

Editorial

Evidencias actuales de los nuevos anticoagulantes orales en el tratamiento de la fibrilación auricular no valvular: comparación de subestudios



Current Evidence for New Oral Anticoagulants in the Treatment of Nonvalvular Atrial Fibrillation: Comparison of Substudies

Antoni Martínez-Rubio^{a,b,*} y Roger Martínez-Torrecilla^a^aDepartamento de Cardiología, Hospital Universitario de Sabadell, Barcelona, España^bDepartamento de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España

Historia del artículo:

On-line el 7 de noviembre de 2014

Más allá de los resultados de los ensayos clínicos (RE-LY, ROCKET-AF, ARISTOTLE y ENGAGE AF-TIMI 48)^{1–4}, que se comentan más adelante, la aparición de los nuevos anticoagulantes orales (NACO) ha supuesto un gran avance en la prevención de las complicaciones tromboembólicas en el paciente con fibrilación auricular (FA) no valvular con respecto al tratamiento estándar, los antagonistas de la vitamina K (warfarina y acenocumarol).

Los NACO (dabigatrán, rivaroxabán y apixabán están actualmente disponibles en la práctica clínica y edoxabán probablemente lo estará) superan en gran medida las desventajas que clásicamente se habían asociado a los antagonistas de la vitamina K (estrecha ventana terapéutica, respuesta variable, múltiples interacciones con los alimentos y otros fármacos, y comienzo y final de acción lentos). Las consecuencias más inmediatas y evidentes de estas limitaciones son la necesidad de realizar controles periódicos y continuos ajustes de dosis, además de restricciones en la alimentación y tener un cuidado exquisito con la medicación concomitante que se prescribe⁵. Como consecuencia de todo ello, la calidad de vida de los pacientes se ve limitada en gran medida. Pero lo más importante es que, además, hace que muchos pacientes con FA que tienen indicación clara de anticoagulación no la estén recibiendo^{5,6}. Es más, incluso entre los pacientes anticoagulados con antagonistas de la vitamina K, aproximadamente un 35–40% tiene mal control habitual de la razón normalizada internacional (INR) en España, con las consecuencias nefastas que esto puede tener en cuanto al riesgo tanto de ictus como de sangrados^{5–8}. Los NACO, al tener una amplia ventana terapéutica, una respuesta anticoagulante predecible, sin interferencias con los alimentos, y muy escasas interacciones con otros fármacos, permiten una anticoagulación constante y previsible, sin necesidad de monitorización periódica de la respuesta anticoagulante ni de ajustes de dosis repetitivos.

Por si estas ventajas no fueran suficientes, los diferentes ensayos clínicos aportan beneficios adicionales que son clínicamente muy relevantes. Así, en un reciente metanálisis de los estudios RE-LY, ROCKET-AF, ARISTOTLE y ENGAGE AF-TIMI 48, se objetiva que, en comparación con warfarina, los NACO reducen significativamente el riesgo de ictus o embolia sistémica en un 19% ($p < 0,0001$), la mortalidad total en un 10% ($p = 0,0003$) y el riesgo de hemorragia intracraneal en un 52% ($p < 0,0001$). Además, los NACO muestran tendencia a una reducción de las hemorragias mayores ($p = 0,06$), beneficio especialmente importante en los sujetos con peor control de INR (tiempo en ventana terapéutica $< 66\%$)⁹.

