

Revista Chilena de Neuropsiquiatría

ISSN: 0034-7388

directorio@sonepsyn.cl

Sociedad de Neurología, Psiquiatría y

Neurocirugía de Chile

Chile

Soto V., Álvaro; Cárcamo P., Daniel A.

Nuevos anticoagulantes orales en la prevención del ataque cerebrovascular
Revista Chilena de Neuropsiquiatría, vol. 50, núm. 4, diciembre, 2012, pp. 239-248

Sociedad de Neurología, Psiquiatría y Neurocirugía de Chile
Santiago, Chile

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=331527732006>

- ▶ Cómo citar el artículo
- ▶ Número completo
- ▶ Más información del artículo
- ▶ Página de la revista en redalyc.org

Nuevos anticoagulantes orales en la prevención del ataque cerebrovascular

New oral anticoagulants in stroke prevention

Álvaro Soto V.^{1,2,3} y Daniel A. Cárcamo P.⁴

Introduction: Atrial fibrillation (AF) is the most common arrhythmia. AF increases stroke risk by 5-fold and accounts for 15% of stroke. For more than 50 years, vitamin K antagonists were the only available oral anticoagulation. The two major classes of novel oral agents are direct thrombin inhibitors (dabigatran) and factor Xa inhibitors (apixaban or rivaroxaban). These new agents require no routine laboratory monitoring and they are administered in a fixed dose.

Method: A non systematic literature review was performed. **Results:** We performed a critical review of articles about new oral anticoagulants in stroke prevention. We evaluated properties of these agents and we compare efficacy and safety outcomes shown in clinical trials about new oral anticoagulants in AF. **Discussion:** New oral anticoagulants are at least as good as warfarin at preventing stroke in patients with AF. They seem to be safer than warfarin with significantly less intracranial bleeding. Trials demonstrate dabigatran to be the most effective in decreasing ischemic strokes, apixaban superior to warfarin with statistically lower mortality, and rivaroxaban no worse than warfarin for those with higher stroke risk. **Conclusion:** New oral anticoagulants have several advantages in comparison with warfarin, but we need further trials to know better the efficacy and safety of these new agents.

Key words: Atrial fibrillation, oral anticoagulation, warfarin, dabigatran, apixaban, rivaroxaban.

Rev Chil Neuro-Psiquiat 2012; 50 (4): 239-248

Introducción

La fibrilación auricular (FA) es una arritmia frecuente, y se asocia a un riesgo 5 veces mayor de ataque cerebrovascular (ACV)¹. Aproximadamente, el 15% de los ACV isquémicos se deben a

FA. La prevalencia de FA aumenta desde menos de un 1% en personas menores de 60 años a casi un 10% en mayores de 80 años¹. Por más de medio siglo el tratamiento anticoagulante oral (TACO) en FA ha estado limitado al uso de antagonistas de la vitamina K². Al ser comparada con placebo,

Recibido: 30/07/2012

Aceptado: 12/11/2012

Trabajo sin fuente de financiamiento. El Dr. Daniel Cárcamo ha recibido ayuda económica por parte del laboratorio Bayer para asistir a congresos de la especialidad.

¹ Unidad de Neurología, Servicio de Medicina Interna, Hospital Dr. Hernán Henríquez Aravena, Temuco.

² Unidad de Neurología y Neurocirugía, Departamento de Especialidades Médicas, Facultad de Medicina, Universidad de La Frontera.

³ Servicio de Neurología, Clínica Alemana de Temuco.

⁴ Unidad de Tratamiento de Ataque Cerebrovascular, Servicio de Neurología, Clínica Alemana de Santiago.

la anticoagulación oral crónica con warfarina produce una reducción del 64% (IC 95%: 49-74%) del riesgo relativo de ACV isquémico³. En cambio, la terapia antiplaquetaria resulta en un 22% (IC 95%: 6-35%) de reducción del riesgo relativo de ACV, según un meta-análisis de terapia antitrombótica para la prevención de ACV en pacientes con FA no valvular⁴. Si se compara con terapia antiplaquetaria, el TACO reduce el ACV isquémico en 37% (IC 95%: 23-48%)^{4,5}. La warfarina aumenta el riesgo de hemorragias mayores en un 69% comparada con placebo⁶. La incidencia anual de ACV o embolía sistémica en pacientes con FA usuarios de warfarina ha sido estimada en 1,66% (IC 95%: 1,41-1,91%). A su vez, la frecuencia de sangrado mayor con warfarina va de 1,4 a 3,4% por año, según un meta-análisis reciente⁷.

