afectando el tabique interventricular, progresiva y con obstrucción significativa del tracto de salida del ventricular izquierdo en el 40% de los casos^{7,8}. Aunque el algoritmo terapéutico de los pacientes con SL e hipertrofia ventricular izquierda es similar a la de los pacientes con MCH familiar debido a su analogía (pese a no hay medicina basada en la experiencia que lo avale), parece claro que la fisiopatología y la dinámica de la MCH en el SL difieren de la hipertrofia ventricular por otras causas. Por el contrario, la manifestación cardíaca más frecuente en el SN es la estenosis de la válvula pulmonar debida a displasia valvular, seguida a distancia de la MCH, la estenosis mitral y las comunicaciones interauriculares, interventriculares y auriculoventriculares o, excepcionalmente, el ventrículo derecho con doble salida.

Hasta la fecha, no está claro si el genotipo puede influir en el curso clínico de los pacientes con SL que presentan MCH, especialmente teniendo en cuenta que muchos de los pacientes afectos descritos en la literatura son niños y no hay estudios de seguimiento con el número de pacientes necesario. Sin embargo, los artículos previamente publicados aportan la suficiente evidencia para poder afirmar que el pronóstico a largo plazo parece benigno en los pacientes con SL que tienen tan solo anomalías cardíacas leves, mientras que cuando se combina con MCH la mortalidad cardíaca es mayor, tal como ocurre en la MCH primaria⁹.

Efrén Martínez-Quintana^{a,*} y Fayna Rodríguez-González^b

^aServicio de Cardiología, Complejo Hospitalario Universitario Insular-Materno Infantil, Las Palmas de Gran Canaria, España

^bServicio de Oftalmología, Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín, Las Palmas de Gran Canaria, España

* Autor para correspondencia:

Correo electrónico: efrencardio@gmail.com (E. Martínez-Quintana).

On-line el 5 de julio de 2013

BIBLIOGRAFÍA

1. Carcavilla A, Santomé JL, Pinto I, Sánchez-Pozo J, Guillén-Navarro E, Martín-Frías M, et al. Síndrome LEOPARD: una variante del síndrome de Noonan con fuerte asociación a miocardiopatía hipertrófica. *Rev Esp Cardiol.* 2013;66:350-6.
2. Lauriol J, Kontaridis MI. PTPN11-associated mutations in the heart: has LEOPARD changed its RASpots? *Trends Cardiovasc Med.* 2011;21:97-104.
3. Musante L, Kehl HG, Majewski F, Meinecke P, Schweiger S, Gillesen-Kaesbach G, et al. Spectrum of mutations in PTPN11 and genotype-phenotype correlation in 96 patients with Noonan syndrome and five patients with cardio-facio-cutaneous syndrome. *Eur J Hum Genet.* 2003;11:201-6.
4. Niihori T, Aoki Y, Narumi Y, Neri G, Cavé H, Verloes A, et al. Germline KRAS and BRAF mutations in cardio-facio-cutaneous syndrome. *Nat Genet.* 2006;38:294-6.
5. Kontaridis MI, Swanson KD, David FS, Barford D, Neel BG. PTPN11 (Shp2) mutations in LEOPARD syndrome have dominant negative, not activating, effects. *J Biol Chem.* 2006;281:6785-92.
6. Tartaglia M, Martinelli S, Stella L, Bocchinfuso G, Flex E, Corceddu V, et al. Diversity and functional consequences of germline and somatic PTPN11 mutations in human disease. *Am J Hum Genet.* 2006;78:279-90.
7. Sarkozy A, Digilio MC, Dallapiccola B. LEOPARD syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* 2008;3:13.
8. Martínez-Quintana E, Rodríguez-González F. LEOPARD syndrome: clinical features and gene mutations. *Mol Syndromol.* 2012;3:145-57.
9. Limongelli G, Sarkozy A, Pacileo G, Calabrò P, Digilio MC, Maddaloni V, et al. Genotype-phenotype analysis and natural history of left ventricular hypertrophy in LEOPARD syndrome. *Am J Med Genet A.* 2008;146A:620-8.

VÉASE CONTENIDO RELACIONADO:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2012.09.017>

<http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2013.05.006>

Nuevos anticoagulantes orales en fibrilación auricular no valvular: resultados e implicaciones del estudio ROCKET

New Oral Anticoagulants in Nonvalvular Atrial Fibrillation: Findings and Implications of the ROCKET Study

Sra. Editora:

En relación con el artículo «Resultados e implicaciones del estudio ROCKET»¹, estamos de acuerdo con López-Sendón et al en que los resultados del estudio ROCKET² justificaron que las agencias reguladoras de medicamentos aprobaran el uso de rivaroxabán^{3,4} y en que dichos resultados podrían contribuir a cambiar la estrategia de prevención del ictus y la embolia sistémica en el contexto de la fibrilación auricular, dado que los nuevos anticoagulantes orales representan un gran avance en la terapéutica. Sin embargo, varios aspectos tienen especial repercusión a la hora de valorar las implicaciones clínicas del estudio ROCKET, y merecen revisión.