Aunque la información aportada por los ensayos clínicos principales es muy relevante, en los últimos años se han publicado diferentes subestudios que han ayudado a clarificar aún más el papel de los NACO en el tratamiento del paciente con FA, sobre todo en situaciones específicas. En la [tabla](#) se resumen algunos de los subestudios más relevantes^{1–4,10–32}. Como es lógico, y dado que la publicación del ENGAGE AF-TIMI 48 es bastante reciente, no se han publicado subestudios de este ensayo clínico, por lo que la información referente a determinadas situaciones clínicas se ha recogido del material suplementario de la publicación original (lo mismo ocurre con algunos casos concretos de los otros NACO). En general, la eficacia y la seguridad de rivaroxabán, apixabán y edoxabán, así como la mayoría de los efectos de dabigatrán, coincidían con los resultados obtenidos en los estudios originales, independientemente de los antecedentes de ictus o accidente isquémico transitorio^{4,10–12}. Por otra parte, si bien los pacientes de edad ≥ 75 años tenían mayor riesgo de sangrado, los beneficios de los NACO fueron independientes de la edad^{4,13–15}. Igualmente, la eficacia y la seguridad de los NACO fueron coherentes e independientes de la puntuación CHADS₂, así como de los antecedentes de insuficiencia renal o cardíaca^{2,4,16,17,21,23,27–29}. En cuanto a los resultados según el control de INR, los beneficios (tanto en reducción de ictus/embolia sistémica como en seguridad) de todos los NACO fueron coherentes e independientes del control promedio de INR de los centros. Además, con respecto a los eventos vasculares totales, los eventos no hemorrágicos y la mortalidad, los

* Autor para correspondencia: Departamento de Cardiología, Hospital Universitario de Sabadell, Parc Taulí s/n, 08208 Sabadell, Barcelona. España.

Correo electrónico: 22917amr@comb.cat (A. Martínez-Rubio).

Full English text available from: www.revespcardiol.org/en

Tabla

Resultados de los principales subestudios de los ensayos clínicos RE-LY, ROCKET-AF, ARISTOTLE y ENGAGE AF-TIMI 48