Los principales inconvenientes de la terapia con warfarina son su lento inicio de acción, estrecho margen terapéutico, necesidad de monitorización regular, interacción con fármacos y alimentos, variabilidad farmacogenética y riesgo de hemorragia. Debido a estas limitaciones, la warfarina sólo se prescribe en dos tercios de los pacientes con FA e indicación de TACO⁶. Además, los pacientes con warfarina pueden estar 30 a 50% del tiempo fuera del rango terapéutico⁸.

A medida que aumenta la edad, el riesgo de ACV se incrementa, el beneficio absoluto del TACO también se eleva mientras que el beneficio absoluto de la terapia antiplaquetaria disminuye marcadamente⁵. El riesgo de sangrado mayor aumenta con la edad, pero en una menor proporción que el beneficio absoluto de la anticoagulación crónica sobre el ACV⁵.

El sistema hemostático

La hemostasia es el mecanismo fundamental que conduce a la detención de un sangrado localizado en el sitio de una lesión⁹. La hemostasia primaria se produce por la interacción entre las plaquetas y la pared vascular. La hemostasia secundaria resulta de la conversión del fibrinógeno (soluble) a fibrina (insoluble). El sistema fibrinolí-

tico está entrelazado con el proceso hemostático y se encarga de mantener la permeabilidad vascular.

La cascada de la coagulación consiste en una serie de reacciones en las cuales cada producto de una reacción convierte un precursor inactivo en un producto activo con función de proteasa. Los factores Xa y trombina juegan un rol central en la cascada de coagulación, y su inhibición en forma directa o indirecta se traduce en anticoagulación.

Anticoagulantes orales

La warfarina (y otros cumarínicos) bloquea la gammacarboxilación de varios residuos de glutamato en los factores de coagulación II, VII, IX y X. También inhibe las proteínas anticoagulantes endógenas C y S. Este bloqueo resulta en factores de coagulación biológicamente inactivos (Figura 1).

Los nuevos anticoagulantes orales, se clasifican en dos categorías principales: inhibidores de la trombina como el dabigatrán y los inhibidores del factor Xa, dentro de los que destaca el apixabán y el rivaroxabán². Estos fármacos no requieren monitorización de los niveles de anticoagulación y se administran en dosis fija¹⁰.

El objetivo de este artículo es revisar las características farmacológicas de los nuevos anticoagulantes orales (Tabla 1), sus reacciones adversas más frecuentes e interacción con otros fármacos (Tabla 2). También se analizan críticamente los ensayos clínicos que han estudiado a estos medicamentos (Tabla 3).

Dabigatrán

Es un inhibidor competitivo y reversible de la trombina¹¹. Se administra como una prodroga, el dabigatrán etexilate. Es convertido en el hígado en dabigatrán (droga activa), sin utilizar el citocromo p450. Tiene una disponibilidad de 6,5%. Tiene un inicio de acción rápido, con máximo plasmático en 1,5-3 h y vida media de 12 a 17 h. Se excreta principalmente por el riñón (80%). Por lo anterior, pacientes con insuficiencia renal avanzada han sido excluidos de la mayoría de los estudios. Se ha comunicado la interacción del dabigatrán con amio-

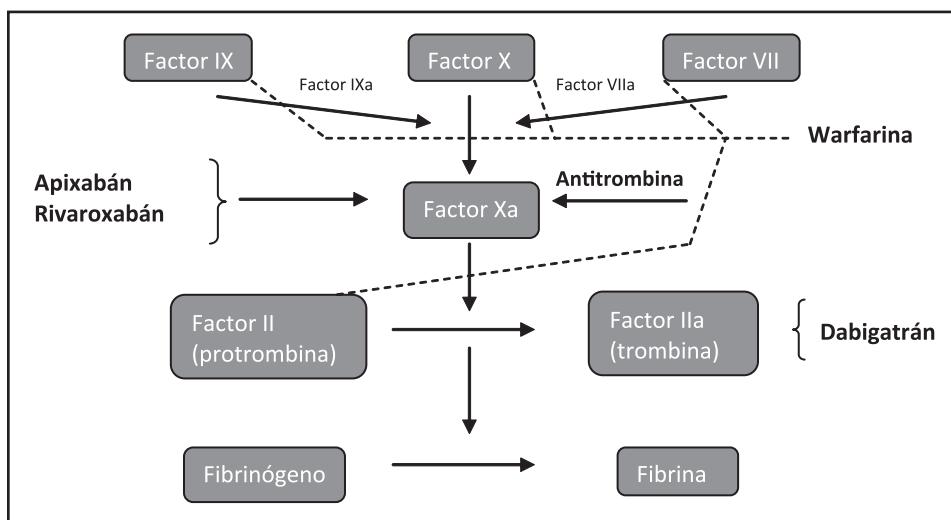


Figura 1. Sitios de acción de los anticoagulantes orales. Modificado de (9).

