute Coronary Syndromes *J Am Coll Cardiol* 2012; 59:1413-25.
 42. Larsen TB, Rasmussen LH, Skjøth F, Due KM, Callréus T, Rosenzweig M, Lip GY Efficacy and safety of dabigatran etexilate and warfarin in “real-world” patients with atrial fibrillation: a prospective nationwide cohort study. *J Am Coll Cardiol.* 2013 Jun;61(22):2264-73. Epub 2013 Apr 3.
 43. John W. Eikelboom, M.D., Stuart J. Connolly, M.D., Martina Brueckmann, M.D., Christopher B. Granger, M.D., Arie P. Kapteitein, M.D., Ph.D., Michael J. Mack, M.D., Jon Blatchford, C.Stat., Kevin Devenny, B.Sc., Jeffrey Friedman, M.D., Kelly Guiver, M.Sc., Ruth Harper, Ph.D., Yasser Khder, M.D., Maximilian T. Lobbmeyer, Ph.D., Hugo Maas, Ph.D., Jens-Uwe Voigt, M.D., Maarten L. Simoons, M.D., and Frans Van de Werf, M.D., Ph.D. for the RE-ALIGN Investigators Dabigatran versus Warfarin in Patients with Mechanical Heart Valves *N Engl J Med* 2013; 369:1206-1214.
 44. Sam Schulman and Mark A. Crowther How I treat with anticoagulants in 2012: new and old anticoagulants, and when and how to switch *Blood* 2012 119: 3016-3023.
 45. Waldemar E. Wysokinski, MD, PhD; Robert D. McBane II, MD Periprocedural Bridging Management of Anticoagulation *Circulation.* 2012;126:486-490.
 46. Jeff S. Healey, MD, MSc; John Eikelboom, MD; James Douketis, MD; Lars Wallentin, MD, PhD; Periprocedural Bleeding and Thromboembolic Events With Dabigatran Compared With Warfarin Results From the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy (RE-LY) Randomized Trial *Circulation.* 2012;126:343-348.
 47. Fawole A. MD; Daw H.A. MD; Crowther, MD. Practical management of bleeding due to the anticoagulants dabigatran, rivaroxaban, and apixaban. *Cleveland Clinic Journal of Medicine* 2012;80:443-451
 48. Rangadham Nagarakanti, M.D; Michael D. Ezekowitz, MBChB, DPhil, FRCP, FACC Dabigatran Versus Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation An Analysis of Patients Undergoing Cardioversion. *Circulation.* 2011;123:131-136.
 49. Jonathan P. Piccini, MD, MHS; Susanna R. Stevens, MS; Yuliya Lokhnygina, PhD; Manesh R. Patel, MD; Jonathan L. Halperin, MD; Daniel E. Singer, MD; Graeme J. Hankey, MD; Werner Hacke, MD, PhD; Richard C. Becker, MD; Christopher C. Nessel, MD; Kenneth W. Mahaffey, MD; Keith A.A. Fox, MB, ChB; Robert M. Califf, MD; Gábor Breithardt, MD Outcomes After Cardioversion and Atrial Fibrillation Ablation in Patients Treated With Rivaroxaban and Warfarin in the ROCKET AF Trial *J Am Coll Cardiol.* 2013;61(19):1998-2006.