El primero de ellos está relacionado con la eficacia de rivaroxabán frente a warfarina. Respecto a este punto, hemos detectado una contradicción en el texto. Mientras que en el apartado «Resultados del estudio ROCKET» se dice que en el análisis por intención de tratar no se observaron diferencias significativas en el objetivo de eficacia, en «Implicaciones clínicas del estudio ROCKET» se dice que, por su mayor eficacia y su facilidad de administración, los nuevos anticoagulantes deberían desplazar a la warfarina en la prevención del ictus secundario a fibrilación auricular en la mayoría de los casos, si el coste que implica lo permite. Entendemos que, independientemente de los costes que conlleva, esto resulta una incongruencia si se tiene en cuenta que rivaroxabán no se ha demostrado superior a warfarina.

Por otra parte, respecto al riesgo de complicaciones hemorrágicas, estamos de acuerdo con los autores en que rivaroxabán

no aumentó el riesgo de hemorragias graves o clínicamente relevantes frente a warfarina y redujo significativamente las hemorragias intracraneales y fatales. Sin embargo, echamos en falta la alusión al incremento de las hemorragias gastrointestinales graves en el grupo tratado con rivaroxabán respecto a warfarina (*odds ratio* = 1,60; intervalo de confianza del 95%, 1,29-1,98)⁵.

Además, aunque es cierto que los nuevos anticoagulantes orales representan un gran avance en terapéutica, no podemos olvidar sus limitaciones. De hecho, aunque no necesitar monitorización se considera una ventaja, la falta de seguimiento podría afectar a la adherencia al tratamiento. Teniendo en cuenta la corta semivida de estos fármacos, este aspecto cobra especial importancia, ya que los olvidos de dosis pueden afectar en poco tiempo a la efectividad del tratamiento⁶. Una baja adherencia podría anular el beneficio clínico de los nuevos anticoagulantes orales frente a los antagonistas de la vitamina K e incluso aumentar el riesgo de ictus o embolia sistémica. Como se observó en el estudio ROCKET, los pacientes que interrumpieron el tratamiento con rivaroxabán, en comparación con los que suspendieron la warfarina, presentaron mayor incidencia de ictus o embolia sistémica². Asimismo, otras limitaciones nada desdeñables para el uso de los nuevos anticoagulantes orales son la ausencia de un antídoto específico que permita revertir su efecto y la poca experiencia existente en el manejo de las complicaciones hemorrágicas en pacientes tratados con estos fármacos⁷. Por último, como ocurre con cualquier fármaco nuevo, la información disponible sobre su seguridad es, a día de hoy, escasa.

Por todo lo expuesto, no estamos de acuerdo con los autores cuando consideran que los nuevos anticoagulantes orales deberían desplazar a la warfarina en la mayoría de los casos si el coste lo permite. Queda claro que el coste directo del tratamiento con los nuevos anticoagulantes es ostensiblemente superior al del tratamiento con antagonistas de la vitamina K⁸. Sin embargo, no

son los criterios economicistas los únicos motivos que nos mueven a ser cautelosos en la introducción de estos fármacos, pues también hay importantes aspectos relativos a la seguridad que merecen consideración.

M. Dolores Vega-Coca*, Laila Abdel-Kader, Carmen Beltrán-Calvo y Teresa Molina-López

Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía (AETSA), Sevilla, España

* Autor para correspondencia:

Correo electrónico: mariad.vega.ext@juntadeandalucia.es (M.D. Vega-Coca).

On-line el 16 de julio de 2013

BIBLIOGRAFÍA

1. López-Sendón J, Merino JL. Resultados e implicaciones del estudio ROCKET. Rev Esp Cardiol Supl. 2013;13C:42-6.

- 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.
- European Medicines Agency. Xarelto, Rivaroxaban in atrial fibrillation approval. Sep 22, 2011. Disponible en: <http://www.ema.europa.eu> [consultado 23 Abr 2013].
- US Food and Drug Administration. Xarelto, Rivaroxaban approval. Nov 4, 2011. Disponible en: <http://www.fda.gov>
- Wells G, Coyle D, Cameron C, Steiner S, Coyle K, Kelly S, et al. Safety, effectiveness, and cost-effectiveness of new oral anticoagulants compared with warfarin in preventing stroke and other cardiovascular events in patients with atrial fibrillation. [Internet] [citado 23 Abr 2013]. Ottawa: Canadian Collaborative for Drug Safety. Effectiveness and Network Meta-Analysis. 2012;33. Disponible en: http://www.cadth.ca/media/pdf/NOAC_Therapeutic_Review_final_report.pdf
- Bereznicki LR, Peterson GM. New antithrombotics for atrial fibrillation. Cardiovasc Ther. 2010;28:278-86.
- Mateo J. Nuevos anticoagulantes orales y su papel en la práctica clínica. Rev Esp Cardiol Supl. 2013;13C:33-41.
- BotPLUS 2.0 [Internet] [citado 23 Abr 2013]. Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos; 2013. Disponible en: <http://botplusweb.portalfarma.com/>