<i>Resultados generales</i>	
RE-LY ¹	Dabigatrán 150 mg fue superior a warfarina en la reducción del riesgo de ictus y embolia sistémica, pero con tasas similares de hemorragias mayores
	Dabigatrán 110 mg fue similar a warfarina en cuanto a la reducción del riesgo de ictus y embolia sistémica, pero con menos riesgo de hemorragias mayores
ROCKET-AF ²	Rivaroxabán fue no inferior al tratamiento con warfarina en la prevención de ictus o embolia sistémica, pero su uso se asoció con menos riesgo de sangrados intracraneales y fatales
ARISTOTLE ³	Apixabán fue superior a warfarina en la prevención del riesgo de ictus o embolia sistémica, con menos riesgo de sangrados y de muerte
ENGAGE AF-TIMI 48 ⁴	Ambas dosis de edoxabán (30 y 60 mg) fueron no inferiores a warfarina en la prevención de ictus o embolia sistémica (la dosis de 60 mg fue superior en la población por intención de tratar modificada en el periodo de tratamiento), y se asociaron con menores tasas de sangrado y muerte de causa cardiovascular
<i>Resultados según antecedentes de ictus/AIT</i>	
RE-LY ¹⁰	La mayoría de los efectos de ambas dosis de dabigatrán fueron congruentes, independientemente de los antecedentes de ictus/AIT previo
ROCKET-AF ¹¹	La eficacia y seguridad de rivaroxabán en comparación con warfarina fueron independientes de los antecedentes de ictus/AIT previo
ARISTOTLE ¹²	Los efectos de apixabán frente a warfarina fueron congruentes independientemente de los antecedentes de ictus/AIT
ENGAGE AF-TIMI 48 ^{4,*}	Tanto para el riesgo de ictus o embolia sistémica como para el de sangrados mayores, los resultados de ambas dosis de edoxabán fueron congruentes independientemente del antecedente de ictus/AIT
<i>Resultados según la edad</i>	
RE-LY ¹³	En comparación con warfarina, con ambas dosis de dabigatrán hubo menor riesgo de sangrados tanto intracraneales como extracraneales para los menores de 75 años, mientras que los de edad ≥ 75 años tuvieron menos sangrados intracraneales, pero con igual o más sangrados extracraneales.
ROCKET-AF ¹⁴	Los efectos de rivaroxabán frente a warfarina en cuanto a la prevención de ictus o embolia sistémica fueron independientes de la edad (≥ 75 frente a < 75 años). Aunque los pacientes de 75 y más años presentaron mayor riesgo de sangrados clínicamente relevantes (la mayoría no mayores), estos fueron independientes del tratamiento con rivaroxabán o warfarina
ARISTOTLE ¹⁵	Los beneficios de apixabán frente a warfarina fueron congruentes independientemente de la edad de los pacientes
ENGAGE AF-TIMI 48 ^{4,*}	Tanto para el riesgo de ictus o embolia sistémica como para el de sangrados mayores, los resultados de ambas dosis de edoxabán fueron congruentes, independientemente de la edad (< 75 frente a ≥ 75 años)
<i>Resultados según la puntuación CHADS₂</i>	
RE-LY ¹⁶	Los pacientes con mayor puntuación CHADS ₂ tuvieron mayor riesgo de ictus o embolia sistémica, sangrados y muerte. Sin embargo, con respecto a los resultados originales del estudio RE-LY, no hubo una heterogeneidad significativa en la puntuación CHADS ₂
ROCKET-AF ^{2,*}	Tanto para el riesgo de ictus o embolia sistémica como para el de sangrados mayores y no mayores clínicamente relevantes, los efectos de rivaroxabán en comparación con warfarina fueron congruentes e independientes de la puntuación CHADS ₂
ARISTOTLE ¹⁷	En comparación con warfarina, apixabán redujo significativamente el riesgo de ictus o embolia sistémica, independientemente de las puntuaciones CHADS ₂ , CHA ₂ DS ₂ -VASC y HAS-BLED. Igualmente, el tratamiento con apixabán se asoció con menos riesgo de sangrados mayores, independientemente de CHADS ₂ , CHA ₂ DS ₂ -VASC y HAS-BLED
ENGAGE AF-TIMI 48 ^{4,*}	Tanto para el riesgo de ictus o embolia sistémica como para el de sangrados mayores, los resultados de ambas dosis de edoxabán fueron congruentes, independientemente de la puntuación CHADS ₂ (≤ 3 o > 3)
<i>Resultados según el control de INR</i>	
RE-LY ¹⁸	En comparación con warfarina, los beneficios de dabigatrán 150 mg en la reducción del riesgo de ictus, de dabigatrán 110 mg en la reducción del riesgo de sangrado y de ambas dosis en el riesgo de sangrado intracraneal fueron congruentes e independientes de la calidad del control de INR En cambio, en eventos vasculares totales, eventos no hemorrágicos y mortalidad, los beneficios de dabigatrán fueron mayores donde había peor control de INR que en los sitios donde el control de INR era adecuado
ROCKET-AF ¹⁹	En comparación con warfarina, el tratamiento con rivaroxabán en la prevención de ictus y embolia sistémica fue consistente, independientemente del tiempo en rango terapéutico
ARISTOTLE ²⁰	Los beneficios de apixabán en comparación con warfarina en cuanto a la reducción del riesgo de ictus o embolia sistémica, sangrados y mortalidad parecen independientes del control de INR
ENGAGE AF-TIMI 48 ^{4,*}	Tanto para el riesgo de ictus o embolia sistémica como para el de sangrados mayores, los resultados de ambas dosis de edoxabán fueron congruentes, independientemente del tiempo en rango terapéutico ($> 66,4\%$ o $\leq 66,4\%$), si bien hubo una tendencia a favor de la dosis alta de edoxabán en cuanto a menor riesgo de sangrados mayores para los pacientes con peor control de INR (para interacción, $p=0,06$)
<i>Resultados según los antecedentes de insuficiencia renal</i>	
RE-LY ²¹	La eficacia de ambas dosis de dabigatrán coincide con los resultados del RE-LY general, independientemente de la función renal Ambas dosis de dabigatrán se asociaron con menor riesgo de sangrados mayores en pacientes con filtrado glomerular ≥ 80 ml/min
ROCKET-AF ²²	Los pacientes con fibrilación auricular e insuficiencia renal moderada tienen mayor riesgo de ictus y sangrado que los pacientes con función renal normal. Sin embargo, no hubo evidencia de heterogeneidad en el efecto del tratamiento con las dosis empleadas según la función renal
ARISTOTLE ²³	En pacientes con fibrilación auricular e insuficiencia renal, hubo un aumento del riesgo de eventos cardiovasculares y sangrados. En comparación con warfarina, el tratamiento con apixabán redujo el riesgo de ictus, muerte y sangrados mayores, independientemente de la función renal

