

## Editorial

## Definición del papel de la oclusión de la orejuela auricular izquierda en la fibrilación auricular

## Defining the Role of Left Atrial Appendage Closure in Atrial Fibrillation

Felicità Andreotti\* y Filippo Crea

Department of Cardiovascular Sciences, Catholic University, Roma, Italia

Historia del artículo:

On-line el 21 de diciembre de 2012

A pesar de más de 10 años de experiencia clínica<sup>1</sup>, el papel de la oclusión percutánea de la orejuela auricular izquierda (OAI) para pacientes con fibrilación auricular no valvular (FANV) sigue sin esclarecerse. Entre las razones que lo explican, se encuentran la complejidad de la intervención, la escasa información clínica procedente de ensayos controlados y los avances recientes en el campo de la anticoagulación. Las guías europeas sobre fibrilación auricular de 2012 le asignaron una recomendación débil, de grado IIb (es decir, utilidad/eficacia menos establecida por la evidencia), que refleja la incertidumbre existente sobre la oclusión de la OAI de pacientes con alto riesgo de ictus y contraindicaciones a largo plazo a los anticoagulantes orales<sup>2</sup>. La presentación de la experiencia de López-Mínguez et al<sup>3</sup> con el uso del dispositivo ocluidor de la orejuela Amplatzer (Amplatzer Cardiac Plug [ACP]) en pacientes con FANV es un valioso aporte a nuestro conocimiento de la OAI. Se comentan a continuación algunas cuestiones y preocupaciones prácticas relativas a la oclusión de la OAI en estos pacientes, con el objetivo de facilitar que el lector pueda hacerse una opinión informada acerca de la oclusión percutánea de la OAI.

### FUNDAMENTO DE LA OCLUSIÓN DE LA OREJUELA AURICULAR IZQUIERDA EN LA FIBRILACIÓN AURICULAR

El objetivo de esta intervención es excluir del resto de la circulación una fuente importante de tromboembolias en pacientes con aurículas dilatadas y con una mala contracción, sin necesidad de usar un tratamiento antitrombótico a largo plazo. Esta intervención tiene dos posibles ventajas: la prevención de los episodios isquémicos causados por los émbolos originados por trombos situados en la OAI y la supresión del tratamiento antitrombótico a los pocos meses de la intervención, con lo que se evita el riesgo hemorrágico asociado al uso a largo plazo de fármacos antitrombóticos.

#### VÉASE CONTENIDO RELACIONADO:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2012.04.024>, Rev Esp Cardiol. 2013;66:90-7.

\* Autor para correspondencia: Department of Cardiovascular Sciences, Catholic University, Largo F. Vito 1, 00168 Roma, Italia.

Correo electrónico: [felicità.andreotti@iol.it](mailto:felicità.andreotti@iol.it) (F. Andreotti).

Full English text available from: [www.revvespcardiol.org/en](http://www.revvespcardiol.org/en)

### ¿Y EN QUÉ MEDIDA LAS TROMBOEMBOLIAS QUE SE DAN EN LA FIBRILACIÓN AURICULAR PROCEDEN DEL CORAZÓN Y CONCRETAMENTE DE LA OREJUELA AURICULAR IZQUIERDA?

En un subgrupo de aproximadamente 800 pacientes con FANV incluidos en el ensayo *Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III*<sup>4</sup>, las placas aórticas complejas se detectaron mediante ecocardiografía transesofágica (ETE) en el 25% y mostraron correlación independiente con los episodios tromboembólicos, con un riesgo que no difería del asociado a la presencia de trombos en la OAI, detectados en el 10% (riesgos relativos = 2,1 frente a riesgos relativos = 2,5). Así pues, es probable que la embolia aterotrombótica, además de la cardioembolia, puedan contribuir también a producir los episodios isquémicos en los pacientes con FANV. En una reciente revisión de estudios de autopsia, quirúrgicos o de ETE se ha observado que, en pacientes con FANV, aproximadamente un 10% de los trombos auriculares izquierdos (27 de 254) se encontraban fuera de la OAI, y aumentaron hasta aproximadamente el 20% en los que no estaban adecuadamente anticoagulados o tenían disfunción ventricular izquierda o antecedente de ictus<sup>5</sup>. Es interesante señalar que, en los pacientes con fibrilación auricular valvular, más del 50% de los trombos auriculares izquierdos (334 de 592) se encontraban fuera de la OAI; esta observación puede explicar los resultados contradictorios observados con la exclusión quirúrgica de la OAI<sup>2,5</sup>. Así pues, la oclusión percutánea de la OAI es un tratamiento localizado por lo que frecuentemente parece ser un problema más amplio.