VÉASE CONTENIDO RELACIONADO:

[http://dx.doi.org/10.1016/S1131-3587\(13\)70058-X](http://dx.doi.org/10.1016/S1131-3587(13)70058-X)

<http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2013.05.008>

<http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2013.05.005>

Nuevos anticoagulantes orales en fibrilación auricular no valvular: resultados e implicaciones del estudio ROCKET. Respuesta

New Oral Anticoagulants in Nonvalvular Atrial Fibrillation: Findings and Implications of the ROCKET Study. Response

Sra. Editora:

Agradecemos su interés en nuestro artículo de revisión^{1,2}. En algunos aspectos de su carta estamos de acuerdo, pero en otros, en desacuerdo, probablemente como consecuencia de que debemos tener opiniones muy dispares en la valoración global de los nuevos anticoagulantes orales. A continuación, exponemos punto por punto, nuestros comentarios a su carta:

- Hemorragias.** Correcto, hay un aumento de hemorragias digestivas en pacientes tratados con rivaroxabán. Se puede encontrar los datos a los que se refieren en el apéndice de la publicación original, junto con muchos otros. Sin embargo, y aunque el número total de hemorragias graves fue igual en los dos grupos -1,04 (0,90-1,20)-, el número de las hemorragias más graves, las intracraneales -0,67 (0,47-0,93; $p < 0,02$)- y las fatales -0,50 (0,31-0,79; $p < 0,003$)-, fue menor en el grupo de rivaroxabán. Por ello, en nuestra opinión, las conclusiones prácticas del estudio sobre este aspecto son que: *a*) las hemorragias son un problema con cualquier fármaco anticoagulante, y *b*) el análisis integral del riesgo hemorrágico es favorable al rivaroxabán frente a la warfarina, pues reduce las hemorragias más graves.
- Eficacia.** Cierto, aunque el análisis general demostró no inferioridad para reducir los episodios embólicos por intención de tratar, sí hubo una reducción de hemorragias intracraneales y también una disminución de embolias en los enfermos que recibieron tratamiento para ambos fármacos de acuerdo con el protocolo: 0,79 (0,66-0,96) ($p < 0,001$). Quizá los resultados de este estudio no sean tan llamativos como los de otros con nuevos anticoagulantes, pero sí se puede afirmar que hay un beneficio asociado al rivaroxabán frente a la warfarina. Este probablemente también haya sido el juicio de la Agencia Europea del Medicamento³, el Ministerio de Sanidad y la Agencia Española

de Medicamentos y Productos Sanitarios⁴ al aprobar este fármaco como sustituto de la warfarina para este tipo de pacientes. De este modo, creemos que no hay ninguna incongruencia en lo que exponemos en nuestro artículo.

- Adherencia al tratamiento.** Por supuesto, no se puede olvidar que los anticoagulantes, nuevos o antiguos, impiden la correcta coagulación y, por lo tanto, siempre hay un riesgo de hemorragia. Se deben utilizar solo con prescripción médica y exigen una formación adecuada del paciente y seleccionar a los candidatos por su capacidad de entender qué toman, por qué lo toman y cómo deben tomarlo. Hay pacientes con indicación de anticoagulación a los que no se debe anticoagular cuando se sospecha que no se van a cumplir estas condiciones. A pesar de todo, hipotetizar que la ausencia de necesidad de un seguimiento frecuente va a llevar a una menor adherencia al tratamiento, que a la postre lleve a una mayor incidencia de eventos embólicos, es una mera especulación que habría que sustentar con alguna evidencia clínica.
- La corta semivida.** Creemos que es una ventaja y no lo contrario, como opinan en su carta. Si un enfermo con un nuevo anticoagulante oral pierde una dosis, está unas horas sin anticoagulación. Si un enfermo que recibe warfarina/acenocumarol (lo tome correctamente o no) presenta un INR por debajo del rango terapéutico, puede estar no unas horas, sino meses sin una correcta anticoagulación y, por lo tanto, sin ninguna protección. Si un enfermo tiene una hemorragia, deja de estar anticoagulado en unas horas con un nuevo anticoagulante oral, frente a días para el caso de la warfarina. Por lo tanto, es más preocupante la anticoagulación con fármacos de larga vida de acción.
- Antídoto.** ¿Cuál es el antídoto de la warfarina? ¿Y el del acenocumarol? Hay estrategias para revertir el proceso anticoagulante, no antídotos.
- Limitaciones del rivaroxabán.** Aunque fueran reales las posibles limitaciones mencionadas del rivaroxabán frente a la warfarina, no parecen haber tenido un impacto suficiente para contrarrestar los beneficios del rivaroxabán mostrados en el estudio ROCKET.
- Información disponible escasa.** ¿Cuántos enfermos están incluidos en ensayos clínicos controlados con warfarina? Unos cientos. ¿Con acenocumarol (el anticoagulante oral que utilizamos en España)? Ninguno. ¡No tenemos ninguna evidencia científica de