



UNIVERSIDAD DE SEVILLA

FACULTAD DE FARMACIA

DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGÍA

# **NUEVOS ANTICOAGULANTES ORALES: VENTAJAS E INCONVENIENTES**



**Autora:** Carmen Fuensanta Salazar Pérez

**Tutora:** M<sup>a</sup> Ángeles Fernández Arche

Sevilla, Julio de 2017



**TRABAJO DE FIN DE GRADO**

**GRADO EN FARMACIA**

**DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGÍA**

**FACULTAD DE FARMACIA**

**UNIVERSIDAD DE SEVILLA**

**NUEVOS ANTICOAGULANTES ORALES: VENTAJAS E  
INCONVENIENTES**

Revisión bibliográfica

**Autora:** Carmen Fuensanta Salazar Pérez

**Tutora:** M<sup>a</sup> Ángeles Fernández Arche

**Lugar y fecha de presentación:** Facultad de Farmacia, aula 2.3, día 4 de julio de 2017

## ÍNDICE DE ABREVIATURAS UTILIZADAS EN LA REVISIÓN

ACr: Aclaramiento de creatinina	HTA: Hipertensión arterial
AEMPS: Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios	IC: Intervalo de confianza
AINES: Antiinflamatorios no esteroideos	ICC: Insuficiencia cardíaca congestiva
AIT: Ataque isquémico transitorio	IDT: Inhibidores directos de la trombina
ALT: Alanina-transferasa	IM: Infarto de miocardio
API: Apixaban	INR: Razón internacional normalizada
ARISTOTLE: Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation	ITT: Intención de tratar
AST: Aspartato-transferasa	LSN: Límite superior de la normalidad
AVK: Antagonistas de la vitamina K	NACO: Nuevos anticoagulantes orales
BID: Dos veces al día	NYHA: New York Heart Association
DE: Dabigatran etexilato	OD: Una vez al día
DM: Diabetes mellitus	PP: Por protocolo
ECA: Ensayo clínico aleatorizado	RAR: Reducción absoluta del riesgo
EDO: Edoxaban	RE-LY: Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy
EMA: European Medicines Agency	RIV: Rivaroxaban
ENGAGE AF-TIMI 48: Effective Anticoagulation with Factor Xa Next Generation in Atrial Fibrillation-Thrombolysis in Myocardial Infarction 48	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
EP: Embolismo pulmonar	SCA: Síndrome coronario agudo
ES: Embolismo sistémico	SNS: Sistema nacional de salud
FA: Fibrilación auricular	TCE: Tiempo de coagulación con ecarina
FANV: Fibrilación auricular no valvular	TEV: Tromboembolismo venoso
FDA: Food and Drugs Administration	TP: Tiempo de protrombina
FEVI: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo	TT: Tiempo de trombina
GI: Gastrointestinal	TTd: Tiempo de trombina diluida.
Gp- P: Glucoproteína-P	Tto: Tratamiento
HIC: Hemorragia intracraneal	TTPa: Tiempo de tromboplastina parcial activado
HR: Hazard ratio	WA: Warfarina

## ÍNDICE

<b>Resumen</b> .....	2
<b>Introducción</b> .....	3-9
<b>Objetivos</b> .....	10
<b>Material y métodos:</b>	
Búsqueda bibliográfica.....	10-11
Selección de artículos: criterios de inclusión y de exclusión.....	11
Selección de datos y resultados.....	12
<b>Resultados:</b>	
Resultados de la búsqueda bibliográfica.....	12-13
Resultados de los artículos:	
Ensayos clínicos.....	14-19
Revisiones.....	19-22
Meta-análisis.....	22
Estudios.....	22-24
<b>Discusión de resultados</b> .....	25-28
<b>Limitaciones</b> .....	28
<b>Conclusiones</b> .....	29
<b>Anexos</b> .....	30-31
<b>Bibliografía</b> .....	32-35

## RESUMEN

La coagulación es un proceso que se lleva a cabo de forma natural en el organismo; en determinadas ocasiones este se ve alterado produciéndose enfermedades de alto riesgo trombótico, como la enfermedad tromboembólica o la fibrilación auricular no valvular, siendo necesario el tratamiento anticoagulante. Las heparinas y los antagonistas de la vitamina K han sido desde hace años la terapia de elección en estas circunstancias. Sin embargo, las numerosas limitaciones que estos últimos poseen, han propiciado el desarrollo de nuevos fármacos que supongan una alternativa a los clásicos y con las mismas indicaciones. Estos medicamentos son los llamados nuevos anticoagulantes orales o anticoagulantes orales de acción directa.

El objetivo principal de esta revisión es recopilar la información más relevante y actual, a cerca de las posibles ventajas e inconvenientes de estos nuevos fármacos frente a los antagonistas de la vitamina K.

Para ello, se ha llevado a cabo una búsqueda bibliográfica en las principales bases de datos biomédicas sobre los estudios y revisiones más destacados que evaluaran las ventajas y limitaciones de los nuevos anticoagulantes orales, desde el año 2009.

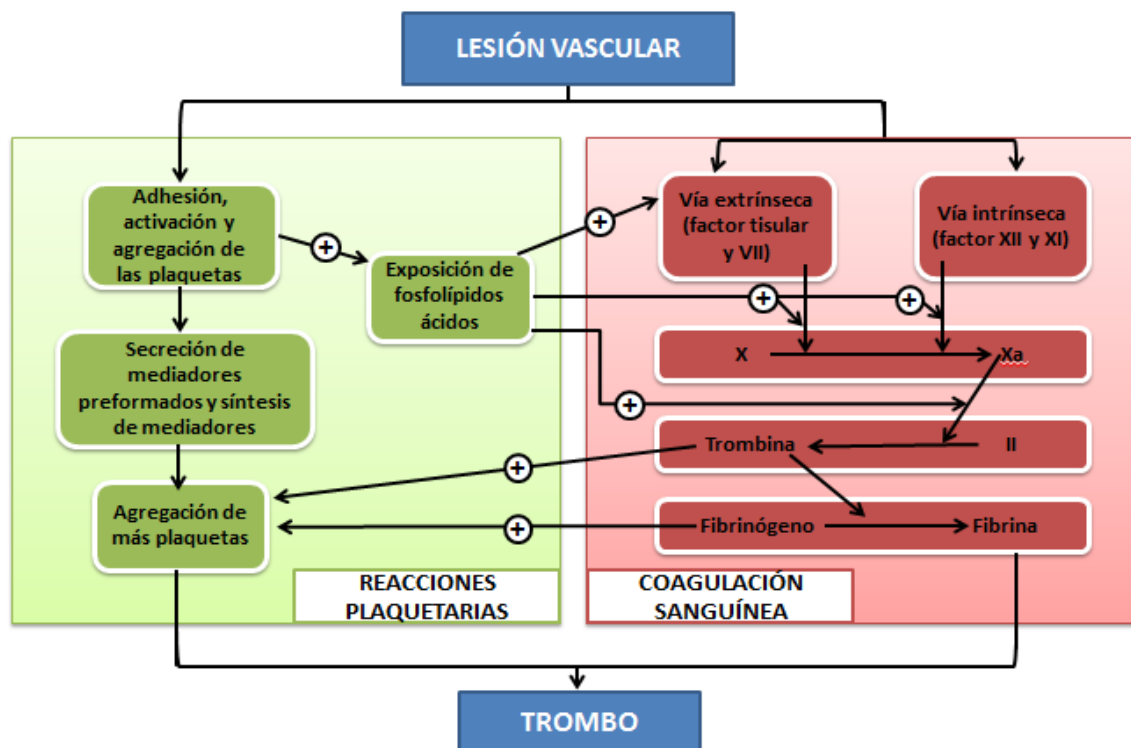
Según los artículos revisados, se ha podido concluir, que los nuevos anticoagulantes tienen una eficacia similar a los antagonistas de la vitamina K, y en algunos casos superior. En cuanto a seguridad, presentan un menor número de eventos hemorrágicos. Por su baja variabilidad interindividual, no requieren monitoreo, aumentando así la calidad de vida del paciente anticoagulado. Además, tienen un menor número de interacciones con otros medicamentos, siendo una opción adecuada para pacientes con múltiples patologías. Sin embargo, también poseen algunos inconvenientes como son, su alto precio; la falta de antídotos específicos en caso de sobredosificación y su limitación en pacientes renales crónicos.

**Palabras clave:** nuevos anticoagulantes orales, warfarina, acenocumarol, ventajas, inconvenientes.

# INTRODUCCIÓN

## Concepto de coagulación

La coagulación de la sangre es un proceso estrechamente regulado, que se lleva a cabo de forma natural en el organismo, formando parte del mecanismo hemostático como método de defensa ante una hemorragia tras una lesión vascular. Este proceso está formado por dos mecanismos que actúan de forma paralela y conjunta, ya que uno activa al otro y viceversa. Uno de ellos es la agregación plaquetaria, en la que las plaquetas se agregan por la secreción y síntesis de mediadores y exposición a fosfolípidos ácidos, que activan al segundo mecanismo. El otro mecanismo es la activación de factores de coagulación plasmáticos por medio de dos cascadas enzimáticas. La primera cascada es la vía intrínseca, donde se activan factores de coagulación desde el factor XII; la segunda cascada es la vía extrínseca, en la que se produce el factor tisular. Ambas vías confluyen a nivel del factor X y lo activan, produciéndose la formación de trombina que a su vez activa a la agregación plaquetaria. La activación de la trombina hace que el fibrinógeno pase a fibrina y así se forme, mediante los dos mecanismos, el coágulo o trombo (*figura 1*) (Rang y cols., 2012).



*Figura 1.* Proceso de coagulación integrando las vías extrínsecas e intrínsecas con las reacciones plaquetarias.

El proceso de la coagulación se puede ver alterado, declinándose a un estado protrombótico, por factores de riesgo o genéticos como sucede en la enfermedad tromboembólica venosa (ETV) donde un trombo ocluye las venas obstruyendo el flujo sanguíneo; y por enfermedades cardíacas como en la fibrilación auricular no valvular (FANV), un tipo de arritmia que se torna más grave con la edad y comporta un alto riesgo trombótico, pudiendo provocar ictus de mayor gravedad. Consecuentemente, en todos estos casos y dependiendo del riesgo, es necesario el tratamiento con anticoagulantes.

## Desarrollo histórico de los anticoagulantes

### Heparinas

El primer agente anticoagulante fue la heparina, obtenida del cerdo y muy similar a la fisiológica. La heparina clásica o heparina no fraccionada (HNF) fue descubierta a partir de unos extractos de hígado de perro, en el año 1918 por Jay Mclean. Esta fue evolucionando, hasta que en los 80 se descubrieron las heparinas de bajo peso molecular (HBPM) que revolucionaron la prevención y el tratamiento de numerosas enfermedades cardiovasculares por sus mejores características, como mayor biodisponibilidad, mayor vida media y menores efectos adversos. El principal problema de las heparinas, tanto de las no fraccionadas como de las fraccionadas es que sólo tienen administración parenteral o subcutánea, por lo que su aplicación es dolorosa y requiere de entrenamiento de los pacientes. (Lozano y cols., 2010) (García-Frade Ruiz, 2010).