Tabla 1. Comparación de las propiedades de los nuevos anticoagulantes orales

	Dabigatrán	Apixabán	Rivaroxabán
Mecanismo de acción	Inhibidor directo de la trombina	Inhibidor directo del factor Xa	Inhibidor directo del factor Xa
Vida media	12-17 hrs	8-15 hrs	6-10 hrs
Excreción	80% renal	25% renal	66% renal 28% hepática

Tabla 2. Reacciones adversas e interacción con fármacos de los nuevos anticoagulantes orales

Nuevos anticoagulantes	Dabigatrán	Rivaroxabán	Apixabán	
Reacciones adversas	Hemorragia Dispepsia Náusea Dolor abdominal Hemorragia gastrointestinal Diarrea Menos frecuente: Hipersensibilidad	Hemorragia Anemia Náusea Elevación GGT Elevación transaminasas Menos frecuentes: taquicardia, síncope, prurito, dolor en extremidades, hipotensión, falla hepática	Hemorragia Náusea Elevación GGT Elevación transaminasas Menos frecuentes: taquicardia, síncope, prurito, dolor en extremidades, hipotensión, falla hepática	Hemorragia
Interacción con fármacos	Aumentan la concentración: dronedarona, ketoconazol, amiodarona, verapamilo, quinidina. Reduce efecto: Rifampicina Aumento del riesgo de sangrado: Clopidogrel, ticlopidina, inhibidores de glicoproteína IIb/IIIa, y AINES	Inhibidores de proteasa Azoles (antimicóticos) Rifampicina Hierba de San Juan	Ketoconazol ISRS Diltiazem Cimetidina	

AINES: antiinflamatorios no esteroidales; GGT: gammaglutamil transferasa; ISRS: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.

Tabla 3. Comparación entre los estudios RE-LY, ARISTOTLE Y ROCKET-AF

Estudio	RE-LY	ARISTOTLE	ROCKET-AF
Fármaco y dosis	Dabigatránil etexilato 150 mg o 110 mg 2 veces al día	Apixabán 5 mg 2 veces al día	Rivaroxabán 20 mg al día (15 mg al día con clearance 30-49 ml/min)
Número de pacientes	18.113	18.201	14.264
Diseño	Aleatorizado, abierto	Aleatorizado, doble ciego	Aleatorizado, doble ciego, doble falso
Condición	FA con 6 meses previo a aleatorización + 1 FR	FA con 6 meses previo a aleatorización + 1 FR	FA con 6 meses previo a aleatorización + 2 FR
Promedio de edad	71,5 años	70 años	73 años
Razón hombre: mujer	63,6%:36,4%	64,7%:35,3%	60%:40%
ACV/AIT previo (subgrupo de prevención secundaria)	20%	19%	55%
Promedio score CHADS2	2,1	2,1	3,5
Sin uso previo de warfarina	50,4%	43%	37,5%
INR en rango terapeútico	67 %	62,2%	57,8%
Desenlace primario: ACV o embolía (en % por año)	1,71 warfarina 1,54 dabigatránil 110 mg (p = 0,34) 1,11 dabigatránil 150 (p < 0,001)	1,6% warfarina 1,27% apixabán (p < 0,001 para no inferioridad; p = ,01 para superioridad)	2,42% warfarina 2,12% rivaroxaban (p = 0,117)
Sangrado mayor	3,57% warfarina 2,87% dabigatránil 110 mg (p = 0,03) 3,32% dabigatránil 150 mg (p = 0,31)	3,09% warfarina 2,12% apixaban (p < 0,001)	3,45% warfarina 3,6% rivaroxaban (p = 0,576)
Hemorragia intracranial (en % por año)	0,74% warfarina 0,23% dabigatránil 110 mg (p < 0,001) 0,3% dabigatránil 150 mg (p < 0,001)	0,47% warfarina 0,24% apixaban (p < 0,001)	0,74% warfarina 0,49% rivaroxaban (p = 0,019)
Comentario	Dabigatránil 110 mg fue no inferior a warfarina con 20% menos de sangrado mayor y significativamente menos HIC. Dabigatránil 150 mg fue superior a warfarina con similar frecuencia de sangrado mayor y significativamente menor HIC	Apixaban fue superior a warfarina, con menos sangrado y menos mortalidad	Rivaroxabán fue no inferior a warfarina, con superioridad no significativa en el análisis por intención a tratar, pero superioridad en el análisis por protocolo.