Tabla (Continuación)

Resultados de los principales subestudios de los ensayos clínicos RE-LY, ROCKET-AF, ARISTOTLE y ENGAGE AF-TIMI 48

<i>Resultados según los antecedentes de enfermedad coronaria</i>	
RE-LY ²⁴	En el estudio RE-LY hubo un aumento no significativo del riesgo de infarto de miocardio con dabigatrán en comparación con warfarina, pero no de otros eventos isquémicos miocárdicos. Los efectos de dabigatrán fueron congruentes, independientemente del riesgo de eventos isquémicos miocárdicos
ROCKET-AF ²⁵	Los antecedentes de infarto de miocardio fueron frecuentes y se asociaron con un riesgo aumentado de nuevos eventos cardíacos. En comparación con warfarina, los pacientes con un infarto de miocardio previo asignados a rivaroxabán presentaron una reducción no significativa del 14% en el riesgo de eventos cardíacos isquémicos
ARISTOTLE ²⁶	En comparación con warfarina, apixabán redujo el riesgo de ictus o embolia sistémica, muerte y sangrados, independientemente de los antecedentes de cardiopatía isquémica
ENGAGE AF-TIMI 48 ^{4,*}	Tanto para el riesgo de ictus o embolia sistémica como para el de sangrados mayores, los resultados de ambas dosis de edoxabán fueron congruentes, independientemente de los antecedentes de infarto de miocardio
<i>Resultados según los antecedentes de insuficiencia cardíaca</i>	
RE-LY ²⁷	Los beneficios de dabigatrán en la prevención de ictus y embolia sistémica, así como en sangrados mayores e intracraneales, fueron independientes de los antecedentes de insuficiencia cardíaca
ROCKET-AF ²⁸	En comparación con warfarina, los efectos de rivaroxabán fueron independientes de los antecedentes de insuficiencia cardíaca
ARISTOTLE ²⁹	Los pacientes con disfunción sistólica del ventrículo izquierdo (con o sin insuficiencia cardíaca) presentaron un riesgo incrementado de ictus/embolia sistémica o muerte en comparación con los pacientes con insuficiencia cardíaca pero con fracción de eyección conservada, y en ambos casos, más riesgo que los pacientes sin insuficiencia cardíaca o disfunción sistólica del ventrículo izquierdo. Apixabán redujo el riesgo de ambas variables en mayor medida que warfarina en los tres grupos de pacientes
ENGAGE AF-TIMI 48 ^{4,*}	Tanto para el riesgo de ictus o embolia sistémica como para el de sangrados mayores, los resultados de ambas dosis de edoxabán fueron congruentes, independientemente de los antecedentes de insuficiencia cardíaca
<i>Pacientes sometidos a cardioversión</i>	
RE-LY ³⁰	La frecuencia de ictus y sangrados mayores en los 30 días tras la cardioversión con ambas dosis de dabigatrán fue baja, y comparable a la obtenida con warfarina
ROCKET-AF ³¹	No hubo diferencias significativas en supervivencia ni en riesgo de ictus a largo plazo en los pacientes sometidos a cardioversión o ablación de fibrilación auricular, independientemente del tratamiento con rivaroxabán o warfarina.
ARISTOTLE ³²	Los eventos cardiovasculares mayores tras la cardioversión fueron raros y comparables entre apixabán y warfarina

AIT: accidente isquémico transitorio; INR: razón internacional normalizada.