Las heparinas, tanto las HNF como las HBPM, son inhibidores indirectos que realizan su acción antitrombótica y anticoagulante potenciando la actividad neutralizante de la antitrombina sobre el factor Xa e inactivando a la trombina (factor IIa). (Rocha Hernando y cols., 2001)

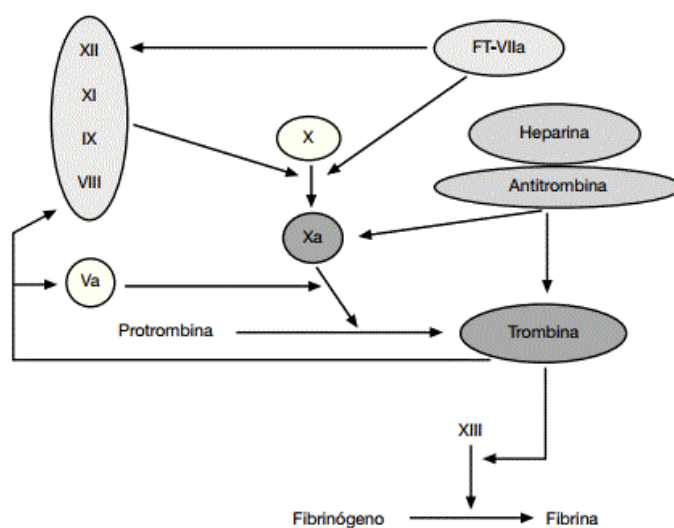


Figura 2. Mecanismo de acción de las heparinas. (Carrasco Carrasco y cols., 2010)

## Antagonistas de la vitamina K

Posterior al descubrimiento de la heparina aparecen los anticoagulantes orales. Estos tienen su origen en el año 1941 cuando Karl Paul Link aisló dicumarol desde cumarina, una molécula que deriva de la degradación de una planta llamada “trébol dulce” o “hierba del bisonte” (*Melilotus officinalis*), la cual producía sangrado al ganado que la comía. Este compuesto nuevo, el dicumarol, que es una biscumarina pasó a nombrarse comercialmente como Warfarina, y tras unas modificaciones en su estructura, empezó a usarse al principio como raticida. Sin embargo, su uso clínico no tuvo lugar hasta 1950 (Wardrop y Keeling, 2008) (Last, 2002). En los años 80, se comienzan a realizar controles a los pacientes, ya que fue cuando se conoció su mecanismo de acción como antagonista de la vitamina K y tuvieron lugar los primeros ensayos clínicos para demostrar su eficacia y seguridad.

Los anticoagulantes orales clásicos, warfarina (Aldocumar®) y acenocumarol (Sintrom®) actúan como antagonistas de la vitamina K, interfieren en la síntesis hepática de factores de coagulación II, VII, IX y X dependientes de la vitamina K, así como la síntesis de proteínas C, S y Z. Impiden el paso en el hígado de la vitamina K inactiva (epóxido) a la activa (hidroquinona), cofactor necesario para el paso del ácido carboxiglutámico a ácido gammacarboxiglutámico en los residuos terminales NH<sub>2</sub> de los factores II, VII, IX y X, produciéndose así cofactores inactivos.

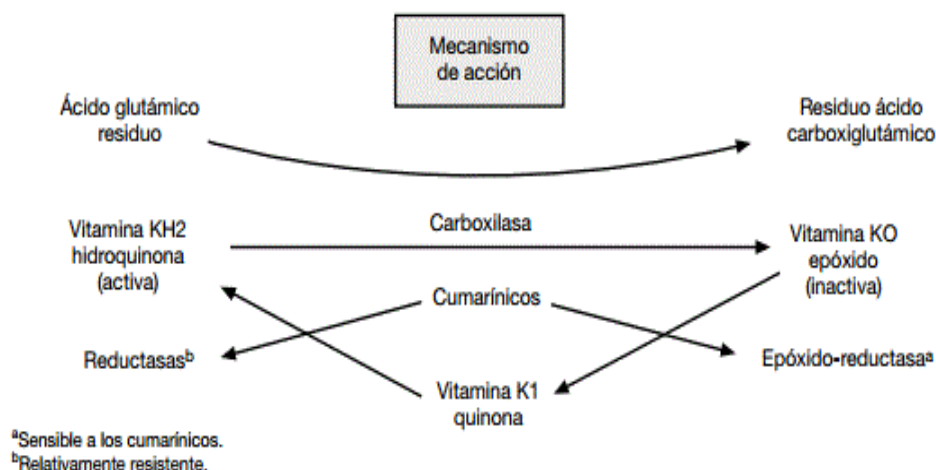


Figura 3. Mecanismo de acción de los antagonistas de la vitamina k (Polo García, 2013)

Los efectos son los mismos entre acenocumarol y warfarina, la diferencia es que su vida media es diferente. En el caso de acenocumarol, es más corta, entre 8-11h, y en warfarina es



más larga, entre 31-51h. La warfarina es más empleada en países americanos, como Estados Unidos y Canadá, así como en el Reino Unido. Sin embargo, en el continente europeo, sobre todo en países mediterráneos como España e Italia, el más utilizado es el acenocumarol. (Roncalés, 2008)

Los anticoagulantes orales clásicos o antagonistas de la vitamina K (AVK), warfarina y acenocumarol, son usados principalmente como anticoagulantes a largo plazo para la prevención y tratamiento de tromboembolismo venoso (TEV) y embolismo pulmonar (EP), además para profilaxis de accidentes cerebrovasculares en personas con fibrilación auricular (FA) y/o sustitución de válvulas cardíacas (Zirlik y Bode, 2016). Tras un infarto de miocardio, estos reducen el riesgo de muerte por infarto de miocardio recurrente así como por episodios tromboembólicos tales como ictus o embolización sistémica.

Estos fármacos, a pesar de su efectividad, tienen numerosos inconvenientes y limitaciones para el paciente. Poseen un estrecho margen terapéutico que hace que estén, en la mayoría de las veces, fuera del tiempo del rango terapéutico y haya un alto riesgo de complicaciones hemorrágicas y de sangrado. Por este motivo, es necesario hacer controles periódicos de la anticoagulación mediante la razón internacional normalizada (INR), comprobando que se mantenga en su intervalo óptimo, entre 2 y 3 (Hirsh y cols., 2005), ya que por debajo de 2 se pueden producir embolias y por encima de 3 se pueden producir hemorragias. Esto está relacionado a que tienen lugar variaciones interindividuales e intraindividuales en la respuesta a una dosis concreta, debido a la variabilidad genética por los polimorfismos en los genes que codifican las enzimas relacionadas con el metabolismo del fármaco (CYP450) y con su mecanismo de acción (vitamina K reductasa). De aquí deriva que la dosificación de estos fármacos no sea fija.

$$INR = \left( \frac{TP \text{ paciente}}{TP \text{ control}} \right)^{ISI}$$

*Fórmula 1:* Cálculo de la razón normalizada internacional mediante el tiempo de protrombina del paciente y el de un control, elevado al índice de sensibilidad internacional (ISI).

Por otro lado, la actividad de estos fármacos puede ser alterada con la alimentación y con la medicación. Debido a su metabolismo por el CYP450 tienen muchísimas interacciones con otros medicamentos, pudiendo potenciar su acción (AINES, antiácidos, antibióticos, etc.) o inhibir su efecto (corticoesteroides, estatinas, etc.). Además, la dieta es muy importante y estos pacientes deben reducir el consumo de vitamina K, ya que los alimentos que la contienen (verduras de hojas verdes, tomate, etc.) restan efecto al fármaco, y otros hacen que se potencie

su acción (mango, pomelo). Todos estos factores hacen que el efecto anticoagulante de los AVK sea variable e impredecible.

### Nuevos anticoagulantes orales

En la búsqueda de una alternativa a los anticoagulantes orales, debido a sus limitaciones, se comenzó a investigar nuevos fármacos que pudieran sustituir a los clásicos y surgieron dos grupos divididos por su diferente mecanismo de acción. El primer grupo está formado por los inhibidores directos de la trombina, entre los que encontramos: Argatroban y los derivados de la Hirudina Bivalirudina, Desirudina y Lepirudina (hirudina recombinante), todos ellos de aplicación parenteral o subcutánea (Fontenay, 2007); y otros fármacos de administración oral como Dabigatran y su predecesor Ximelagatran, que fue el primer anticoagulante oral directo que tuvo que ser retirado por causar hepatotoxicidad (Carrillo Esper y cols., 2011). En el segundo grupo, se incluyen los inhibidores directos del factor Xa. El pentasacárido Fondaparinux de administración subcutánea y varios fármacos de administración oral: Rivaroxaban, Apixaban y Edoxaban (Eikelboom y Weitz, 2010).

Desde 2008 se produjo el desarrollo de los que llamamos nuevos anticoagulantes orales (NACO) o anticoagulantes orales de acción directa (ACOD), no antagonistas de la vitamina K. Actualmente en España, encontramos cuatro NACOs aprobados por la AEMPS y comercializados: el primero fue Dabigatran (Pradaxa®) en 2008, seguidamente y en el mismo año Rivaroxaban (Xarelto®), en 2011 Apixaban (Eliquis®) y, por último y más reciente, en 2015 se autorizó Edoxaban (Lixiana®). (Segú, 2016)

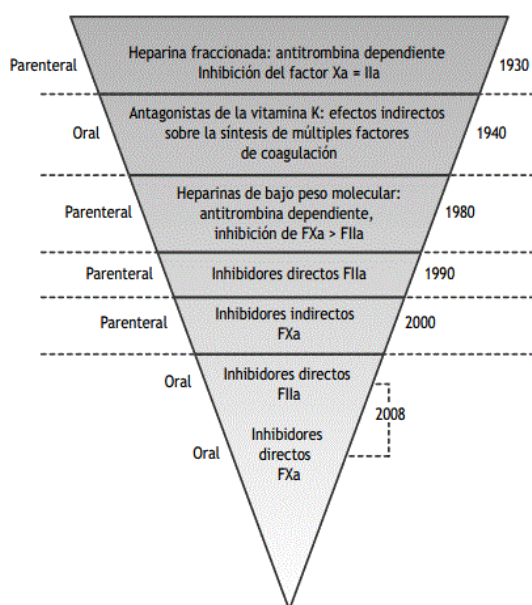


Figura 4. Evolución de la anticoagulación (Lozano y cols., 2010).

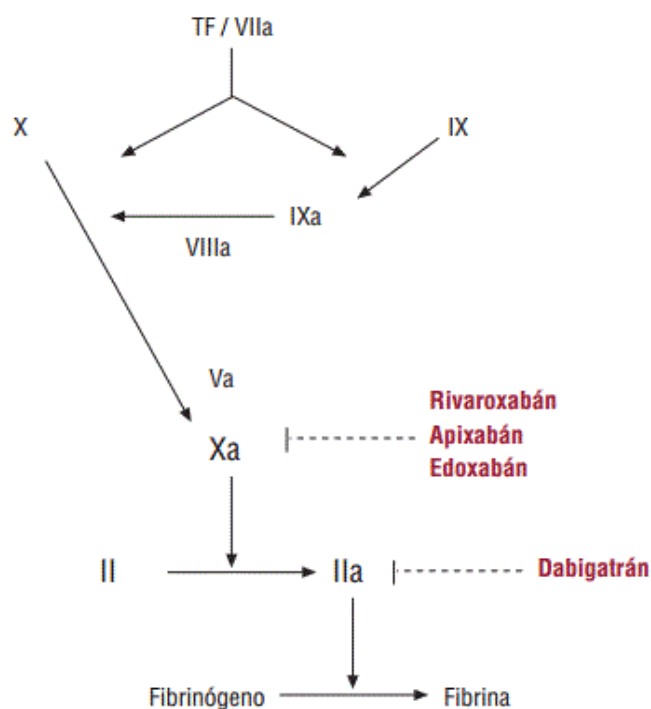
Como ya hemos mencionado antes, los nuevos anticoagulantes orales están divididos en dos grupos por su diferente mecanismo de acción (*figura 5*):

- **Inhibiendo a la trombina o factor IIa:**

Dabigatran, es un potente y competitivo inhibidor directo de la trombina, ya que se une de forma específica y reversible tanto a la trombina unida al coágulo como a la trombina libre. Impide la conversión de fibrinógeno a fibrina, previniendo así la formación de coágulos (Da Silva, 2014). Se administra como profármaco (Dabigatran etexilato), con una transformación rápida a dabigatran tras ingestión oral y metabolismo hepático (Gayle y cols., 2010).