ACV = ataque cerebrovascular; AIT = ataque isquémico transitorio; HIC = hemorragia intracranial.

darona, verapamilo, ciclosporina, tacrolimus y rifampicina^{12,13}. También existen fármacos considerados como incompatibles con el dabigatránil. Entre éstos destacan el ketoconazol, los antirretrovirales inhibidores de la proteasa y antiepilepticos como

la fenitoína, el fenobarbital y la carbamazepina¹⁴.

Se ha demostrado que el dabigatránil en dosis de 150 mg dos veces al día es costo-efectivo en pacientes con FA con alto riesgo de hemorragias o con alto riesgo de ACV a menos que el control

de anticoagulación con warfarina sea excelente. A su vez, la warfarina es costo-efectiva en pacientes con FA con riesgo moderado a menos que el control de anticoagulación con cumarínicos sea inadecuado⁶.

El estudio RE-LY (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation) incluyó a 18.113 pacientes con FA y al menos un factor de riesgo de ACV, que fueron aleatorizados a recibir de forma enmascarada, dosis fijas de dabigatrán, 110 ó 150 mg dos veces al día, o una dosis ajustada de warfarina de manera abierta (no ciega)¹¹. El período de seguimiento fue de 2 años. El desenlace primario de estudio fue la ocurrencia de ACV o embolía sistémica. Las frecuencias para el desenlace primario fueron de 1,69% por año en el grupo de warfarina y de 1,53% por año en el grupo que recibió 110 mg de dabigatrán (RR con dabigatrán = 0,91; IC 95%: 0,74-1,11; $p < 0,001$ para no inferioridad) y de 1,11% por año en el grupo que recibió 150 mg de dabigatrán (RR = 0,66; IC 95%: 0,53-0,82; $p < 0,001$ para superioridad). La frecuencia de sangrado mayor fue de 3,36% por año con warfarina, comparada con 2,71% por año en el grupo de 110 mg de dabigatrán ($p = 0,003$) y de 3,11% por año en el grupo con 150 mg de dabigatrán ($p = 0,31$). La mortalidad anual fue de 3,75% y 3,64% con dosis bajas y altas de dabigatrán, respectivamente, y 4,13% con warfarina, diferencia no estadísticamente significativa¹⁰. En resumen, el estudio RE-LY demostró que la dosis de 110 mg dos veces al día de dabigatrán se asocia con frecuencias de ACV y embolía sistémica similares a warfarina, con menor frecuencia de hemorragias severas. Por otra parte, la dosis de dabigatrán de 150 mg dos veces al día se asocia a menor frecuencia de ACV y embolía sistémica pero con igual frecuencia de sangrado mayor al compararla con warfarina¹¹.

El efecto del dabigatrán en el subgrupo de pacientes con ACV o ataque isquémico transitorio (AIT) previo incluidos en el estudio RE-LY fue consistente con los resultados generales. La dosis de 150 mg dos veces al día de dabigatrán fue superior a warfarina, y la dosis de 110 mg dos veces al día fue no inferior¹⁵.

Actualmente existe controversia en relación al

pequeño aumento de la frecuencia de infarto agudo al miocardio (IAM) con el uso de dabigatrán, según un reciente meta-análisis de ensayos clínicos aleatorizados^{16,17}. Sin embargo, un artículo también reciente con datos del estudio RE-LY afirma que el aumento de la incidencia de IAM con dabigatrán no es significativo¹⁸.

En relación a trombolisis endovenosa con activador del plasminógeno tisular recombinante humano (rt-PA) en pacientes en TACO, la mayoría de las guías clínicas recomiendan no administrar el trombolítico en pacientes en anticoagulación¹⁹. Sin embargo, si el paciente tiene función renal normal, no ha tomado dabigatrán en las últimas 48 h, y sus pruebas de coagulación son normales, la trombolisis endovenosa con rt-PA parece razonable²⁰. En relación a la necesidad urgente de reversión de anticoagulación, aunque la información es limitada, se ha propuesto al concentrado de complejo de protrombina como una terapia razonable para la reversión rápida del efecto anticoagulante del dabigatrán²⁰.