### ¿EN QUÉ MEDIDA SON TROMBOGÉNICOS LOS DISPOSITIVOS DE OCLUSIÓN DISPONIBLES Y QUÉ PAUTAS ANTITROMBÓTICAS SE HAN UTILIZADO?

Actualmente se utilizan dos dispositivos de oclusión autoexpansivos: el dispositivo Watchman —un filtro en forma de paracaídas, con anclajes de fijación en la parte media de su perímetro— y el ACP —un sistema de tres partes formado por un lóbulo de anclaje unido mediante una cintura flexible a un disco de cierre hermético proximal—<sup>1,6</sup>. Un tercer sistema, el PLAATO (*Percutaneous Left Atrial Appendage Transcatheter Occlusion*), dejó de utilizarse por razones económicas<sup>7</sup>. Las ETE seriadas han documentado la formación de un trombo en el lado luminal del dispositivo con una frecuencia variable, de un 4<sup>8</sup> a un 10<sup>6</sup> o incluso un 14%<sup>3</sup> de los casos. Las tasas de trombosis del dispositivo parecen ser directamente proporcionales a la frecuencia de las ETE

seriadas<sup>3</sup> (dicho de otro modo, cuanto más se busca, más se encuentra) e inversamente proporcionales al uso simultáneo de warfarina<sup>8</sup>. La detección de trombos es más frecuente en los primeros meses siguientes al implante<sup>3</sup>; presumiblemente las tasas de trombosis se reducen con la endotelización completa de las superficies del cuerpo extraño.

Se han utilizado diversas pautas antitrombóticas con el cierre de la OAI. En el ensayo del sistema Watchman de la OAI para la protección embólica en pacientes con fibrilación auricular (PROTECT-AF)<sup>9</sup>, se administró warfarina durante 45 días y se realizó una ETE en ese lapso; a continuación se utilizó un tratamiento antiagregante plaquetario combinado doble (TAD) con ácido acetilsalicílico (AAS) y clopidogrel hasta la ETE de control realizada a los 6 meses, seguidos de AAS solo. Sin embargo, en el 14% de los pacientes se continuó con la warfarina después de los 45 días, y en el 8% de los pacientes se la mantuvo después de los 6 meses, debido a un cierre incompleto de la OAI (que se definió por un flujo residual > 5 mm) o a la formación de un trombo en el dispositivo<sup>9</sup>. Un registro más reciente de 150 pacientes tratados con el dispositivo ocluidor Watchman indica que la prescripción de TAD durante 6 meses seguida de AAS solo puede ser pauta antitrombótica suficiente<sup>10</sup>. Con el empleo del dispositivo ACP, se ha evitado el uso de warfarina y se ha prescrito TAD durante un tiempo variable: bien 1 mes de TAD seguido de 3-4 meses de AAS<sup>6</sup>, bien 3 meses de TAD seguidos de un periodo de hasta 6 meses con AAS<sup>2</sup>. En caso de formarse un trombo en el dispositivo, se prolongó el empleo de TAD y se administró heparina subcutánea durante 2 semanas, tras lo cual se realizó una ETE<sup>2</sup>. Está claro que tanto la duración como el tipo de tratamiento antitrombótico prescrito después de la implantación están evolucionando y resta definirlos.

### ¿CUÁLES SON LOS RIESGOS HEMORRÁGICOS RELATIVOS CON EL ÁCIDO ACETILSALICÍLICO, EL TRATAMIENTO ANTIAGREGANTE PLAQUETARIO COMBINADO DOBLE, LA WARFARINA O LOS NUEVOS ANTICOAGULANTES EN LOS PACIENTES CON FIBRILACIÓN AURICULAR NO VALVULAR?