- **Inhibiendo al factor X activado (factor Xa):**

Rivaroxaban, Apixaban y Edoxaban. Todos actúan de manera similar y ninguno es un profármaco. Son inhibidores directos, competitivos, selectivos y potentes del factor Xa de coagulación, uniéndose de manera reversible al sitio activo del factor Xa tanto libre como del que forma parte del complejo protrombinasa (Nutescu y cols., 2016). La inhibición del factor Xa juega un papel importante en la cascada de coagulación, ya que une las rutas de coagulación intrínseca y extrínseca y actúa como paso limitante de la velocidad de formación de trombina a partir de protrombina para evitar la conversión de fibrinógeno en fibrina. Edoxaban es un inhibidor directo del factor Xa con una selectividad aproximada de 10000 veces para factor Xa sobre trombina (Furugohri y cols., 2008).



*Figura 5.* Mecanismo de acción de los nuevos anticoagulantes orales comercializados en España. (Mateo, 2013)

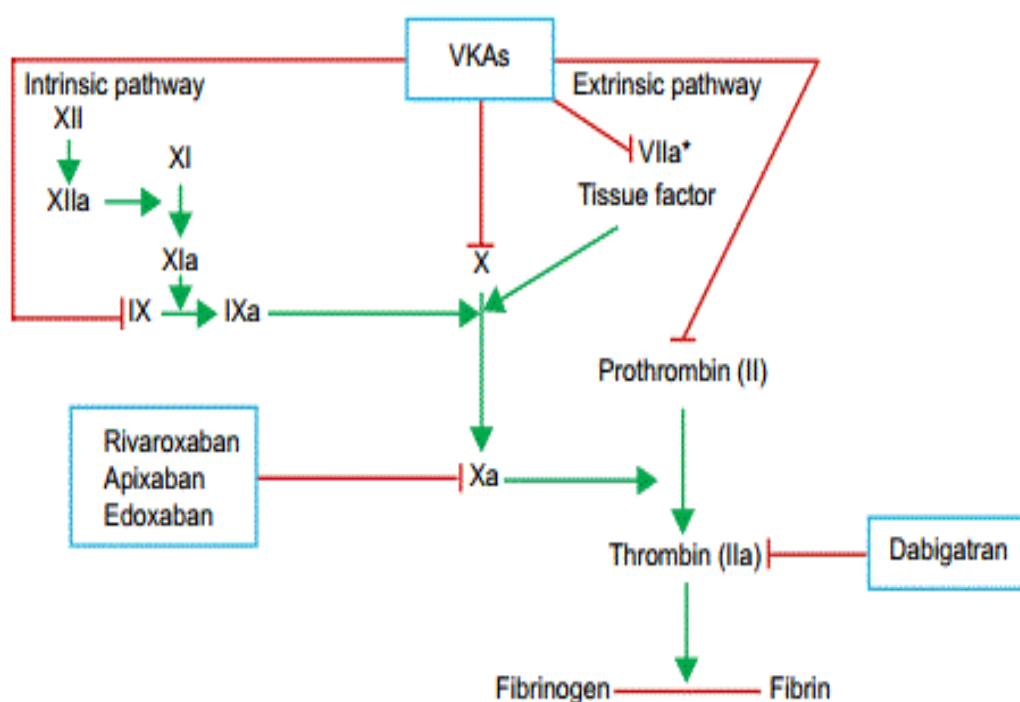


Figura 6. Mecanismos de acción comparativos de anticoagulantes orales clásicos frente a los nuevos (Mekaj y cols., 2015)

Estos nuevos fármacos debido a su mecanismo de acción directo sobre un determinado factor de la coagulación (figura 6) y no sobre varios factores a la vez de forma indirecta como lo hacen los antagonistas de la vitamina K (AVK), se le suponen menos precauciones clínicas, parecen tener menores tasas de sangrado y no requieren una monitorización constante que permita saber que se encuentran dentro del intervalo terapéutico óptimo.

Los NACO, en general, tienen aprobadas amplias indicaciones como son: profilaxis primaria del tromboembolismo venoso en pacientes adultos tras cirugía ortopédica mayor como reemplazamiento de cadera o rodilla, reducción del riesgo de accidente cerebrovascular y embolia sistémica en fibrilación auricular no valvular y profilaxis secundaria en enfermedad tromboembólica venosa, además se encuentran en estudio por otras indicaciones médicas (Temboury y cols., 2014). Pero en España sólo tienen aprobadas determinadas indicaciones como son la de fibrilación auricular no valvular y reemplazamiento de cadera y rodilla para Dabigatran, Rivaroxaban y Apixaban, y está aceptada pero con expectativas de financiación la indicación de tromboembolismo venoso para Rivaroxaban y Apixaban (García Frade, 2014).

## **OBJETIVOS**

### **Objetivo general**

El objetivo principal es realizar una revisión bibliográfica para poner de manifiesto las evidencias científicas que demuestren las ventajas reales y posibles inconvenientes de los nuevos anticoagulantes orales frente a los clásicos.

### **Objetivos específicos**

1. Recopilar información sobre las investigaciones clínicas relacionadas con las ventajas e inconvenientes de los nuevos anticoagulantes orales en comparación con los anticoagulantes orales clásicos.
2. Seleccionar y clasificar los artículos encontrados teniendo en cuenta su relevancia científica, su calidad y su especificidad sobre el tema.
3. Analizar las ventajas e inconvenientes de los nuevos anticoagulantes orales frente a los clásicos, en función de la bibliografía revisada.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

### **Búsqueda bibliográfica**

Se ha llevado a cabo una búsqueda bibliográfica por términos en Medical Subject Headings (MeSH) en distintas bases de datos biomédicas durante los últimos 17 años y posteriormente se realizó una acotación de la búsqueda, recopilando la bibliografía desde el año 2009 hasta la actualidad, para intentar conseguir la información más actualizada posible.

Las bases de datos consultadas fueron MEDLINE (PubMed), Cochrane Library, Scopus, Scielo, Dialnet y Google Académico. En estas bases de datos se introdujeron los siguientes términos: anticoagulants, oral anticoagulants, new oral anticoagulants, Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban, Edoxaban, advantages and disadvantages, y NOAC vs warfarin.

Se completó la búsqueda consultando páginas web de agencias reguladoras de medicamentos como la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) y la Agencia Europea del Medicamento (EMA), y otros organismos, como el Consejo General de

Colegios Oficiales de Farmacéuticos, que pudieran contener información relacionada con el tema y se buscaron, además, nuevas referencias en la bibliografía de los documentos encontrados.

### **Selección de artículos: criterios de inclusión y de exclusión.**

Los artículos fueron seleccionados en base a los siguientes criterios de inclusión/exclusión:

#### Criterios de inclusión:

- Aquellos que contengan resultados de revisiones sistemáticas, ensayos clínicos, subestudios de ensayos clínicos, estudios observacionales o meta análisis.
- Que evalúen las ventajas e inconvenientes de los nuevos anticoagulantes orales y datos de interés.
- Comparativos con los anticoagulantes orales clásicos.
- Estar redactados en inglés o español.
- Sin limitaciones geográficas.
- Cuya fecha de publicación esté comprendida entre 2009 y 2017.
- Tener acceso a texto completo.

#### Criterios de exclusión:

- Artículos de opinión de expertos.
- Estudios realizados en animales.
- Aquellos que contengan comparaciones con anticoagulantes no orales (heparinas).
- Aquellos que contengan comparaciones con otros tratamientos farmacológicos (antiagregantes o con placebo).
- Aquellos cuya fecha de publicación sea anterior a 2009.
- No tener acceso a texto completo.

Se eliminaron los duplicados en las distintas bases de datos y se identificaron, por título y resumen, los artículos que cumplían los criterios de inclusión. Una vez seleccionados los artículos definitivos, se procedió a su análisis revisando el texto completo en caso de duda. Posteriormente, se realizó una lectura crítica de los artículos seleccionados a texto completo.

## **Selección de datos y resultados**

Los artículos seleccionados se leyeron de forma exhaustiva y se clasificaron en: revisiones sistemáticas, ensayos clínicos, meta-análisis y estudios. Seguidamente, para clasificar los ensayos clínicos con sus características y resultados más importantes se realizó una tabla (*tabla 1*). En el caso de meta-análisis, de las revisiones sistemáticas y estudios se extrajeron los datos de mayor interés y relevancia.

## **RESULTADOS**

### **Resultados de la búsqueda bibliográfica**

Se identificaron un total de 259 artículos en las distintas bases de datos ya mencionadas. Se acotó la búsqueda desde 2009, para obtener unos resultados más actualizados, y se recopilaron 127 artículos. Tras aplicar los criterios de inclusión y de exclusión anteriormente explicados y eliminar los duplicados, se seleccionaron (por título y resumen) 73 artículos en total. Se eligieron 17 artículos siguiendo los pasos del proceso explicado a continuación en el diagrama de flujo (*figura 7*).

Finalmente, un total de 17 artículos fueron incluidos en nuestra revisión, entre los cuales encontramos: 4 ensayos clínicos, 1 meta-análisis, 7 revisiones sistemáticas y 5 estudios.

## Diagrama de flujo

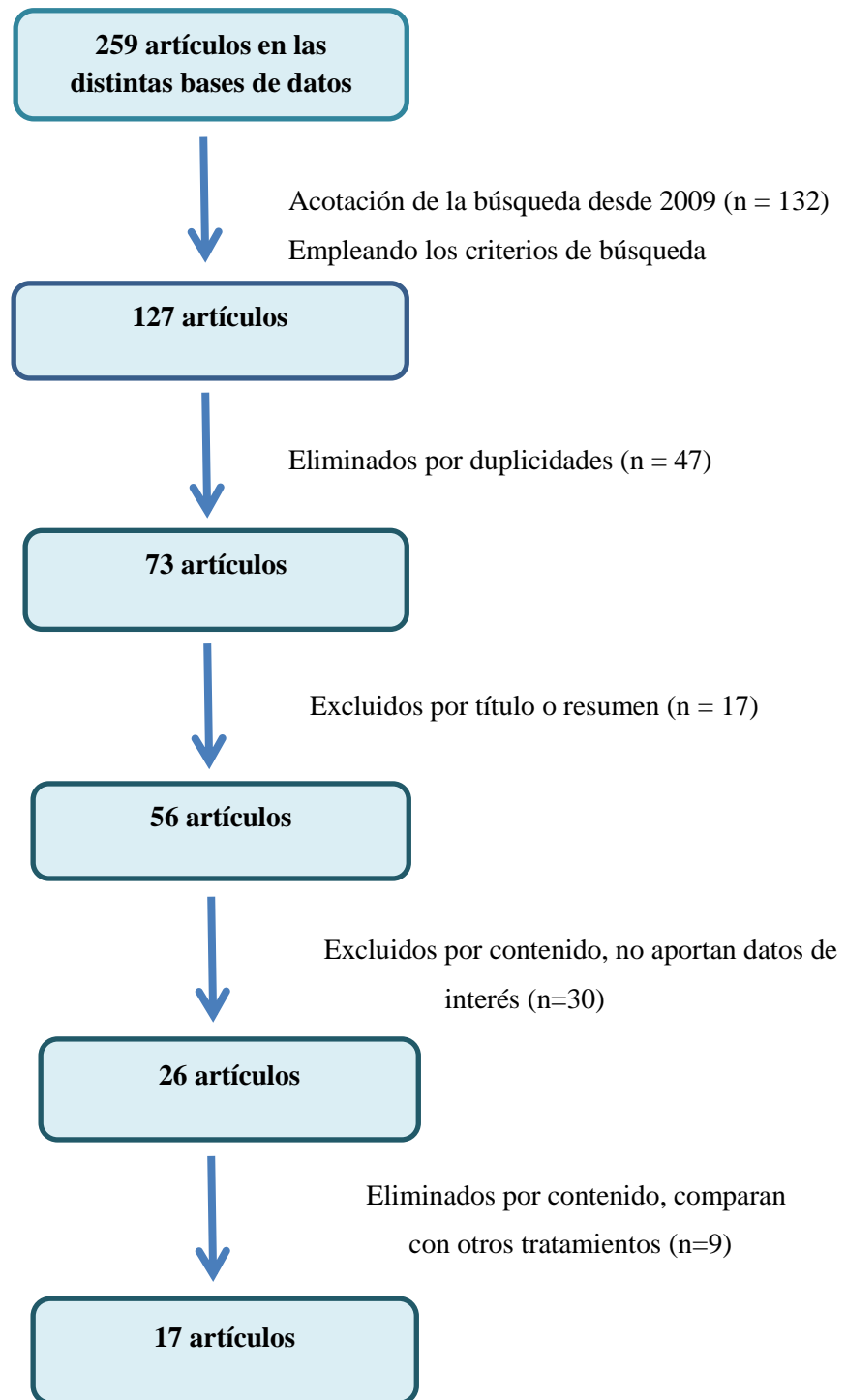


Figura 7. Diagrama de flujo del proceso de elección de los artículos sobre ventajas e inconvenientes de nuevos anticoagulantes orales en comparación con los antiguos.