El análisis del estudio RE-LY también ha permitido concluir que el espectro clínico de la hemorragia intracranial (HIC) fue similar para pacientes con warfarina y dabigatrán. Sin embargo, las frecuencias absolutas en todos los sitios de hemorragia y los sangrados intracraniales fatales y traumáticos fueron menores con dabigatrán. El uso concomitante de aspirina fue el factor de riesgo independiente más importante para HIC²¹.

Rivaroxabán

Inhibe al factor X activado²². Tiene un 80% de biodisponibilidad. Presenta un rápido inicio de actividad, alcanzando un máximo plasmático en 3 a 4 horas. Su vida media varía según la función renal, siendo en promedio de 5 a 9 h en los jóvenes y 11 a 13 h en adultos mayores, con clearance de creatinina menor a 50 ml/min. Tiene la ventaja de administrarse una vez al día, lo que puede influir favorablemente en la adherencia de los pacientes²³. Su excreción es 70% renal y 30% hepática. Tiene baja interacción con otros fármacos, pero los azoles e inhibidores de proteasa-VIH pueden aumentar sus niveles plasmáticos¹⁰.

El estudio ROCKET-AF, en un ensayo clínico aleatorizado, doble-ciego, que incluyó 14.264 pacientes con FA no valvular con un riesgo elevado de ACV. Los pacientes fueron aleatorizados a 20 mg rivaroxabán una vez al día o una dosis ajustada de warfarina. En el análisis por protocolo, el desenlace primario, ACV o embolía sistémica, se produjo en 188 pacientes en el grupo de rivaroxabán (1,7% por año) y en 241 pacientes en el grupo de warfarina (2,2% por año). El hazard ratio fue 0,79; IC 95%: 0,66-0,96; $p < 0,001$ para no inferioridad. En el análisis por intención de tratamiento, el desenlace primario se produjo en 269 pacientes en el grupo de rivaroxabán (2,1 % por año) y en 306 pacientes en el grupo de warfarina (2,4% por año). El hazard ratio fue 0,88; IC 95%: 0,74-1,03; $p < 0,001$ para no inferioridad. Este estudio demostró que el rivaroxabán es no inferior a la warfarina en la prevención de ACV o embolía sistémica. Por otra parte, no hubo diferencia significativa entre ambos grupos en el riesgo de sangrado mayor, aunque las hemorragias intracraniales (0,5% vs 0,7%, $p = 0,02$) y las fatales (0,2% vs 0,5%, $p = 0,003$) fueron menos frecuentes en el grupo del rivaroxabán²².

El rivaroxabán también mostró ser no inferior a warfarina en el subgrupo de pacientes con ACV o AIT previo en el estudio ROCKET-AF²⁴. El rivaroxabán fue aprobado recientemente por la FDA con una advertencia de un mayor riesgo de ACV al discontinuar el fármaco²⁵.

Apixabán

Inhibe al factor X activado²⁶. Posee una biodisponibilidad mayor al 50% con máximo plasmático a las 3 h y vida media de 12 h. La metabolización es principalmente hepática, sin inducción o inhibición del sistema de citocromos, por lo que la interacción con otras drogas es mínima. La excreción es mayoritariamente fecal, con sólo 25% por vía renal. El apixabán no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia renal severa (clearance < 25 mL/min)²³.

El estudio AVERROES (Apixaban *versus* aspirin to reduce the risk of stroke) comparó el apixabán con aspirina en pacientes con FA que fueron considerados no adecuados para anticoagulación

con warfarina. Este ensayo clínico fue terminado anticipadamente después que se demostró un 55% de reducción de ACV o embolía sistémica con el apixabán (hazard ratio con apixabán = 0,45; IC 95%: 0,32-0,62; $p = 0,001$), sin diferencia significativa en la frecuencia de sangrado mayor. Además, el apixabán fue mejor tolerado que la aspirina²⁷.