En el ensayo BAFTA (*Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study*)<sup>11</sup>, se estudió a aproximadamente 1.000 pacientes de edad ≥ 75 años a los que se asignó aleatoriamente a AAS 75 mg/día o warfarina (objetivo de razón internacional normalizada, 2-3) con un seguimiento de 2,7 años. Las tasas anuales de hemorragias mayores fueron del 2% con AAS y el 1,9% con warfarina, y las de hemorragias intracraneales fueron del 0,5% con AAS y el 0,6% con warfarina. En el ensayo ACTIVE W (*Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events*)<sup>12</sup>, se asignó aleatoriamente a aproximadamente 6.600 pacientes a los grupos de AAS 75-100 mg/día más clopidogrel 75 mg/día (TAD) o warfarina (objetivo de razón internacional normalizada, 2-3), con un seguimiento de 1,3 años. Las tasas anuales de hemorragias mayores fueron del 2,4 con TAD y el 2,2% con warfarina y las de ictus hemorrágicos, del 0,12 con TAD y el 0,36% (p = 0,036) con warfarina. En el ensayo AVERROES<sup>13</sup>, se asignó aleatoriamente a aproximadamente 5.600 pacientes con FANV no aptos para warfarina a los grupos de AAS 81-324 mg/día (más del 90% tomó dosis ≤ 162 mg/día) o de apixabán 5 mg dos veces al día, con un seguimiento medio de 1,1 años. Las tasas anuales de hemorragias mayores fueron del 1,2% con AAS y el 1,4% con apixabán y las de ictus hemorrágicos, del 0,3% con AAS y el 0,2% con apixabán. En los tres ensayos citados, la eficacia y el beneficio clínico neto fueron significativamente mayores con la anticoagulación que con los antiagregantes plaquetarios. Así pues, es posible que el potencial hemorrágico del AAS o del TAD no sea inferior al de la warfarina o los nuevos anticoagulantes orales. Además, en los pacientes con

FANV, los nuevos anticoagulantes orales dabigatrán, rivaroxabán y apixabán han producido unas tasas de hemorragia intracraneal y de hemorragia mortal inferiores a las de la warfarina, con eficacia similar o superior<sup>14</sup>.

### ¿ES MEJOR LA OCLUSIÓN DE LA OREJUELA AURICULAR IZQUIERDA QUE WARFARINA PARA LA PREVENCIÓN DEL ICTUS?

En el ensayo sin enmascarar PROTECT-AF<sup>9</sup>, se estudió durante una media de 18 meses a pacientes con FANV y puntuación CHADS (insuficiencia cardiaca congestiva, hipertensión, edad ≥ 75, diabetes mellitus e ictus) > 1 y se los asignó aleatoriamente a oclusión de la OAI (n = 463) o warfarina (n = 244). Se excluyó del ensayo a los pacientes con contraindicaciones para warfarina, trombo en la OAI, foramen oval permeable o ateroma aórtico móvil<sup>9</sup>. Después de la intervención, se realizaron ETE a los 1,5, 6 y 12 meses para evaluar la posición del dispositivo y el flujo peridispositivo<sup>9</sup>. Con la intervención, comparada con la warfarina, la razón de riesgos de ictus, embolia sistémica y muerte de causa cardiovascular o inexplicada fue razón de riesgos = 0,63 (intervalo de confianza, 0,33-1,17); el ictus isquémico fue numéricamente más frecuente (el 2,2% anual con la intervención frente al 1,6% anual con warfarina), mientras que el ictus hemorrágico fue claramente menos común (el 0,1% anual con la intervención frente al 1,6% anual con warfarina) en el grupo de intervención<sup>9</sup>. Este ensayo indica que la eficacia de la oclusión de la OAI no es inferior a la de usar warfarina a largo plazo, con tasas de hemorragia cerebral inferiores, pero con tasas de ictus similares. Hasta la fecha, el PROTECT-AF es el único ensayo aleatorizado<sup>9</sup> sobre oclusión de la OAI; se trata de un ensayo con una potencia estadística relativamente baja (como indica el amplio intervalo de confianza) y, puesto que compara el dispositivo utilizado para realizar la oclusión de la OAI con el uso a largo plazo de warfarina, los resultados no son directamente aplicables a la población no apta para esta. En la tabla se resumen los posibles riesgos y beneficios de la oclusión de la OAI en comparación con el uso de warfarina en pacientes con FANV.