## **Resultados de los artículos**

### **Ensayos clínicos**

En esta revisión se han incluido los cuatro ensayos clínicos de mayor relevancia en los que se compara los nuevos anticoagulantes orales frente a AVK dentro del periodo seleccionado, y que por tanto se encuentran contenidos en la mayoría de las revisiones sistemáticas y meta-análisis incorporados en el presente trabajo. Estos ensayos han comparado cada uno de los NACO aprobados a día de hoy en España por la AEMPS (Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban y Edoxaban) con warfarina para la prevención de ictus y eventos cardioembólicos sistémicos en la FANV.

A continuación, se describen detalladamente las características principales y resultados de los ensayos clínicos incluidos (*tabla 1*).

Según los datos obtenidos del ensayo clínico RE-LY para dabigatran (Connolly y cols., 2009) y, reflejados en la *tabla 1*, concluyen que ambas dosis de dabigatran, administradas dos veces al día, resultaron no ser inferiores a warfarina para el ictus o la embolia sistémica en FANV, considerando la dosis mayor de dabigatran ligeramente superior al AVK, en este aspecto, y la hemorragia mayor resultando menor que en warfarina; además, se obtuvo una reducción absoluta del riesgo en muerte por cualquier causa.. Otros datos obtenidos del ensayo clínico que no se encuentran anotados en la *tabla 1*, afirman que en ambas dosis de dabigatran se produce una tasa menor de hemorragia intracraneal sin reducir la eficacia sobre el ictus o el embolismo sistémico, con una reducción del riesgo absoluto de aproximadamente 0.50% anual. Sin embargo, en ambas dosis de dabigatran, la tasa de infarto de miocardio fue mayor que en warfarina con un aumento absoluto del riesgo de un 0.20% anual. También, dabigatran resultó tener mayor hemorragia gastrointestinal que warfarina, pero sobre todo fue mayor en la dosis de 150mg de dabigatran, con un aumento del riesgo del 0.50% anual. Los autores ultiman que la dosis de 150mg de dabigatran reduce más el ictus y la embolia sistémica, pero con mayor aumento de hemorragia mayor y gastrointestinal que con dabigatran 110 que tiene menor riesgo, aunque con una menor tasa, pero aproximada, de reducción de ictus y embolia sistémica.

En ensayo clínico ROCKET-AF para Rivaroxaban realizado por *Patel y cols.*, cuyos principales datos se han introducido en la *tabla 1*, determinan que rivaroxaban administrado una vez al día, en el análisis por protocolo, no fue inferior a warfarina en la prevención de ictus y embolismo sistémico en la FANV; pero, en el análisis de intención de tratar, rivaroxaban resultó ser superior a warfarina en el mismo ámbito. También, aclaran que no hay diferencias

Tabla 1. Descripción de los ensayos clínicos de los NACO en comparación con AVK en fibrilación auricular.

Estudio y referencia	Diseño y objetivo	Población estudiada	Pauta de tratamiento	Variables principales de eficacia y seguridad	Resultados
<b>RE-LY</b> (Connolly y cols., 2009)	<b>Diseño:</b> ensayo clínico aleatorizado (ECA), prospectivo, multicéntrico, de no inferioridad, doble ciego para grupos de Dabigatran etexilato (DE), abierto grupo warfarina (WA). <b>Objetivo:</b> comparar la eficacia y seguridad de DE (de dos dosis, ambas a doble ciego) respecto de WA (abierto, no ciego) en pacientes con fibrilación auricular (FA) y riesgo aumentado de ictus.	<b>Sujetos aleatorizados:</b> n = 18133 pacientes: DE 150 mg (n = 6076) DE 110 mg (n = 6015) WA dosis ajustada (INR: 2-3) (n = 6022) Media de edad: 71 años Hombres: 64%. <b>Criterios de inclusión:</b> FA y al menos uno de los siguientes (CHADS <sub>2</sub> ≥ 1): ictus o AIT previo; FEVI < 40%; ICC clase funcional ≥ II de la NYHA; edad ≥ 75 años o 65-74 en caso de DM, HTA o enfermedad coronaria <b>Criterios principales de exclusión (en total 14):</b> ictus reciente o ictus severo; riesgo aumentado de hemorragia; ACr < 30ml/min; enfermedad hepática o vascular significativa, embarazo: antecedentes de HIC.	<b>Tratamientos:</b> -DE 150 mg BID -DE 110 mg BID -WA dosis ajustada (INR 2-3). <b>Duración:</b> 2 años	<b>Eficacia:</b> Incidencia combinada de ictus y ES. Criterio de no inferioridad: límite superior del IC 95% bilateral (97,5% unilateral) del riesgo relativo de ictus o ES con DE comparado con WA < 1,46. Todos los análisis (no inferioridad y superioridad) por ITT <b>Seguridad:</b> Hemorragia mayor	<b>Ictus/ES:</b> <u>DE 150mg BID vs. WA (ITT):</u> % anual: 1.11% vs. 1.69%; RAR= -0.58% anual. HR: 0.66; IC95%: 0.53-0.82 P no inferioridad < 0.0001 P = 0.0001 <u>DE 110mg BID vs. WA (ITT):</u> % anual: 1.53% vs.1.69%; RAR= -0.16% anual HR: 0.92; IC95%: 0.74-1.13 P no inferioridad < 0.0001 P = 0.34 <b>Mortalidad por cualquier causa:</b> <u>DE 150mg BID vs. WA:</u> % anual: 3.64% vs. 4.13%; RAR= -0.49% HR: 0.88; IC95%: 0.77 a 1.00 P = 0.051 <u>DE 110mg BID vs. WA:</u> % anual: 3.75% vs. 4.13%; RAR= -0.38% HR: 0.91; IC95%: 0.80 a 1.03 P = 0.13 <b>Hemorragia mayor:</b> <u>DE 150mg BID vs. WA:</u> % anual: 3.11% vs. 3.36%; RAR= -0.25% anual HR:0.93; IC95%: 0.81 a 1.07 P = 0.31 <u>DE 110mg BID vs. WA:</u> % anual: 2.71% vs 3.36%; RAR= -0.65% anual. HR:0.80; IC95%: 0.69 a 0.93 P = 0.003

<p><b>ROCKET-AF</b> (Patel y cols., 2011)</p>	<p><b>Diseño:</b> ensayo clínico aleatorizado, multicéntrico, de no inferioridad, doble ciego. <b>Objetivo:</b> comparar la eficacia y seguridad de Rivaroxaban (RIV) respecto a warfarina (WA) en pacientes con FA y riesgo aumentado de ictus.</p>	<p><b>Sujetos aleatorizados:</b> n = 14264 pacientes: RIV 20 mg (n = 7131) WA dosis ajustada (INR: 2-3) (n= 7133). Media de edad = 73 años. Hombres: 60%. <b>Criterios de inclusión:</b> FA con riesgo moderado/alto de ictus (puntuación CHADS<sub>2</sub> ≥ 2); historia de ictus, AIT o ES previo, o al menos 2 de los siguientes factores de riesgo: ICC o FEVI ≤ 35%; HTA; edad ≥ 75 años; DM. <b>Criterios principales de exclusión (31 en total):</b> ictus reciente o ictus severo; riesgo aumentado de hemorragia; ACr &lt; 30ml/min; enfermedad hepática o vascular significativa, embarazo; antecedentes de HIC.</p>	<p><b>Tratamientos:</b> -RIV 20mg OD. Reducción de dosis a 15mg si ACr: 15-49 ml/min (IR moderadamente grave). -WA (dosis ajustada; INR 2-3). <b>Duración:</b> 590 días (media de seguimiento PP) (707 días ITT)</p>	<p><b>Eficacia:</b> Incidencia combinada de ictus y ES. Criterio de no inferioridad: límite superior del IC95% bilateral (97.5% unilateral) del riesgo relativo de ictus o ES con RIV comparado con WA &lt; 1.46. Análisis de no inferioridad PP y superioridad ITT. <b>Seguridad:</b> Hemorragia clínicamente relevante: incidencia combinada de hemorragia mayor y menor clínicamente relevante.</p>	<p><b>Ictus/ES:</b> <u>RIV 20mg OD vs. WA (no inferioridad PP)</u> % anual: 1.7% vs. 2.2%; RAR= -0.5% anual. HR: 0.79; IC95%: 0.66 a 0.96 P no inferioridad &lt; 0.001 <u>RIV 20mg OD vs. WA (superioridad ITT)</u> % anual: 2.1% vs. 2.4%; RAR= -0.30% anual. HR: 0.88; IC95%: 0.75 a 1.03 P no inferioridad &lt; 0.001 P = 0.12 <b>Mortalidad por cualquier causa:</b> <u>RIV 20mg OD vs. WA:</u> % anual: 4.5% vs 4.9%; RAR= -0.40% anual. HR: 0.92; IC95%: 0.82 a 1.03. P superioridad = 0.15 <b>Hemorragia clínicamente relevante:</b> <u>RIV 20mg OD vs. WA:</u> % anual: 14.9% vs. 14.5%; RAR= 0.4% anual. HR:1.03; IC95%: 0.96 a 1.11 P = 0.44 <b>Hemorragia mayor:</b> <u>RIV 20mg OD vs. WA:</u> % anual: 3.6% vs. 3.4%; RAR= -0.2% anual. HR: 1.04; IC95%: 0.9 a 1.2 P = 0.58</p>
<p><b>ARISTOTLE</b> (Granger y cols., 2011)</p>	<p><b>Diseño:</b> ensayo clínico aleatorizado, multicéntrico, de no-inferioridad, doble ciego. <b>Objetivo:</b></p>	<p><b>Sujetos aleatorizados:</b> n = 18201 pacientes: API 5mg BID (n= 9120) WA dosis ajustada (INR 2-3) (n = 9081) Media de edad: 70 años. Hombres: 65%</p>	<p><b>Tratamientos:</b> -API 5mg BID. Reducción de la dosis a 2.5mg BID en pacientes con al menos 2 de los 3 criterios siguientes:</p>	<p><b>Eficacia:</b> Incidencia combinada de ictus y ES. Criterio de no inferioridad: límite superior del IC 95% bilateral (97.5%)</p>	<p><b>Ictus/ES:</b> <u>API 5mg BID vs. WA (no inferioridad y superioridad ITT)</u> % anual: 1.27% vs. 1.60%; RAR= -0.33% anual. HR: 0.79; IC95%: 0.66 a 0.95 P no inferioridad &lt; 0.001; P = 0.01</p>