* Datos tomados del material suplementario de la publicación original.

beneficios de dabigatrán fueron mayores en los lugares con peor control de INR que donde el control de INR era adecuado. Asimismo hubo una tendencia a favor de la dosis alta de edoxabán en cuanto a menor riesgo de sangrados mayores en los pacientes con peor control de INR^{4,18–20}. En cuanto a los pacientes con antecedentes de enfermedad coronaria, si bien los resultados de eficacia y seguridad fueron coherentes e independientes de esta condición con apixabán y edoxabán, en el estudio RE-LY hubo un aumento no significativo en el riesgo de infarto de miocardio con dabigatrán en comparación con warfarina, pero no de otros eventos isquémicos miocárdicos; así, en general muestra efectos positivos concordantes en pacientes con y sin historia previa de cardiopatía isquémica o de infarto de miocardio. En comparación con warfarina, los pacientes con un infarto de miocardio previo asignados a rivaroxabán presentaron una reducción no significativa del 14% en el riesgo de eventos cardíacos isquémicos^{4,24–26}.

En definitiva, tras el análisis de estos subestudios, se puede observar que los resultados de estos nuevos análisis en general coinciden bastante con los hallados en las publicaciones originales, independientemente de los antecedentes de ictus, insuficiencia renal, cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca, edad, puntuación CHADS₂ o control de la anticoagulación, lo que refuerza aún más el papel de los NACO en la prevención de las complicaciones tromboembólicas en el paciente con FA no valvular.

Aunque los datos provenientes de los ensayos clínicos, tanto en sus análisis principales como de los análisis posteriores, son bastante sólidos, consistentes y congruentes; dada su reciente introducción en el mercado, los efectos de su eficacia y seguridad en la práctica clínica son poco conocidos. Afortunadamente, cada vez están apareciendo más estudios realizados en condiciones de práctica clínica habitual que confirman la eficacia y la seguridad de los NACO (incluso documentando datos mejores de lo esperado)^{33–36}.

Con las evidencias actuales de excelentes datos con los NACO, surge la pregunta de si son todos ellos iguales. La realidad es que con los datos disponibles no se puede responder definitivamente a esta pregunta. En los ensayos clínicos se comparó cada uno de los NACO con warfarina, pero no entre ellos^{1–4}. Además, las poblaciones incluidas en los estudios eran muy diferentes entre sí, salvo en el ARISTOTLE y en el RE-LY, que fueron más parecidas (que no idénticas). Así pues, no puede afirmarse con rigor que uno u otro NACO sea significativamente superior o inferior. Sin embargo, existe alguna diferencia relevante entre los NACO, como que dabigatrán y apixabán se administran dos veces al día, mientras que rivaroxabán y edoxabán se prescriben en una toma al día. La monodosis puede facilitar el cumplimiento terapéutico, pero olvidar dosis implica más riesgo. La otra diferencia fundamental entre los NACO reside en su vía de metabolización y eliminación. Parece lógico que, en pacientes con aclaramiento de creatinina próximo a 30 ml/min, la mejor opción no sea dabigatrán (sobre todo para pacientes ancianos, pues es más probable que se produzca un deterioro brusco de la función renal en caso de deshidratación, etc.). Sin embargo, si la elección del fármaco depende de buscar máxima eficacia para reducir el ictus y la embolia sistémica, el dabigatrán a dosis de 150 mg/12 h ofrece la máxima eficacia. Si se busca la máxima seguridad, apixabán parece ofrecer el mejor perfil, mientras que rivaroxabán y edoxabán ofrecen la mayor comodidad de uso. Dabigatrán fue el primer NACO en comercializarse y, por ello, ofrece la mayor experiencia clínica con datos publicados de seguimiento medio superiores a 4 años³⁷. Existe además un factor clave y no cuantificable en la elección de un fármaco u otro por parte del médico: su experiencia y su conocimiento del fármaco, que le permiten manejar apropiadamente las dosis y tener en cuenta las posibles interacciones, complicaciones y situaciones intercurrentes.