### ¿LA OCLUSIÓN DE LA OREJUELA AURICULAR IZQUIERDA ACTUALMENTE COMPORTA RIESGO?

Inicialmente se produce una concentración de eventos adversos, y hay una clara curva de aprendizaje en la intervención de oclusión de la OAI. En el ensayo PROTECT-AF<sup>9</sup>, las tasas anuales de episodios evaluables en cuanto a la seguridad fueron del 7,4% con la intervención (más de la mitad en el mismo día de la intervención) frente al 4,4% con el uso de warfarina a largo plazo. Estos episodios incluyeron casos de derrame pericárdico grave con necesidad de drenaje y casos de embolización del dispositivo<sup>9</sup>. Con la mayor experiencia del operador, la tasa de episodios periintervención en un plazo de 7 días se redujo de un 10 a un 5%<sup>8</sup>. La mayor parte de los ictus observados después de la oclusión de la OAI se debieron a embolias gaseosas<sup>9</sup>; la discapacidad asociada al ictus o la muerte fueron más frecuentes con la intervención que con la warfarina<sup>8</sup>. En algunos centros se utilizó profilaxis contra la endocarditis durante unos meses, seguida de un control mediante ETE<sup>6</sup>.

### ¿QUÉ AÑADE LA SERIE DE LÓPEZ-MÍNGUEZ ET AL A LOS CONOCIMIENTOS ACTUALES?

Se trata de un estudio monocéntrico de 35 pacientes consecutivos con FANV considerados no aptos para anticoagulación a largo plazo, a los que se practicó una oclusión de la OAI empleando el ACP<sup>3</sup>. Los autores describen admirablemente los

**Tabla**

Posibles riesgos y beneficios de la oclusión de la orejuela auricular izquierda en comparación con warfarina en pacientes con fibrilación auricular no valvular

Oclusión de OAI	Warfarina
<p><b>Pros</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Exclusión de una importante fuente de tromboembolias</li> <li>• No requiere tratamiento antitrombótico a largo plazo</li> <li>• En el PROTECT-AF, tasas de ictus hemorrágicos inferiores a las de warfarina</li> <li>• En pacientes no aptos para anticoagulación, tasas de ictus isquémicos y hemorrágicos posiblemente inferiores que con antiagregantes plaquetarios o placebo (pendiente de evaluación)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prevención efectiva del ictus en comparación con placebo, ácido acetilsalicílico o tratamiento antiagregante plaquetario combinado doble en la FANV</li> <li>• Tratamiento sistémico de una posible gran fuente de tromboembolias</li> <li>• INR: buena medida de la efectividad anticoagulante</li> <li>• En el PROTECT-AF, tasas no inferiores de ictus, embolia sistémica y muerte cardiovascular en comparación con la oclusión de la OAI</li> <li>• No invasivo, sencillo, requiere poca o ninguna formación específica</li> <li>• Registro de resultados establecido</li> <li>• Barata</li> </ul>
<p><b>Contras</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tratamiento local para una potencial fuente de tromboembolias aún mayor</li> <li>• Un solo ensayo aleatorizado en una población relativamente pequeña de candidatos a warfarina</li> <li>• Superficie de cuerpo extraño trombógena en los primeros meses, hasta que tiene lugar la endotelización</li> <li>• Intervención subóptima en hasta un 30% de los pacientes: hasta un 10% de fallos de implantes, aproximadamente un 10% de complicaciones periintervención y un 10% de casos con pauta antitrombótica prologada</li> <li>• Curva de aprendizaje y formación especializada que tener en cuenta. Intervención realizada generalmente con guía por ETE o ecocardiografía intracardiaca. Es recomendable obtener ETE seriadas durante los primeros meses</li> <li>• Invasiva. Efectos adversos del medio de contraste en, por ejemplo, la función renal</li> <li>• Costes iniciales</li> <li>• Seguridad a largo plazo desconocida</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Supervisión frecuente</li> <li>• Interacciones con otros fármacos y con los alimentos</li> <li>• <math>\geq 30\%</math> de los pacientes tratados no se encuentran en la banda terapéutica</li> <li>• Cumplimiento subóptimo y que se reducen con el paso del tiempo</li> <li>• Uso insuficiente en pacientes ancianos, en los que es más necesaria la prevención del ictus</li> <li>• La tasa anual de hemorragias mayores es de aproximadamente un 2-3%, incluidas las hemorragias intracraneales (un 0,5% anual)</li> </ul>