	<p>comparar la eficacia de Apixaban (API) respecto a WA en pacientes con FA y riesgo aumentado de ictus.</p>	<p><b>Criterios de inclusión:</b> FA permanente o persistente con riesgo moderado/alto de ictus (puntuación CHADS<sub>2</sub> ≥1); edad ≥ 75 años; historia de ictus, AIT o ES previo; ICC sintomática en los 3 últimos meses o FEVI ≤ 40%; DM; HTA en tto farmacológico.</p> <p><b>Criterios de exclusión (en total 19):</b> FA debida a causas reversibles; estenosis mitral clínicamente significativa o prótesis mecánicas; riesgo aumentado de hemorragia; HIC previa; ACr &lt;25ml/min; ALT o AST &gt; 2xLSN o bilirrubina total ≥ 1.5xLSN; antecedentes de HIC</p>	<p>edad ≥ 80años, peso corporal ≤ 60kg y creatinina sérica ≥ 1.5mg/dL. -WA (dosis ajustada; INR 2-3)</p> <p><b>Duración:</b> 1.8 años (mediana de seguimiento ITT)</p>	<p>unilateral) del riesgo relativo de ictus o ES con RIV comparado con WA &lt; 1.38. Análisis de no inferioridad y superioridad ITT.</p> <p><b>Seguridad:</b> Hemorragia mayor</p>	<p><b>Muerte por cualquier causa:</b>  <u>API 5 mg BID vs. WA:</u>  % anual: 3.52% vs. 3.94%; RAR= -0.42% anual.  HR: 0.89; IC95%: 0.80 a 0.99  P = 0.047.</p> <p><b>Hemorragia mayor:</b>  <u>API 5mg BID vs. WA:</u>  % anual: 2.13% vs. 3.09%; RAR = -0.96% anual.  HR: 0.69; IC95%: 0.60-0.80  P &lt; 0.001.</p>
<p><b>ENGAGE AF- TIMI 48</b> (Giugliano y cols., 2013)</p>	<p><b>Diseño:</b> ensayo clínico aleatorizado, de no inferioridad, doble ciego.</p> <p><b>Objetivo:</b> comparar la eficacia y seguridad de dos regímenes</p>	<p><b>Sujetos aleatorizados:</b> n = 21105 pacientes: EDO 60mg (n= 7035) EDO 30mg (n=7034) WA dosis ajustada (INR: 2-3) (n=7036).</p> <p><b>Criterios de inclusión:</b> FA paroxística, permanente o persistente</p>	<p><b>Tratamientos:</b>  -EDO 60mg OD. Reducción de dosis a 30mg en pacientes con ACr 30-49 ml/min o peso corporal &lt; 60Kg o en tto con inhibidores</p>	<p><b>Eficacia:</b>  Incidencia combinada de ictus y ES. Criterio de no inferioridad: límite superior del IC 97.5% unilateral del riesgo relativo de ictus o ES con EDO comparado</p>	<p><b>Ictus/ES:</b>  <u>EDO 60 mg OD vs. WA (no inferioridad modificado ITT):</u>  % anual: 1.18% vs. 1.50% RAR: -0.32% anual.  HR:0.79; IC97.5%: 0.63 a 0.99  P no inferioridad &lt; 0.001</p> <p><u>EDO 30 mg OD vs. WA (no inferioridad modificado ITT):</u></p>

	<p>de dosis de Edoxaban (EDO) respecto a warfarina (WA) en pacientes con FA y riesgo aumentado de ictus.</p>	<p>con riesgo moderado/alto de ictus (puntuación CHADS<sub>2</sub> ≥ 2); historia de ictus, AIT o ES previo; edad ≥75 años; ICC; HTA; DM,</p> <p><b>Criterios principales de exclusión (25 en total):</b>  FA debida a causas reversibles; ACr &lt; 30ml/min; riesgo aumentado de hemorragia ; terapia antiplaquetaria doble; estenosis mitral moderada a grave; otras indicaciones para terapia anticoagulante; SCA, revascularización coronaria o ictus; antecedentes de HIC.</p>	<p>potentes de gp-P -EDO 30mg OD. Reducción de dosis a 15mg en pacientes con ACr 30-49 ml/min o peso corporal &lt; 60Kg o en tto con inhibidores potentes de gp-P. -WA (dosis ajustada, INR:2-3)</p> <p><b>Duración:</b> 2.8 años (mediana de seguimiento)</p>	<p>con WA &lt; 1.38. Análisis de no inferioridad modificado ITT y superioridad ITT.</p> <p><b>Seguridad:</b> Hemorragia mayor</p>	<p>% anual: 1.61% vs. 1.50% RAR: 0.11% anual.  HR:1.07; IC97.5%: 0.87 a 1.31  P = 0.005</p> <p><u>EDO 60mg OD vs. WA (superioridad ITT)</u>  % anual: 1.57% vs. 1.80% RAR: -0.23 % anual.  HR: 0.87, IC97.5% 0.73 a 1.04  P = 0.08</p> <p><u>EDO 30mg OD vs. WA (superioridad ITT)</u>  % anual: 2.04% vs. 1.80% RAR: 0.24 % anual.  HR: 1.13; IC97.5% 0.96 a 1.34  P = 0.10</p> <p><b>Mortalidad por cualquier causa:</b>  <u>EDO 60mg OD vs. WA:</u>  % anual: 3.99% vs. 4.35% RAR: -0.36% anual  HR: 0.92 IC95%: 0.83 a 1.01  P = 0.08</p> <p><b>Hemorragia mayor:</b>  <u>EDO 60mg OD vs. WA:</u>  % anual: 2.75% vs. 3.43% RAR: -0.68% anual.  HR: 0.80; IC95%: 0.71 a 0.91  P &lt; 0.001</p> <p><u>EDO 30mg OD vs. WA:</u>  % anual: 1.61% vs. 3.43% RAR: -1.82% anual.  HR: 0.47; IC95%: 0.41 a 0.55  P &lt; 0.001</p>
--	--	---	--	---	---

significativas entre rivaroxaban y warfarina respecto a los datos obtenidos para hemorragia mayor y clínicamente relevante. Además de esto, encontramos otros datos interesantes, en los que los autores advierten que en el grupo de rivaroxaban se produjo una disminución de la hemorragia fatal con una reducción del riesgo absoluta de aproximadamente el 0.20% anual y una reducción significativa de la hemorragia intracraneal (reducción absoluta del riesgo anual del 0.30%) respecto al AVK. No obstante, se afirma que tiene lugar un aumento significativo absoluto de la hemorragia gastrointestinal del 0.60% anual en el grupo de rivaroxaban en comparación con warfarina (Patel y cols., 2011).

Según el ensayo clínico de *Granger y cols.*, para Apixaban, administrado dos veces al día, resulta superior a warfarina para la prevención del accidente cerebrovascular y embolia sistémica en FANV, disminuyendo significativamente su riesgo (21%); así como, dando lugar a menor riesgo de hemorragia mayor (31%) y mortalidad (11%). Además de esto, apixaban reduce el riesgo absoluto de manera significativa en la hemorragia intracraneal en un 0.5% anual y en la hemorragia clínicamente relevante en un 1.94% anual con respecto al grupo de warfarina (*tabla 1*). Por último, no se observaron diferencias significativas en hemorragia gastrointestinal entre los dos grupos y pocos de los pacientes a los que se les administraron apixaban experimentaron infarto de miocardio en comparación con el AVK (Granger y cols., 2011).

Finalmente, en relación a los datos obtenidos del ensayo clínico ENGAGE AF-TIMI 48 realizado por *Giugliano y cols.* para Edoxaban (*tabla 1*), en dos regímenes de dosificación, 60mg y 30mg administrados una vez al día, se observa que ambas dosis de edoxaban fueron no inferiores a warfarina para prevenir el ictus y la embolia sistémica en FANV; siendo la dosis de 60mg más efectiva. Asimismo, ambas dosis de edoxaban disminuyen la mortalidad por cualquier causa; al igual que ocurre con el riesgo de sangrado mayor que es significativamente menor en los grupos de edoxaban en comparación con warfarina, sobre todo en el grupo de menor dosis de edoxaban. El sangrado gastrointestinal aumenta significativamente en la dosis mayor de edoxaban (aumento absoluto del riesgo de 0.30% anual) en comparación con warfarina, pero es menor en la dosis de edoxaban de 30mg. Por otro lado, tiene lugar una reducción significativa del riesgo de la hemorragia intracraneal en ambos grupos de edoxaban con respecto al del AVK (Giugliano y cols., 2013)

### **Revisiones sistemáticas**

Cinco de las revisiones incluidas en presente trabajo incluyen resultados de las principales características farmacocinéticas y farmacodinámicas de los nuevos anticoagulantes orales frente a los clásicos, las cuales han sido recogidas en una tabla comparativa (*tabla 2*).

FÁRMACOS	Warfarina Acenocumarol	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
<b>Mecanismo de acción</b>	Inhibidor indirecto de factores II, VII, IX y X	Inhibidor directo de la trombina	Inhibidor directo del factor Xa	Inhibidor directo del factor Xa	Inhibidor directo del factor Xa
<b>Biodisponibilidad oral</b>	Warfarina: 99% Acenocumarol: 100%	6-9%	60-80%	50%	62%
<b>Profármaco</b>	No	Si	No	No	No
<b>Tiempo de vida media</b>	Warfarina: 31-51h Acenocumarol: 8-11h	12-14h	5-13h	8-15h	9-11h
<b>Pico de concentración</b>	48-72h	2-3h	2.5-4h	3-4h	1-2h
<b>Inicio de acción</b>	36-72h	0.5-2h	2-4h	1-3h	1-2h
<b>Metabolismo</b>	CYP450	Vía transportador gp-P	CYP3A4 (60%) Vía transportador gp-P	CYP3A4 (25%) Vía transportador gp-P	CYP3A4 (4%) Vía transportador gp-P
<b>Eliminación</b>	Hepática	Renal 80%	Renal 66% (33% inactivo)	Renal 25%	Renal 35%
<b>Unión proteína plasmáticas</b>	97%	35%	92-95%	87%	55%
<b>Dializable</b>	No	Si	No	No	No
<b>Dosis</b>	Variable, ajustada INR:2-3	Fija 150 o 110mg BID	Fija 20m OD	Fija 5 mg BID	Fija 60mg BID
<b>Interacción con fármacos</b>	Numerosas, a través del CYP450	Pocas, con inhibidores o inductores de gp-P	Pocas, con inductores e inhibidores del CYP3A4 y de gp-P	Pocas, con inductores e inhibidores del CYP3A4 y de gp-P	Pocas, con inductores e inhibidores del CYP3A4 y de gp-P
<b>Interacción alimentos</b>	Si	No	No	No	No
<b>Antídoto</b>	Vitamina K	Idarucizumab	No, en estudio	No, en estudio	No, en estudio
<b>Efecto sobre anticoagulación</b>	Prolonga el TP	Prolonga el TT, TCE y TTPa	Prolonga el TP y TTPa	Prolonga el TP y TTPa	Prolonga TP y TTPa
<b>Seguimiento de anticoagulación</b>	Si	No	No	No	No
<b>Variabilidad inter e intraindividual</b>	Alta	Muy baja	Muy baja	Muy baja	Muy baja
<b>Prueba específica</b>	Si, INR	No, general: TTd, TCE,	No, general: TTd, TCE, anti FXa	No, general: TTd, TCE, anti FXa	No, general: TTd, TCE, anti FXa

Tabla 2. Características farmacocinéticas y farmacodinámicas principales de los NACO y AVK.

(Mani y Lindhoff-Last, 2014) (Mekaj y cols., 2015) (Belmar Vega y cols., 2016) (Eikelboom y Merli, 2016) (Zirlik y Bode, 2016).