El estudio ARISTOTLE es un ensayo clínico aleatorizado, doble-ciego, que comparó el apixabán a una dosis de 5 mg cada 12 h *versus* warfarina con un objetivo de INR de 2 a 3. Incluyó 18.201 pacientes con FA y al menos un factor de riesgo adicional para ACV. El desenlace primario fue ACV isquémico o hemorrágico o embolía sistémica. La frecuencia del desenlace primario fue 1,27% por año en el grupo del apixabán, y de 1,6% por año en el grupo de warfarina. El hazard ratio fue 0,79; IC 95%: 0,66-0,95; $p < 0,001$ para no inferioridad; $p = 0,01$ para superioridad. El apixabán demostró ser superior a warfarina en la prevención de ACV o embolía sistémica con menos hemorragias y menor mortalidad²⁶.

El apixabán es el primero de los nuevos anticoagulantes en mostrar una reducción significativa del riesgo de muerte de cualquier causa comparado con warfarina (hazard ratio = 0,89; IC 95%: 0,80-0,99; $p = 0,047$)²⁸.

Comparación entre los estudios de los nuevos anticoagulantes orales

Tanto el dabigatránilo como el apixabán requieren dos tomas diarias para mantener dosis plasmáticas adecuadas, pero con una posible disminución de adherencia al tratamiento. El rivaroxabán requiere de una dosis al día pero existe preocupación debido a que su vida media (6-10 h) puede generar protección insuficiente entre las tomas²⁵.

Los estudios RE-LY, ARISTOTLE y ROCKET-AF (Tabla 2) demuestran que el dabigatránilo es el más efectivo en disminuir el ACV isquémico, el apixabán es superior a la warfarina con una mortalidad significativamente inferior, y el rivaroxabán es no inferior a warfarina para aquellos pacientes con puntajes mayores de CHADS₂²⁵.

Un reciente meta-análisis de eficacia y seguridad de los nuevos anticoagulantes orales encontró una disminución del riesgo de ACV de cualquier causa y de embolía sistémica (riesgo relativo = 0,78; IC 95%: 0,67-0,92), ACV isquémico o no identificado (RR = 0,87; IC 95% 0,77-0,99), ACV hemorrágico (RR = 0,45; IC 95%: 0,31-0,68), mortalidad de cualquier causa (RR = 0,88; IC 95% 0,82-0,95) y mortalidad de causa vascular (RR = 0,88; IC 95%: 0,82-0,95). Por otra parte, el uso de los nuevos anticoagulantes orales se asocia a un menor riesgo de hemorragia intracranial (RR = 0,49; IC 95%: 0,36-0,66)²⁹.

Nuevos anticoagulantes como agentes de primera línea en la prevención de ACV en pacientes con FA

Los nuevos anticoagulantes poseen algunas desventajas si se comparan con los antagonistas de vitamina K: tienen una vida corta con riesgo potencial de aumento de la incidencia de ACV o embolía sistémica en caso de baja adherencia; no requieren monitorización, lo que podría disminuir la adherencia; no se puede medir fácilmente su actividad en el contexto de urgencia (hemorragia intracranial o infarto cerebral); no existe un antídoto bien establecido; y su costo es mayor que los cumarínicos³⁰. También se han encontrado subgrupos de pacientes con mayor riesgo de hemorragia (mayores de 75 años, insuficiencia renal, peso corporal menor de 50 kg, uso de antiagregantes y antiinflamatorios). Si bien las interacciones con fármacos y alimentos son de menor cuantía que la warfarina, el uso de algunos medicamentos de uso frecuente como amiodarona, carbamazepina y fenitoína puede alterar el efecto de los nuevos anticoagulantes orales. El aumento de eventos coronarios con dabigatránil es objeto de controversia.

Por otra parte, los nuevos anticoagulantes han demostrado su conveniencia, y tienen ventajas importantes al mejorar los desenlaces clínicos, incluyendo menor frecuencia de ACV, menos hemorragia intracranial y menor mortalidad en comparación al uso de warfarina³¹. Además se espera que su costo se reduzca con el tiempo.

Nos parece también necesario considerar que la mayoría de los estudios de los nuevos anticoagulantes han demostrado la no inferioridad frente a warfarina, concepto que puede poseer una debilidad metodológica que el clínico debe conocer³². Por definición, un estudio de no inferioridad se enfoca en demostrar que la prueba del producto no es peor que el comparador por más de una pequeña cantidad pre-especificada (margen de no inferioridad). Sólo cuando las ventajas del nuevo fármaco superan claramente la cantidad de “empeoramiento” se puede recomendar este fármaco no inferior³².