Finalmente, los diversos estudios de coste-efectividad de los NACO, realizados en diferentes países y por distintos autores, son bastante congruentes entre sí, y en general concluyen que para los pacientes con mayor riesgo, bien de complicaciones tromboembólicas, bien de hemorragias, y los sujetos con mal control habitual de la anticoagulación con antagonistas de la vitamina K, el empleo de NACO parece la opción más recomendable^{38,39}. Sin embargo, a pesar de todas las evidencias y los estudios actualmente disponibles, la realidad es que el uso de NACO es inferior al esperado teniendo en cuenta el grado de control de INR que existe actualmente en España^{5–7}. En este sentido, las políticas restrictivas de algunas comunidades autónomas, no guiadas por criterios científicos ni de control de gasto a medio y largo plazo, sino cortoplacistas (para el control del gasto farmacéutico inmediato), probablemente van a resultar, por un lado, más caras a largo plazo y, por otro, van a impedir el acceso a estos medicamentos a muchos pacientes que realmente se beneficiarían de ellos, con consecuencias muchas veces catastróficas tanto para los pacientes como para los familiares y la propia sociedad.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen a Pablo Pons de Content Ed Net Madrid por su asistencia en la edición del manuscrito.

CONFLICTO DE INTERESES

A. Martínez-Rubio ha participado en diversos proyectos de investigación, ha recibido becas y ha participado en comités de asesoría científica de Bayer, Boehringer Ingelheim, Daiichi-Sankyo y Pfizer.