*Belmar Vega y cols.*, han revisado distintos meta-análisis que concluyen que los cuatro NACO disminuyen el riesgo ictus y embolia sistémica, y todas las causas de mortalidad; además de reducir el riesgo de hemorragia intracraneal frente a warfarina. Sin embargo, a excepción de apixaban, los demás están ligados a hemorragia gastrointestinal y las dos dosis de dabigatran se asociaron con mayores acontecimientos de infarto de miocardio, en comparación con warfarina. Por otra parte, los NACO presentan mayor beneficio en pacientes del sexo femenino con FANV que los anticoagulantes clásicos. Por último, ponen de manifiesto la limitación que supone tomar NACO en los pacientes con FANV con enfermedad renal crónica (ERC), ya que tienen un riesgo añadido de hemorragia y trombosis inherente de la ERC, por lo que estos deben estar bien evaluados según las escalas, de riesgo trombotico y hemorrágico, CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc y HAS-BLED (*anexos*) y con evaluación de la función renal antes del comienzo del tratamiento y durante el mismo, siendo necesario el ajuste de dosis aprobado según sus propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas y reflejado en la *tabla 3*. (*Belmar Vega y cols.*,2016)

<b>ACr</b>	<b>Dabigatran</b>	<b>Rivaroxaban</b>	<b>Apixaban</b>	<b>Edoxaban</b>
<b>&gt;50ml/min</b>	150 mg BID	20 mg OD	5 mg BID	60 mg OD
<b>30-49 ml/min</b>	150 mg BID	20 mg OD	5 mg BID	30 mg OD
<b>15-29 ml/min</b>	75 mg BID ( FDA)	15 mg OD	2.5 mg BID	30 mg OD
<b>&lt;15ml/min</b>	Contraindicado	Contraindicado	Contraindicado	Contraindicado

*Tabla 3.*Dosis recomendadas de NACO según el aclaramiento de creatinina

La revisión de *Zirlik y Bode* destaca que la persistencia de dabigatran y rivaroxaban versus warfarina fue superior a los seis meses de tratamiento debido al menor riesgo de accidente cerebrovascular y menor riesgo de sangrado observados. Adicionalmente, rivaroxaban (1 toma/día) frente a dabigatran (2 tomas/día) tuvo mayor persistencia y adherencia durante un año a causa del bienestar que supone una única administración al día frente a dos que pueden suponer olvidos (*Zirlik y Bode*, 2016).

Se realizó una observación del ensayo ARISTOTLE teniendo en cuenta la edad de los pacientes en él incluidos; había un 30% > 65 años, un 39% entre 65-75 años y un 31 % > de 75 años. Se contempló que las tasas de ictus, muerte por todas las causas y hemorragia mayor fueron superiores en los grupos de más edad. Además se vio que apixaban resultaba tener mayores beneficios y más eficacia que warfarina porque redujo tasas de accidente cerebrovascular, mortalidad y menor hemorragia menor, total e intracraneal independientemente de la edad. (*Halvorsen y cols.*, 2014).



Por último, *Magnani y cols.* realizaron una revisión del ensayo clínico ENGAGE AF TIMI 48 en el que se compara la eficacia de edoxaban frente a warfarina en pacientes con fibrilación auricular e insuficiencia cardíaca (IC). De este ensayo, se evaluaron los pacientes que tratados con el AVK y con la dosis más alta de edoxaban, de los cuales el 42% no tenía IC, el 45% estaban en la clase I-II de la NYHA (*anexos*) y el 13% restante en la clase III-IV. Observaron que la eficacia y seguridad de edoxaban frente a warfarina fue similar en la prevención de ictus y embolismo sistémico. (Magnani y cols., 2016).

### **Meta-análisis**

El meta-análisis incorporado en esta revisión tiene como objetivo evaluar la eficacia y seguridad de los inhibidores directos de la trombina (IDT) (dabigatran, ximelagatran y AZD0837) comparados a AVK (warfarina) a largo plazo para la prevención de embolia cerebral o sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular. Para ello, seleccionaron distintos ensayos clínicos aleatorizados en los que se comparaban los ITD con los AVK para la prevención de ictus y embolia sistémicas en pacientes con FANV buscados en distintas bases de datos como MEDLINE, Cochrane y EMBASE, y en páginas webs. Se incluyeron un total de 27557 personas y ocho ensayos clínicos: tres para dabigatran 110mg y 150mg BID (NCT01136408, PETRO 2007, RE-LY 2009), dos para AZD0837 300mg OD (Lip 2009, Olsson 2010) y tres para ximelagatran 36mg BID (SPORTIF II 2003, SPORTIF III 2003, SPORTIFF V 2005). Posteriormente, ximelagatran fue excluido del estudio dado que fue retirado por problemas de hepatotoxicidad. De estos ensayos, extrajeron que solo dabigatran 150mg BID fue superior a warfarina en la reducción de eventos isquémicos y mortalidad vascular y los demás fueron tan eficaces como los AVK; así como que la mortalidad por todas las causas también fue parecida entre ambos grupos. Los episodios hemorrágicos graves fatales y no fatales, incluidos los ictus hemorrágicos, fueron menos frecuentes en el grupo de los IDT. Por último, concluyeron también que la discontinuación del tratamiento debido a los efectos adversos ocasionados por los fármacos fueron más frecuente en el grupo de los IDT (Salazar y cols., 2014).

### **Estudios**

Se ha incorporado un estudio observacional con datos relevantes a cerca de la evaluación de la función renal y la necesidad de regulación de la dosis de los NACO (dabigatran, rivaroxaban y apixaban) en pacientes con FA e insuficiencia cardíaca aguda

reciente, donde el deterioro de la función renal y las fluctuaciones de la misma son frecuentes tras una hospitalización. El estudio duró seis meses y se incluyeron 162 pacientes a los que se les definió el ACr durante la hospitalización y los seis meses posteriores. Tras esto, comprobaron que el 66% de los pacientes tenían variaciones del ACr  $\geq 20\%$  respecto a las basales y que el 33% de los pacientes con dabigatran hubieran necesitado reducir la dosis a 110mg BID, el 43 % de los que toman rivaroxaban a 15mg OD y el 14% a los que se les administra apixaban reducirlo a 2.5mg BID. Además, a lo largo de los seis meses muchos de ellos hubieran necesitado al menos un ajuste de la dosis: 44% dabigatran, 35% rivaroxaban y 29% apixaban; y los cambios en el ACr fueron mayores en los que necesitaban el ajuste de la dosis, indistintamente del NACO que fuera, en los de mayor edad y en los que tenían el ACr  $< 60\text{ml/min}$ . Con lo cual, los autores concluyeron que era necesaria la evaluación renal, a medio plazo tras la hospitalización, para el ajuste la dosis de los NACO, ya que se producían cambios en la función renal según el que fuera usado de ellos. (Andreu-Cayuelas y cols., 2016).

En el estudio realizado por *Alegret y cols.*, se evaluó la calidad de vida de los pacientes con FA que toman AVK y NACO. Se llevó a cabo en 67 hospitales españoles entre febrero y junio de 2012, en él se seleccionaron 528 pacientes con tratamiento anticoagulante que se iban a someter a cardioversión eléctrica, dividiéndose en dos grupos, los que toman AVK (351 personas) y los de los NACO (59 con dabigatran y 6 con rivaroxaban). Todos completaron un cuestionario sobre la calidad de vida, evaluando la satisfacción con el tratamiento, la autoeficacia, la tirantez en las relaciones sociales, los problemas cotidianos y la angustia provocada por el tratamiento. Se comprobó que al inicio del estudio, la satisfacción con el tratamiento fue mayor y con menos molestias en el grupo de los NACO. A los seis meses, la satisfacción con el tratamiento, las molestias, la angustia y las relaciones sociales mejoraron en el grupo de AVK en comparación con el inicio; mientras no hubo cambios en el grupo de los nuevos anticoagulantes. (Alegret y cols., 2014).

El estudio de *Bonet Pla y cols.*, (Bonet Pla y cols., 2013) estimó el impacto presupuestario que suponía el cambio de acenocumarol a dabigatran (en ambas dosis 110mg y 150mg) en un departamento sanitario de Valencia en el año 2009. 5889 personas con FA formaron parte del estudio, de los cuales 3726 se medicaban con acenocumarol, y se estimaron los costes pertenecientes a AVK (costes del fármaco y costes derivados del cálculo del INR) y a dabigatran (costes del fármaco en ambas dosis y costes de hospitalarios de los infartos y hemorragias no prevenidas). Se obtuvieron los datos reflejados en la *tabla 3*. Finalmente, los autores concluyeron que este cambio suponía un gran impuesto presupuestario, que se podía extrapolar al SNS, y que por ello solo se cambia la estrategia terapéutica de forma limitada a aquellos pacientes de alto riesgo o difícil control.

<b>Fármaco</b>	<b>Acenocumarol</b>	<b>Dabigatran 110mg</b>	<b>Dabigatran 150mg</b>
<b>Gastos totales /año</b>	1.119.412€	4.985.095€	4.981.266€
<b>Gastos paciente / año</b>	300€	1338€	1337€
<b>Gastos fármaco /día</b>	0.07€	3.28€	3.28€

*Tabla 4.* Gastos en euros referidos a los tratamientos con acenocumarol o dabigatran.

Se ha realizado un estudio de coste-efectividad comparando dabigatran con warfarina que simula, según el modelo de Markov, la trayectoria natural de 10000 pacientes con FANV durante toda su vida, con las características del ensayo RE-LY. Se tomó como referencia los costes del SNS, que tiene como umbral de eficiencia 30000€/ año de vida ajustado por calidad ganado (AVAC) en España. Se calcularon los costes directos (farmacológicos y de INR), los de los eventos clínicos y los de seguimiento; había una diferencia clara entre el coste diario de warfarina (0.05€) y las dos dosis de dabigatran (3.03€ cada una). Se vio que dabigatran redujo el número de eventos totales a 340 en comparación warfarina y en consecuencia se ganó años y calidad de vida, siendo la razón coste-efectividad incremental de 17581€/ AVAC con respecto al AVK. Además este análisis hacía referencia a estudios similares realizados en Canadá, EEUU, Reino Unido y Dinamarca con resultados a favor del NACO. Se concluyó que según el SNS, dabigatran era una terapia eficiente para la prevención del ictus y embolia sistémica en FANV. (González-Juanatey y cols., 2012).

Por último, otro análisis de coste-efectividad ha comparado apixaban 5mg BID frente a acenocumarol 5mg OD, en una cohorte de 1000 pacientes con FANV, según el modelo de Markov que aparenta la evolución de la enfermedad a lo largo de su vida, según las características del ensayo clínico ARISTOTLE. Este análisis contempla la perspectiva del SNS (costes directos sanitarios), con un límite fijado de 30000€/AVAC; y la perspectiva de la sociedad (costes directos no sanitarios). Observaron que apixaban, en comparación con acenocumarol evitaría 18 ictus, 71 hemorragias, 1 embolia sistémica, 21 infartos agudos de miocardio y 23 muertes relacionadas con hemorragias o tromboembolias. Posteriormente, se calculó que los pacientes en tratamiento con apixaban ganaban 0.194 AVAC, aunque los costes incrementales para apixaban fueran 2488€/ año para el SNS y 1826€/ año para la sociedad. En consecuencia, los costes incrementales fueron 12825€/AVAC para el SNS y 9412€/AVAC para la sociedad. En base a esto, apixaban resultó ser una alternativa terapéutica coste-efectiva para la prevención de ictus en FANV en comparación con acenocumarol. (Barón Esquivias y cols., 2015).