La warfarina es un fármaco altamente eficaz en la prevención de ACV⁷. Es probable que por su bajo costo comparado con los anticoagulantes novedosos, los antagonistas de vitamina K continuarán siendo la primera opción de manejo en países subdesarrollados y en vías de desarrollo. También se ha reportado que la automonitorización o el automanejo puede mejorar la calidad del TACO y reducir el tromboembolismo (hazard ratio = 0,51; IC 95%: 0,31-0,85) pero no disminuye los eventos hemorrágicos mayores (HR = 0,88; IC 95%: 0,74-1,06) o la muerte (HR = 0,82; 0,62-1,09)³³.

La controversia generada por la irrupción de los nuevos anticoagulantes orales no está zanjada. Se requiere de estudios fase IV y registros comunitarios para conocer más detalladamente la eficacia y seguridad de estos nuevos fármacos. Sin embargo, es evidente que una nueva era en la prevención de ACV en pacientes con FA ha comenzado.

Resumen

Introducción: La fibrilación auricular (FA) es la arritmia más frecuente, se asocia a un riesgo 5 veces mayor de ataque cerebrovascular (ACV), y da cuenta del 15% de los ACV isquémicos. Por más de medio siglo el tratamiento anticoagulante oral en FA ha estado limitado al uso de antagonistas de la vitamina K. Los nuevos anticoagulantes orales, se clasifican en dos categorías principales: inhibidores de la trombina como el dabigatrán y los inhibidores del factor Xa, como el apixabán y el rivaroxabán. Estos fármacos no requieren monitorización de los niveles de anticoagulación y se administran en dosis fija. **Método:** Revisión no sistemática de la literatura. **Resultados:** Se analizan de manera crítica los artículos sobre nuevos anticoagulantes orales en la prevención de ACV. Se evalúan las propiedades de estos nuevos agentes y se comparan los desenlaces de eficacia y de seguridad de los ensayos clínicos de estos fármacos. **Discusión:** Los nuevos anticoagulantes orales son al menos tan efectivos que la warfarina en la prevención de ACV cardioembólico en pacientes con FA. Parecen ser más seguros con menor frecuencia de hemorragia intracranial. El dabigatrán es el más efectivo en disminuir el ACV isquémico, el apixabán es superior a la warfarina con una mortalidad significativamente inferior, y el rivaroxabán es no inferior a warfarina para pacientes con alto riesgo de ACV. **Conclusión:** Los nuevos anticoagulantes orales ofrecen varias ventajas en comparación a warfarina, sin embargo, se requiere se estudios adicionales para conocer más detalladamente su efectividad y perfil de seguridad.

Palabras clave: Fibrilación auricular, anticoagulación oral, warfarina, dabigatrán, apixabán, rivaroxabán.

Referencias bibliográficas

1. Lip GYH, Lim HS. Atrial fibrillation and stroke prevention. Lancet Neurol 2007; 6: 981-93.
2. Ahrens I, Lip GYH, Peter K. What do the RE-LY, AVERROES and ROCKET-AF trials tell us for stroke prevention in atrial fibrillation? Thromb Haemost 2011; 105: 574-8.
3. Weir UN. An update on cardioembolic stroke. Postgrad Med J 2008; 84: 133-42.
4. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. Ann Intern Med 2007; 146: 857-67.
5. Banerjee A, Marín F, Lip GYH. A new landscape for stroke prevention in atrial fibrillation: Focus on new anticoagulants, antiarrhythmic drugs, and devices. Stroke 2011; 42: 3316-22.
6. Shah S, Gage BF. Cost-Effectiveness of Dabigatran for Stroke Prophylaxis in Atrial Fibrillation. Circulation 2011; 123: 2562-70.
7. Agarwal S, Hachamovitch R, Menon V. Current Trial-Associated Outcomes With Warfarin in Prevention of Stroke in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation: A Meta-analysis. Arch Intern Med 2012; 172: 623-31.
8. van Walraven C, Jennings A, Oake N, Fergusson D, Forster AJ. Effect of study setting on anticoagulation control: a systematic review and metaregression. Chest 2006; 129: 1155-66.
9. Fareed J, Thethi I, Hoppensteadt. Old *versus* new oral anticoagulants: Focus on pharmacology. Annu Rev Pharmacol Toxicol 2012; 52: 79-99.
10. Berkovits A, Aizman A, Zúñiga P, Pereira J, Mezzano D. Nuevos anticoagulantes orales. Rev Med Chile 2011; 139: 1347-55.
11. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgran J, Parekh A, *et al.* Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. N Engl J Med 2009; 361: 1139-51.
12. Calleja-Puerta S. Controversia. Dabigatran en el tratamiento preventivo del ictus embólico: en