BIBLIOGRAFÍA

- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361:1139–51.
- Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:883–91.
- Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:981–92.
- Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, et al; the ENGAGE AF-TIMI 48 Investigators. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2013;369:2093–104.
- Martínez-Rubio A, Pujol Iglesias E, Bonastre Thio M, Guílera Mas E, Guindo Soldevila J. Epidemiología de la fibrilación auricular en España. *Rev Esp Cardiol Supl*. 2013;13(C):3–8.
- Barrios V, Calderón A, Escobar C, de la Figuera M. Pacientes con fibrilación auricular asistidos en consultas de atención primaria. Estudio Val-FAAP. *Rev Esp Cardiol*. 2012;65:47–53.
- Lobos-Bejarano JM, del Castillo-Rodríguez JC, Mena-González A, Alemán-Sánchez JJ, Cabrera de León A, Barón-Esquivias G, et al. Características de los pacientes y abordaje terapéutico de la fibrilación auricular en atención primaria en España. Estudio FIATE. *Med Clin (Barc)*. 2013;141:279–86.
- Barrios Alonso V, Polo García J, Lobos JM, Escobar Cervantes C, Prieto L, Vargas D, et al. Perspectiva actual de la situación de la anticoagulación en la práctica clínica de Atención Primaria. Estudio PAULA. Hipertensión. 2014;31:1–13 (Esp Congreso).
- Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2014;383:955–62.
- Diener HC, Connolly SJ, Ezekowitz MD, Wallentin L, Reilly PA, Yang S, et al; RE-LY study group. Dabigatran compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous transient ischaemic attack or stroke: a subgroup analysis of the RE-LY trial. *Lancet Neurol*. 2010;9:1157–63.
- Hankey GJ, Patel MR, Stevens SR, Becker RC, Breithardt G, Carolei A, et al; ROCKET AF Steering Committee Investigators. Rivaroxaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: a subgroup analysis of ROCKET AF. *Lancet Neurol*. 2012;11:315–22.
- Easton JD, Lopes RD, Bahit MC, Wojdyla DM, Granger CB, Wallentin L, et al; ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: a subgroup analysis of the ARISTOTLE trial. *Lancet Neurol*. 2012;11:503–11.
- Eikelboom JW, Wallentin L, Connolly SJ, Ezekowitz M, Healey JS, Oldgren J, et al. Risk of bleeding with 2 doses of dabigatran compared with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation: an analysis of the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy (RE-LY) trial. *Circulation*. 2011;123:2363–72.
- Halperin JL, Wojdyla D, Piccini JP, Lokhnygina Y, Patel MR, Breithardt G, et al. Efficacy and safety of rivaroxaban compared with warfarin among elderly patients with nonvalvular atrial fibrillation in the ROCKET-AF Trial. *Stroke*. 2012;43:A148 (2 Meeting Abstracts).
- Halvorsen S, Atar D, Yang H, De Caterina R, Erol C, Garcia D, et al. Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin according to age for stroke prevention in atrial fibrillation: observations from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J*. 2014 Feb 20. <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehu046> [Epub ahead of print].
- Oldgren J, Alings M, Darius H, Diener HC, Eikelboom J, Ezekowitz MD, et al; RE-LY Investigators. Risks for stroke, bleeding, and death in patients with atrial fibrillation receiving dabigatran or warfarin in relation to the CHADS₂ score: a subgroup analysis of the RE-LY trial. *Ann Intern Med*. 2011;155:660–7.
- Lopes RD, Al-Khatib SM, Wallentin L, Yang H, Ansell J, Bahit MC, et al. Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin according to patient risk of stroke and of bleeding in atrial fibrillation: a secondary analysis of a randomised controlled trial. *Lancet*. 2012;380:1749–58.
- Wallentin L, Yusuf S, Ezekowitz MD, Alings M, Flather M, Franzosi MG, et al; RE-LY investigators. 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;376:975–83.
- Piccini JP, Hellkamp AS, Lokhnygina Y, Patel MR, Harrell FE, Singer DE, et al; ROCKET AF Investigators. Relationship between time in therapeutic range and comparative treatment effect of rivaroxaban and warfarin: results from the ROCKET AF trial. *J Am Heart Assoc*. 2014;3:e000521.
- Wallentin L, Lopes RD, Hanna M, Thomas L, Hellkamp A, Nepal S, et al; Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation (ARISTOTLE) Investigators. Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin at different levels of predicted international normalized ratio control for stroke prevention in atrial fibrillation. *Circulation*. 2013;127:2166–76.
- Hijazi Z, Hohnloser SH, Oldgren J, Andersson U, Connolly SJ, Eikelboom JW, et al. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin in relation to baseline renal function in patients with atrial fibrillation: a RE-LY (Randomized Evaluation of Long-term Anticoagulation Therapy) trial analysis. *Circulation*. 2014;129:961–70.
- Fox KA, Piccini JP, Wojdyla D, Becker RC, Halperin JL, Nessel CC, et al. Prevention of stroke and systemic embolism with rivaroxaban compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation and moderate renal impairment. *Eur Heart J*. 2011;32:2387–94.
- Hohnloser SH, Hijazi Z, Thomas L, Alexander JH, Amerena J, Hanna M, et al. Efficacy of apixaban when compared with warfarin in relation to renal function in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J*. 2012;33:2821–30.
- Hohnloser SH, Oldgren J, Yang S, Wallentin L, Ezekowitz M, Reilly P, et al. Myocardial ischemic events in patients with atrial fibrillation treated with dabigatran or warfarin in the RE-LY (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy) trial. *Circulation*. 2012;125:669–76.
- Mahaffey KW, Stevens SR, White HD, Nessel CC, Goodman SG, Piccini JP, et al; for the ROCKET AF Investigators. Ischaemic cardiac outcomes in patients with atrial fibrillation treated with vitamin K antagonism or factor Xa inhibition: results from the ROCKET AF trial. *Eur Heart J*. 2014;35:233–41.
- Bahit MC, Lopes RD, Wojdyla DM, Hohnloser SH, Alexander JH, Lewis BS, et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation and prior coronary artery disease: insights from the ARISTOTLE trial. *Int J Cardiol*. 2013;170:215–20.
- Ferreira J, Ezekowitz MD, Connolly SJ, Brueckmann M, Fraessdorf M, Reilly PA, et al; RE-LY Investigators. Dabigatran compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and symptomatic heart failure: a subgroup analysis of the RE-LY trial. *Eur J Heart Fail*. 2013;15:1053–61.
- Van Diepen S, Hellkamp AS, Patel MR, Becker RC, Breithardt G, Hacke W, et al. Efficacy and safety of rivaroxaban in patients with heart failure and nonvalvular atrial fibrillation: insights from ROCKET AF. *Circ Heart Fail*. 2013;6:740–7.
- McMurray JJ, Ezekowitz JA, Lewis BS, Gersh BJ, Van Diepen S, Amerena J, et al; ARISTOTLE Committees and Investigators. Left ventricular systolic dysfunction, heart failure, and the risk of stroke and systemic embolism in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE trial. *Circ Heart Fail*. 2013;6:451–60.
- Nagarakanti R, Ezekowitz MD, Oldgren J, Yang S, Cherrick M, Aikens TH, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation: an analysis of patients undergoing cardioversion. *Circulation*. 2011;123:131–6.
- Piccini JP, Stevens SR, Lokhnygina Y, Patel MR, Halperin JL, Singer DE, et al; ROCKET AF Steering Committee & Investigators. Outcomes after cardioversion and atrial fibrillation ablation in patients treated with rivaroxaban and warfarin in the ROCKET AF trial. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:1998–2006.
- Flaker G, Lopes RD, Al-Khatib SM, Hermosillo AG, Hohnloser SH, Tinga B, et al; ARISTOTLE Committees and Investigators. Efficacy and safety of apixaban in patients after cardioversion for atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE

- trial (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation). *J Am Coll Cardiol.* 2014;63:1082–7.
33. Larsen TB, Rasmussen LH, Skjøth F, Due KM, Callréus T, Rosenzweig M, et al. 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;61:2264–73.
 34. Southworth MR, Reichman ME, Unger EF. Dabigatran and postmarketing reports of bleeding. *N Engl J Med.* 2013;368:1272–4.
 35. Ebertz F, Förster K, Gelbricht V, Röhlig D, Tittl L, Köhler C, et al. Real life efficacy and safety of rivaroxaban for stroke prevention in atrial fibrillation – First results of the prospective Noac Registry (NCT01588119). En: 55th American Society of Hematology (ASH) Annual Meeting and Exposition; 2013. Abstract 213 [citado 15 Jul 2014]. Disponible en: <https://ash.confex.com/ash/2012/webprogram/Paper49980.html>
 36. Martínez-Rubio A, Dan GA, Kaski JC. Rivaroxaban and stroke prevention in patients with atrial fibrillation: new evidence. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2014 Jun 19. <http://dx.doi.org/10.1586/14779072.2014.931223> [Epub ahead of print].
 37. Connolly SJ, Wallentin L, Ezekowitz MD, Eikelboom J, Oldgren J, Rely PA, et al. The long-term multicenter observational study of Dabigatran treatment in patients with atrial fibrillation (RELY-ABLE) Study. *Circulation.* 2013;128:237–43.
 38. González-Juanatey JR, Álvarez-Sabin J, Lobos JM, Martínez-Rubio A, Reverter JC, Oyagüez I, et al. Análisis coste-efectividad de dabigatrán para la prevención de ictus y embolia sistémica en fibrilación auricular no valvular en España. *Rev Esp Cardiol.* 2012;65:901–10.
 39. Harrington AR, Armstrong EP, Nolan Jr PE, Malone DC. Cost-effectiveness of apixaban, dabigatran, rivaroxaban, and warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation. *Stroke.* 2013;44:1676–81.