## **DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS**

### **Ensayos clínicos**

Los cuatro ensayos clínicos seleccionados en nuestro trabajo, y de acuerdo con lo encontrado en un meta-análisis (Miller y cols., 2012), ponen de manifiesto la no inferioridad de todos los NACO frente a warfarina para la prevención del ictus y de la embolia sistémica en FANV o, incluso la superioridad, en los casos de apixaban, dabigatran y rivaroxaban. También se observa que todos ellos disminuyen las tasas de mortalidad por cualquier causa, incluida la hemorragia intracraneal, sin verse afectada la eficacia en la prevención de los eventos cardioembólicos; y todos, excepto rivaroxaban, disminuyen de forma significativa la hemorragia mayor en comparación con el AVK. No obstante, salvo en apixaban, en todos se produce (sobre todo las dosis mayores de dabigatran y rivaroxaban) un incremento de la hemorragia gastrointestinal frente a warfarina. Como dato interesante se ha visto que en la evaluación de dabigatran se producen un mayor número de infartos agudos de miocardio que en los pacientes medicados con warfarina. Pudiendo demostrar que en mayor o menor medida son alternativas eficaces y seguras para el tratamiento anticoagulante clásico, al no resultar inferiores. (Connolly y cols., 2009) (Patel y cols., 2011) (Granger y cols., 2011) (Giugliano y cols., 2013).

### **Revisiones sistemáticas**

De acuerdo con *Mani y Lindholff-Last*, los AVK poseen muchas limitaciones y requieren controles reiterados para vigilar el INR como antes ya se ha descrito, afectando a la calidad de vida de los pacientes que los toman; sin embargo esto no ocurre en los NACO. En concordancia con otros autores (García-Frade Ruíz y Solís-Ayala, 2013), éstos tienen una amplia ventana terapéutica, farmacocinética y farmacodinamia predecible dentro de unos límites, y baja variabilidad inter e intraindividual, además de su mecanismo de acción de forma directa sobre determinados factores, haciendo que estos tengan un uso clínico más fácil mediante dosis fijas y sin seguimiento de la anticoagulación (Mani y Lindholff-Last, 2014). Sin embargo, aunque los nuevos anticoagulantes no requieran monitoreo de rutina, no hay una prueba específica necesaria en determinadas circunstancias (sobredosis, intervención de urgencia) y, en algunas ocasiones, las que hay (ensayo de TT diluida, TCE y pruebas cromogénicas anti-factor Xa) son generalizadas, caras y no están ampliamente distribuidas. (Eikelboom y Merli, 2016). Además, de acuerdo con *Zirlik y Bode*, resulta preocupante para los pacientes que no haya un antídoto específico para la mayoría de los NACO. Actualmente, sólo la FDA y la EMA tienen aprobado a idarucizumab para revertir los efectos de dabigatran, en contraposición a lo encontrado según otros autores (Mateo, 2013) (García-Frade Ruíz y Solís-Ayala, 2013); aunque se encuentra

pendiente de aprobación andexanet  $\alpha$  para los inhibidores de los factores Xa y PER977, en estudio como antídoto de edoxaban. Por otro lado, la dosificación fija de los NACO hace que estos tengan mayor adherencia que warfarina, y aún mayor entre los distintos NACO que requieran toma única, frente a los de tomas dobles (Zirlik y Bode, 2016)

Conforme con *Mekaj y cols.*, los NACO tienen un inicio rápido de acción, no sucediendo lo mismo en los AVK que se alcanza tras varias horas. Esto hace que no sea necesaria la administración de terapia puente con heparinas. Por otra parte, de acuerdo según lo encontrado por otros autores (Pengo y cols., 2011), el tiempo de vida media de los nuevos fármacos es muy corto, comparado con los clásicos, por lo que la reversión del efecto anticoagulante es rápida, pudiendo ser beneficioso ante intervenciones quirúrgicas de urgencia, y perjudicial ante el olvido de una toma aumentando así el riesgo trombótico (Mani y Lindhoff-Last, 2014). Además, tras ver la mayoritaria eliminación por vía renal que poseen los NACO, a diferencia de AVK que no se eliminan por esta vía; esto se puede considerar una limitación importante para personas que sufran enfermedad renal, ya que ésta se puede ver aún más alterada, necesitando un ajuste de dosis necesario según su función renal (Belmar Vega cols., 2016).

Según las revisiones de *Mani y Lindhoff-Last* y *Mekaj y cols.*, los AVK se metabolizan por el CYP450 (*tabla 2*) llevando consigo numerosas interacciones farmacológicas que dificultan otros tratamientos concomitantes de los pacientes. Sin embargo, conforme a lo encontrado por otros autores (Nutescu y cols., 2011), el metabolismo de los NACO hace que, en comparación con warfarina, el número de interacciones sea mucho menor, aunque las interacciones mayores por el CYP3A4 se dan con rivaroxaban. Por lo que sólo hay que tener precaución ante inhibidores/inductores del transportador glucoproteína-P y del CYP3A4 (antimicóticos azólicos, eritromicina, claritromicina, rifampicina, verapamilo, amiodarona, fenitoína y carbamazepina). Respecto a los alimentos, se ha podido observar que los NACO no interactúan con los alimentos ya que no están relacionados con el antagonismo de la vitamina K, por lo que no es necesario hacer restricciones en la dieta. (Mani y Lindhoff-Last, 2014) (*Mekaj y cols.*, 2015).

Por último, según la observación del ensayo ARISTOTLE llevada a cabo por *Halvorsen y cols.*, independientemente de los años, apixaban resulta ser más beneficioso y eficaz que warfarina en prevención de eventos en pacientes con FANV (Halvorsen y cols., 2014). Igual sucede en la revisión del ensayo ENGAGE AF TIMI donde edoxaban es similar a warfarina en estos casos, indistintamente si los pacientes con FANV tenían o no insuficiencia cardíaca (Magnani y cols., 2016), siendo en ambas revisiones los NACO seguros y eficaces.

## Meta-análisis

En el meta-análisis realizado por *Salazar y cols.* sobre los IDT, dabigatran fue superior a warfarina en la reducción de eventos isquémicos y mortalidad vascular. Sin embargo, aunque los episodios hemorrágicos fueron menos frecuentes con dabigatran que con warfarina, se observó que los tratamientos se discontinuaron por causa de sus efectos adversos digestivos (*Salazar y cols.*, 2014).

## Estudios

Como se ha mencionado antes, la evada eliminación renal de los NACO (*tabla 2*) hace que estos estén contraindicados en personas con enfermedad renal crónica o se necesite un ajuste de su dosis. En el estudio realizado por *Andreu-Cayuelas y cols.*, se ha manifestado la necesidad de evaluar la función renal a medio plazo de los pacientes con FANV e insuficiencia cardíaca que toman NACO, para llevar a cabo un ajuste de dosis adecuado y no perjudicar la función renal tras las fluctuaciones observadas en la misma (*Andreu-Cayuelas y cols.*, 2016).

Uno de los principales inconvenientes de los NACO es su alto coste, debido al cual pueden estar menos prescritos por los médicos de servicios públicos. En un estudio realizado por *Bonet Pla y cols.* se comprobó que a corto plazo el gasto ocasionado por los nuevos anticoagulantes es mucho mayor que con los clásicos, por lo que el cambio de terapia generaría un gran gasto adicional por paciente, suponiendo esto una limitación en su prescripción a los pacientes de mayor riesgo (*Bonet Pla y cols.*, 2013). Sin embargo, a pesar de que los NACO suponen un mayor desembolso económico a corto plazo, se han realizado distintos estudios que ponen de manifiesto la eficiencia en términos de coste y efectividad. En concordancia con otros autores (*Silva Miguel y Ferreira*, 2016), esto se ha podido observar en diferentes estudios comparativos de warfarina y acenocumarol frente a los NACO, en los que se deduce que para un periodo a largo plazo o durante la vida de un paciente con FANV, dabigatran y apixaban resultan ser coste-efectivos, en comparación con AVK, para el Sistema Nacional de Salud, a pesar de que el coste de adquisición sea mucho mayor, debido a que se evitan muchos eventos hemorrágicos y embólicos con lo que los pacientes ganarían calidad y años de vida (*González-Juanatey y cols.*, 2012) (*Baron Esquivias y cols.*, 2015). En cuanto a la calidad de vida de los pacientes que utilizan NACO, frente a los que son tratados con AVK, según muchos de los datos encontrados, parece ser mejor, sobre todo en lo que se refiere a los controles de INR requeridos por los anticoagulantes clásicos. En un estudio realizado por *Alegret y cols.* fueron evaluados diferentes parámetros de calidad de vida, comparando ambos grupos y observándose una significativa mejoría en las primeras semanas en el grupo tratado con NACO, sin embargo

los datos de calidad de vida se iban asimilando en ambos grupos pasados 6 meses (Alegret y cols., 2014).

En resumen, y según los artículos revisados, se puede decir que los NACO, no son inferiores a los AVK para la prevención de ictus y embolia sistémica en FANV, resultando seguros y eficaces, tanto a corto como a largo plazo. Por otro lado, presentan menor número de interacciones farmacológicas y alimentarias, resultando una buena opción para pacientes con múltiples patologías, algo habitual en los pacientes con riesgo de eventos cardioembólicos. Por su comienzo y cese rápido de la acción, con escasas variaciones interindividuales no requieren el monitoreo del paciente, mejorando así la calidad de vida de los mismos. Entre sus limitaciones, se podría destacar su elevado precio, sin embargo, su eficiencia y la reducción de eventos hemorrágicos a largo plazo, podrían suponer una disminución del coste para los servicios de salud, aunque harían falta más estudios en este sentido. Otra de las desventajas frente a los AVK es la ausencia de antídoto y prueba anticoagulante específicos, así como su uso limitado en pacientes con enfermedad renal. Por todo ello podemos afirmar tras esta revisión que, a pesar de que se requieran más estudios debido a su breve vida, los nuevos anticoagulantes orales son una buena alternativa al tratamiento convencional aunque con determinadas limitaciones a tener en cuenta.

## **LIMITACIONES**

Esta revisión tiene ciertas limitaciones, ya que al ser unos fármacos de irrupción nueva, existe poca información y, en algunos casos, todavía están en estudio o hay investigaciones pendientes. A causa del escaso tiempo de empleo, no se han podido llevar a cabo estudios a largo plazo o durante toda la vida real de los pacientes. Además, hay muchos intereses de por medio y, debido a su alto coste, algunos datos relacionados con su impacto presupuestario podrían carecer de objetividad. Necesitamos datos lo más neutrales posibles, ya que han sido aprobados por la mayoría de las agencias reguladoras en base a los únicos cuatro ensayos clínicos principales realizados sobre ellos. Por otro lado, hay pocos datos en la revisión realizada del comportamiento y la eficacia de estos nuevos anticoagulantes orales en enfermedad renal crónica y en personas con válvulas cardíacas mecánicas, ya que en la mayoría de los ensayos clínicos han sido excluidos, o si están incluidos es en un número muy bajo que no permite extraer las conclusiones adecuadas. Además se carece de ensayos clínicos que comparen en el mismo estudio los diferentes NACO, para evaluar cuál es el mejor de ellos. Aun así, se ha intentado reunir los datos más actualizados, de mayor interés y objetividad para realizar una revisión de la literatura científica de la mayor calidad posible.