ETE: ecocardiografía transesofágica; FANV: fibrilación auricular no valvular; INR: razón internacional normalizada; OAI: orejuela auricular izquierda; PROTECT-AF: *Watchman Left Atrial Appendage System for Embolic Protection in Patients With Atrial Fibrillation*.

aspectos técnicos de la intervención y la evolución natural de los pacientes durante un periodo de hasta 1 año, así como los dispositivos implantados, con supervisión por ETE a las 24 h y tras 1, 3, 6 y 12 meses. No obstante, hay que tener en cuenta dos aspectos: la falta de un grupo de control contemporáneo (el empleo de controles históricos como referencia es algo que debe desaconsejarse) y el tamaño muestral insuficiente, con limitada potencia estadística para evaluar la seguridad y la eficacia clínicas.

### EN OPINIÓN DE LOS AUTORES, ¿QUÉ PACIENTES SERÍAN CANDIDATOS A LA OCLUSIÓN DE LA OREJUELA AURICULAR IZQUIERDA?

Serían candidatos a oclusión de la OAI los pacientes con FANV que tienen una esperanza de vida  $\geq 1$  año, alto riesgo tromboembólico (CHADS  $\geq 2$ ) y ya sea un riesgo hemorrágico muy alto (puntuación HAS-BLED [hipertensión, función hepática anormal, función renal anormal, antecedentes de ictus, antecedentes de hemorragia, razón internacional normalizada lábil, edad  $\geq 65$  años, consumo simultáneo de alcohol o tratamiento farmacológico simultáneo]  $> 3$ ) o una contraindicación absoluta para la anticoagulación a largo plazo. Las contraindicaciones absolutas para el uso de warfarina pueden ser hemorragias mayores activas o recientes no causadas por procedimientos invasivos<sup>3</sup>, los antecedentes de hemorragia intracraneal, ya sea espontánea o aparecida durante el uso de warfarina, los trastornos hemorrágicos crónicos de causa hemática (p. ej., trombocitopenia y enfermedades mieloproliferativas), la falta de cumplimiento o el mal control de la razón internacional normalizada y la hepatopatía grave. En nuestra opinión, no se debe considerar esta intervención para pacientes con esperanza de vida  $< 1$  año, signos en la ETE de trombo en la OAI (riesgo tromboembólico de la intervención demasiado alto) o con riesgo tromboembólico bajo o riesgo hemorrágico bajo (el riesgo de la intervención contrarresta los posibles beneficios).

### CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS

La oclusión percutánea de la OAI en pacientes con FANV parece no ser inferior al uso de warfarina para la prevención de todos los tipos de ictus, la embolia sistémica y la muerte cardiovascular, pero es una intervención que comporta riesgos. Además, la evidencia obtenida en ensayos clínicos es escasa. Se recomienda una precaución extrema al realizar los implantes y al interpretar los datos clínicos existentes. En futuros ensayos controlados se deberá abordar dos cuestiones principales: *a*) de los pacientes no aptos para anticoagulación, cuáles son las tasas de ictus isquémicos asociadas a la oclusión de la OAI en comparación con el tratamiento antiagregante plaquetario a largo plazo o la ausencia de tratamiento antitrombótico, y *b*) en pacientes aptos para la anticoagulación, cuáles son las tasas totales de ictus (en especial hemorrágicos) asociados a la oclusión de la OAI en comparación con las que se dan con warfarina o uno de los nuevos anticoagulantes orales (abordada en el ensayo PROTECT-AF)<sup>9,15</sup>. Esta última estrategia están explorando actualmente el ensayo PREVAIL (un ensayo prospectivo que emplea el dispositivo Watchman) y ensayos controlados y aleatorizados sobre ACP<sup>1</sup>.

### CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Landmesser U, Holmes Jr DR. Left atrial appendage closure: a percutaneous transcatheter approach for stroke prevention in atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2012;33:698-704.
2. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, et al; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). 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. *Eur Heart J*. 2012; 33:2719-47. <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehs253>.

3. López-Mínguez JR, Eldoayen-Gragera J, González-Fernández R, Fernández-Vegas C, Fuentes-Cañamero ME, Millán-Nuñez V, et al. Resultados inmediatos y a más de un año en 35 pacientes consecutivos a los que se realiza cierre de orejuela izquierda con el dispositivo Amplatzer Cardiac Plug. *Rev Esp Cardiol*. 2013;66:90-7.
4. Zabalgoitia M, Halperin JL, Pearce LA, Blackshear JL, Asinger RW, Hart RG; Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III Investigators. Transesophageal echocardiographic correlates of clinical risk of thromboembolism in nonvalvular atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 1998;31:1622-6.
5. Mahajan R, Brooks AG, Sullivan T, Lim HS, Alasady M, Abed HS, et al. Importance of the underlying substrate in determining thrombus location in atrial fibrillation: implications for left atrial appendage closure. *Heart*. 2012;98:1120-6.
6. Guérios EE, Schmid M, Gloekler S, Khattab AA, Wenaweser PM, Windecker S, et al. Left atrial appendage closure with the Amplatzer Cardiac Plug in patients with atrial fibrillation. *Arq Bras Cardiol*. 2012;98:528-36.
7. Bayard YL, Omran H, Neuzil P, Thuesen L, Pichler M, Rowland E, et al. PLAATO (Percutaneous Left Atrial Appendage Transcatheter Occlusion) for prevention of cardioembolic stroke in non-anticoagulation eligible atrial fibrillation patients: results from the European PLAATO study. *EuroIntervention*. 2010;6:220-6.
8. Reddy VY, Holmes D, Doshi SK, Neuzil P, Kar S. Safety of percutaneous left atrial appendage closure: results from the Watchman Left Atrial Appendage System for Embolic Protection in Patients with AF (PROTECT AF) clinical trial and the continued access registry. *Circulation*. 2011;123:417-24.
9. Holmes DR, Reddy VY, Turi ZG, Doshi SK, Sievert H, Buchbinder M, et al; PROTECT AF Investigators. Percutaneous closure of the left atrial appendage versus warfarin therapy for prevention of stroke in patients with atrial fibrillation: a randomized, non-inferiority trial. *Lancet*. 2009;374:534-42.
10. Without warfarin, Watchman still prevents strokes, says registry [citado 15 Sep 2012]. Disponible en: [www.theheart.org/article/1398695.do](http://www.theheart.org/article/1398695.do)
11. Mant J, Hobbs FD, Fletcher K, Roalfe A, Fitzmaurice D, Lip GY, et al; BAFTA investigators. Midland Research Practices Network (MidReC). Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2007;370:493-503.
12. ACTIVE Writing Group of the ACTIVE Investigators, Connolly S, Pogue J, Hart R, Pfeffer M, Hohnloser S, Chrolavicius S, et al. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2006;367:1903-12.
13. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, Diener HC, Hart R, Golitsyn S, et al; AVERROES Steering Committee and Investigators. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;364:806-17.
14. De Caterina R, Husted S, Wallentin L, Andreotti F, Arnesen H, Bachmann F, et al. New oral anticoagulants in atrial fibrillation and acute coronary syndromes: ESC working group on thrombosis-task force on anticoagulants in heart disease position paper. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59:1413-25.
15. Andreotti F, Pafundi T. Los nuevos anticoagulantes y el futuro de la cardiología. *Rev Esp Cardiol*. 2010;63:1223-9.