- contra de su utilización como fármaco de primera línea. Rev Neurol 2012; 54: 260-2.
13. Furie KL, Goldstein LB, Albers GW, Khatri P, Neyens R, Turakhia MP, et al. Oral antithrombotic agents for the prevention of stroke in nonvalvular atrial fibrillation. *Stroke*. published online August 2, 2012. Disponible en URL: <http://stroke.ahajournals.org/content/early/2012/08/02/STR.0b013e318266722a.citation>
 14. Masjuán J. Controversia. Dabigatran en el tratamiento preventivo del ictus embólico: a favor de su utilización como fármaco de primera línea. Rev Neurol 2012; 54: 257-9.
 15. Diener HC, Connolly SJ, Ezekowitz MD, Wallentin L, Reilly PA, Yang S, et al. Dabigatran compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous transient ischaemic attack or stroke: a subgroup analysis of the RE-LY trial. *Lancet Neurol* 2010; 9: 1157-63.
 16. Uchino K, Hernández AV. Dabigatran Association With Higher Risk of Acute Coronary Events: Meta-analysis of Noninferiority Randomized Controlled Trials. *Arch Intern Med* 2012; 172: 397-402.
 17. Singer DE, Go AS. A new era in stroke prevention for atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 2012; 172: 631-3.
 18. Hohnsler SH, Oldgren J, Yang S, Wallentin L, Ezekowitz M, Reilly P, et al. Myocardial ischemic events in patients with atrial fibrillation treated with dabigatran or warfarin in the RE-LY (Randomized evaluation of long-term anticoagulation therapy) trial. *Circulation* 2012; 125: 669-76.
 19. Adams HP Jr, del Zoppo G, Alberts MJ, Bhatt DL, Brass L, Furlan A, et al. Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline as an educational tool for neurologists. *Circulation* 2007; 115: e478-e534.
 20. Alberts MJ, Bernstein RA, Naccarelli GV, García DA. Using dabigatran in patients with stroke: a practical guide for clinicians. *Stroke* 2012; 43: 271-9.
 21. Hart RG, Diener HC, Yang S. Intracranial Hemorrhage in Atrial Fibrillation Patients During Anticoagulation With Warfarin or Dabigatran: The RE-LY Trial. *Stroke* 2012; 43: 1511-7.
 22. 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.
 23. Nedeltchev K. Critique of apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *Stroke* 2012; 43: 922-3.
 24. Hankey GJ, Patel MR, Stevens SR, Becker RC, Breithardt G, Carolei A, et al. Rivaroxaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: a subgroup analysis of ROCKET AF. *Lancet Neurol* 2012; 11: 315-22.
 25. Katsnelson M, Sacco RL, Moscucci M. Progress for stroke prevention with atrial fibrillation: Emergence of alternative oral anticoagulants. *Stroke* 2012; 43: 1179-85.
 26. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes R, Hylek EM, Hanna M, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 981-92.
 27. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, Diener HC, Hart R, Golitsyn S, et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 364: 806-17.
 28. Mega JL. A new era for anticoagulation in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 1052-4.
 29. Millar CS, Grande SM, Shimony A, Filion KB, Eisenberg 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: 453-60.
 30. Ansell J. New Oral Anticoagulants Should Not Be Used as First-Line Agents to Prevent Thromboembolism in Patients With Atrial Fibrillation. *Circulation* 2012; 125: 165-70.
 31. Granger CB, Armanagian LV. Newer Oral Anticoagulants Should Be Used as First-Line Agents

- to Prevent Thromboembolism in Patients With Atrial Fibrillation and Risk Factors for Stroke or Thromboembolism. *Circulation* 2012; 125: 159-64.
32. Ricci S. What Does 'Non-Inferior to' Really Mean? A Clinician Thinking Out Loud. *Cerebrovasc Dis* 2010; 29: 607-8.
33. Heneghan C, Ward A, Perera R. Self-monitoring of oral anticoagulation: systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Lancet* 2012; 379: 322-34.

Correspondencia:

Dr. Álvaro Soto V.

Departamento Especialidades Médicas, Facultad de Medicina, Universidad de La Frontera.

Claro Solar 115, Temuco, Chile.

Teléfono: 56-45-325763 /326764

Fax : 56-45-325777

E-mail: alvaro_soto@vtr.net