## CONCLUSIONES

Según los ensayos clínicos, revisiones, meta-análisis y estudios incluidos en la presente revisión podemos concluir:

1. Los nuevos anticoagulantes orales tienen una eficacia similar a los antagonistas de la vitamina K, siendo superiores a éstos, en situaciones como la prevención del ictus y la embolia sistémica en la FANV.
2. En general, los nuevos anticoagulantes orales son más seguros que los anticoagulantes orales clásicos, ya que disminuyen los eventos hemorrágicos, incluida la hemorragia intracraneal, y la mortalidad; sin embargo, aumentan la hemorragia gastrointestinal.
3. Los anticoagulantes de acción directa no requieren monitoreo, se administran a dosis fijas, no tienen variabilidad inter e intraindividual y su inicio de acción es rápido, al igual que su cese.
4. Tienen menor número de interacciones con otros fármacos y con los alimentos, a diferencia de los clásicos.
5. Debido a su dosificación fija, los nuevos anticoagulantes orales tienen mayor adherencia al tratamiento.
6. Tienen un coste superior a los antagonistas de la vitamina K, sin embargo, según la bibliografía revisada, hay evidencia de que, a largo plazo, disminuyen los eventos hemorrágicos y trombóticos, previéndose un menor gasto para el Sistema Nacional de Salud.
7. En general, los anticoagulantes de acción directa no tienen antídoto específico en caso de hemorragia, salvo dabigatran.
8. El uso de los nuevos anticoagulantes está limitado en pacientes renales crónicos.
9. A pesar de que se requieran más estudios debido a su breve vida, los nuevos anticoagulantes orales son una buena alternativa al tratamiento convencional pero con determinadas limitaciones a tener en cuenta.



## ANEXOS

Escala CHADS<sub>2</sub> para la evaluación del riesgo de embolia cerebral o sistémica en FA.

	<b>CHADS<sub>2</sub></b>	<b>Puntos</b>
<b>C</b>	Insuficiencia cardíaca	1
<b>H</b>	Hipertensión arterial	1
<b>A</b>	Edad ≥ 75 años	1
<b>D</b>	Diabetes Mellitus	1
<b>S</b>	Ictus/tromboembolia	2
<b>Máximo de puntos = 6</b>		

Escala CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc para la evaluación del riesgo de embolia cerebral o sistémica en FA.

	<b>CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc</b>	<b>Puntos</b>
<b>C</b>	Insuficiencia cardíaca	1
<b>H</b>	Hipertensión arterial	1
<b>A</b>	Edad ≥ 75 años	2
<b>D</b>	Diabetes Mellitus	1
<b>S</b>	Ictus/tromboembolia	2
<b>V</b>	Enfermedad vascular	1
<b>A</b>	Edad 65-74 años	1
<b>S</b>	Sexo femenino	1
<b>Máximo de puntos = 9</b>		

Escala HASBLED para la valoración del riesgo de sangrado en FA

	<b>HASBLED</b>	<b>Puntos</b>
<b>H</b>	Hipertensión arterial	1
<b>A</b>	Función renal o hepática alteradas (1 punto por cada)	1 ó 2
<b>S</b>	Ictus/ tromboembolia	1
<b>B</b>	sangrado	1
<b>L</b>	INR inestable	1
<b>E</b>	Edad avanzada > 65 años	1
<b>D</b>	Fármacos o alcohol (1 punto por cada)	1 ó 2
<b>Máximo de puntos = 9</b>		

#### Clasificación de funcional de la insuficiencia cardíaca según la NYHA

<b>Clase I</b>	Sin limitación para realizar actividad física. No hay síntomas.
<b>Clase II</b>	Ligera limitación de la actividad física. La actividad ordinaria ocasiona fatiga, palpitaciones, disnea o dolor anginoso.
<b>Clase III</b>	Marcada limitación de la actividad física. Actividad física menor que la ordinaria ocasiona fatiga, palpitaciones, disnea o dolor anginoso.
<b>Clase IV</b>	Incapacidad para llevar a cabo cualquier actividad física. Los síntomas de insuficiencia cardíaca o de síndrome anginoso pueden estar presentes incluso en reposo.

## BIBLIOGRAFÍA

Alegret JM, Viñolas X, Arias MA, Martínez-Rubio A, Rebollo P, Ràfols C, et al. New oral anticoagulants vs vitamin K antagonists: Benefits for health-related quality of life in patients with atrial fibrillation. *Int J Med Sci.* 2014;11(7):680–684

Andreu-Cayuelas JM, Pastor-Pérez FJ, Puche CM, Mateo-Martínez A, García-Alberola A, Flores-Blanco PJ et al. Repercusiones en la posología de los anticoagulantes orales no antagonistas de la vitamina K por las variaciones de la función renal de los pacientes con fibrilación auricular e insuficiencia cardiaca aguda reciente. *Rev Esp Cardiol.* 2016; 69 (2): 134-140.

Barón Esquivias G, Escolar Albaladejo G, Zamorano JL, Betegón Nicolás L, Canal Fontcuberta C, de Salas-Cansado M, et al. Cost-effectiveness Analysis Comparing Apixaban and Acenocoumarol in the Prevention of Stroke in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation in Spain. *Rev Esp Cardiol.* 2015; 68 (8): 680-690.

Belmar Vega L, de Francisco ALM, Bada da Silva J, Galván Espinoza L, Fernández Fresnedo G. Nuevos anticoagulantes orales en pacientes con enfermedad renal crónica. *Nefrología.* [Internet ] 2016. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nefro.2016.08.006>

Bonet Pla A, Gosalbes Sóler V, Ridaio-López M, Navarro Pérez J, Navarro Cubells B, Peiró S. Dabigatran versus acenocoumarol para la prevención del ictus en la fibrilación atrial. Análisis de impacto presupuestario en un departamento sanitario. *Rev Esp Salud Pública.* 2013; 87: 331-342.

Carrasco Carrasco JE, Polo García J, Díaz Sánchez S. Prevención de la enfermedad tromboembólica venosa en pacientes ambulatorios con patología médica. *Semergen.* 2010; 36 (3): 150-62.

Carrillo Esper R, Arias Delgadillo CR, Sánchez Ríos D. Inhibidores directos de la trombina. *Med Int Mex.* 2011; 27(1): 38-51

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 (12): 1139–51

Da Silva RM. Novel oral anticoagulants in non-valvular atrial fibrillation. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem.* 2014;12 (1):3–8

Eikelboom J, Merli G. Bleeding with Direct Oral Anticoagulants vs Warfarin: Clinical Experience. *Am J Emerg Med.* 2016; 129 (11S): S33–40.

Eikelboom JW, Weitz JI. New anticoagulants. *Circulation.* 2010; 121 (13): 1523-32.

Fontenay M. Los nuevos antitrombóticos. *Acta Bioquím Clin Latinoam*. 2007; 41 (3): 437-43

Furugohri T, Isobe K, Honda Y, Kamisato-Matsumoto C, Sugiyama N, Naghara T et al. DU-176b, a potent and orally active factor Xa inhibitor: in vitro and in vivo pharmacological profiles. *J Thromb Haemost*. 2008; 6 (9):1542–1549.

García Frade JL. Presente y futuro del tratamiento anticoagulante oral. *An Real Acad Med Cir Vall*. 2014; 51: 113-128

García-Frade Ruíz LF, Solís-Ayala E. Los nuevos anticoagulantes orales: una realidad. *Med Int Mex*. 2013; 29: 171-178.

García-Frade Ruiz LF. Pasado, presente y futuro de la terapia antitrombótica. *Med Int Mex*. 2010; 26 (4): 383-389.

Gayle JA, Kaye AD, Kaye AM, Shah R. Anticoagulants: newer ones, mechanisms, and perioperative updates. *Anesthesiol Clin*. 2010; 28(4):667–679

Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2013; 369 (22): 2093–104

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 (10): 901-910.

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 (11): 981–92.

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; 35 (28): 1864–1872.

Hirsh J, O'Donnell M, Weitz JI. New Anticoagulants. *Blood*. 2005; 105 (2): 453-63.

Last JA. The Missing Link: The Story of Karl Paul Link. *Toxicol Sci* 2002; 66 (1): 4-6

Lozano FS, Arcelus JI, Monreal M. Nuevos anticoagulantes orales. *Angiología*. 2010; 62(1): 26–32.

Magnani G, Giugliano RP, Ruff CT, Murphy SA, Nordio F, Metra M, et al. Efficacy and safety of edoxaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and heart failure: insights from ENGAGE AF-TIMI 48. *Eur J Heart Fail*. 2016; 18 (9): 1153–1161.

- Mani H, Lindhoff-Last E. New oral anticoagulants in patients with nonvalvular atrial fibrillation: a review of pharmacokinetics, safety, efficacy, quality of life and cost effectiveness. *Drug Des Devel Ther.* 2014; 8: 789-798
- Mateo J. Nuevos anticoagulantes orales y su papel en la práctica clínica. *Rev Esp Cardiol Supl.* 2013; 13(C): 33-41.
- Mekaj YH, Mekaj AY, Duci SB, Miftari EI. New oral anticoagulants: their advantages and disadvantages compared with vitamin K antagonists in the prevention and treatment of patients with thromboembolic events. *Ther Clin Risk Manag.* 2015; 11: 967-977
- Miller CS, Grandi SM, Shimony A, Fillion KB, Einsenberg MJ. Meta-analysis of efficacy and safety of new oral anticoagulants (dabigatran, rivaroxaban, apixaban) versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol.* 2012; 110 (3): 453-60.
- Nutescu E, Chuatrisorn I, Hellenbart E. Drug and dietary interactions of warfarin and novel oral anticoagulants: an update. *J Thromb Thrombolysis.* 2011; 31(3): 326-43.
- Nutescu EA, Burnett A, Fanikos J, Spinler S, Wittkowsky A. Erratum to: Pharmacology of anticoagulants used in the treatment of venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis.* 2016;42(2):296–311
- 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 (10): 883–91
- Pengo V, Crippa L, Falanga A, Finazzi G, Marongiu F, Palareti G et al. Questions and answers on the use of dabigatran and perspectives on the use of other new oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. A consensus document of the Italian Federation of Thrombosis Centers (FCSA). *Thromb Haemost.* 2011; 106 (5): 868-76.
- Polo García J. Nuevos anticoagulantes frente a anticoagulantes clásicos: ventajas e inconvenientes. *Semergen.* 2013; 39 (Supl 1): 10-16.
- Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Flower RJ, Henderson G. *Farmacología.* 7ªed. Barcelona: Elsevier; 2012.
- Rocha Hernando E, Hermida Santos J, Panizo Santos C, Páramo Fernández JA. Tratamiento anticoagulante. *Medicine.* 2001; 8: 2832-43.
- Roncalés FJ. Tratamiento anticoagulante oral: ¿warfarina o acenocumarol? *Med Clin (Barc).* 2008;131(3):98–100.

Salazar CA, del Aguila D, Cordova EG. Direct thrombin inhibitors versus vitamin K antagonists for preventing cerebral or systemic embolism in people with non-valvular atrial fibrillation. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2014; 3: Art. No: CD009893. DOI: 10.1002/14651858.CD009893.pub2

Segú JL. Acceso a los anticoagulantes de acción directa en España. *Rev Esp Cardiol Supl*. 2016; 16(A): 55-59.

Silva Miguel L, Ferreira J. Clinical and economic consequences of using dabigatran or rivaroxaban in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Rev Port Cardiol*. 2016; 35(3): 141-148.

Temboury F, Buforn M, Cabrera-bueno F. Nuevos anticoagulantes orales: manejo de las complicaciones hemorrágicas. *Cardiocre*. 2014; 49(3):102-104

Wardrop D, Keeling D. The story of the discovery of heparin and warfarin. *Br J Haematol*. 2008. 141(6): 757-763.

Zirlik A, Bode C. Vitamin K antagonists: relative strengths and weaknesses vs. direct oral anticoagulants for stroke prevention in patients with atrial fibrillation. *J Thromb Thrombolysis*. 2016; 43 (3): 365-379

### **Páginas webs**

Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. CIMA. Centro de Información Online de Medicamentos de la AEMPS [en línea]. (Consultado en Marzo de 2017). Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm>

Agencia Europea del Medicamento. EMA. [en línea] (Consultado en Marzo de 2017). Disponible en: <http://www.ema.europa.eu/ema/>

Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Portalfarma. BotPlus [en línea]. (Consultado en Abril de 2017). Disponible en: <https://botplusweb.portalfarma.com/>