

Anticoagulantes Orales en la Enfermedad Renal Crónica

ALM de Francisco^a, Lara Belmar Vega^b

^a Catedrático de Medicina Universidad de Cantabria. Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander

^b Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander

Enlaces de Interés

- [Anticoagulantes orales en Hemodiálisis](#)

Fecha actualización: 20/05/2016

TEXTO COMPLETO

Resumen

Los pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) tienen tendencias hemorrágicas y trombóticas, por lo que la indicación de anticoagulación ante la aparición de FA es compleja. La FA es la arritmia cardíaca crónica más frecuente, siendo el tromboembolismo y el ictus isquémico en particular, las complicaciones más importantes. En los últimos años, se han desarrollado nuevos fármacos anticoagulantes orales que han mostrado superioridad respecto a los clásicos antagonistas de la vitamina K (AVK) en la prevención de ictus, embolismo sistémico y riesgo de sangrado, constituyendo una alternativa eficaz a los mismos.

Introducción

Los pacientes con ERC presentan un problema difícil de resolver en la práctica clínica diaria. Por un lado tienen una tendencia hemorrágica debido a una alteración de la hemostasia primaria, consecuencia de una disfunción plaquetaria y una alteración de la interacción plaqueta-subendotelio [1], y por otro, una tendencia trombótica motivada por múltiples factores como daño endotelial, aumento de factores de coagulación y disminución de proteínas fibrinolíticas [2]. Por consiguiente la indicación de anticoagulación ante la aparición de fibrilación auricular es compleja y

aún más ante la aparición de nuevos anticoagulantes orales que difieren en su farmacocinética renal.

El objetivo de esta contribución es clarificar las decisiones sobre la anticoagulación o no en un paciente con ERC que desarrolla fibrilación auricular y cual sería el mejor fármaco anticoagulante en cada caso.

Epidemiología y factores predisponentes de la fibrilación auricular en ERC

La fibrilación auricular (FA) es la arritmia cardíaca crónica más frecuente y su prevalencia en la ERC es 10-20 veces mayor que en la población general [3]. De hecho la FA y la ERC coinciden muy frecuentemente: un tercio de los pacientes con FA tienen ERC y 15% de los pacientes con ERC parecen tener FA [4]. En pacientes en hemodiálisis estudiados con Holter la frecuencia de FA llega hasta el 27%. No se tiene datos precisos en pacientes con ERC no en diálisis (Tabla 1)

Los factores predisponentes para esta alta frecuencia de FA en pacientes con ERC se asocian a la enfermedad cardiovascular. Los pacientes con ERC presentan un riesgo elevado de desarrollar enfermedad cardiovascular y, al mismo tiempo y en sentido opuesto, la prevalencia de ERC es mayor en personas con enfermedad cardiovascular que en la población general, lo que se asocia a un peor pronóstico. En concreto predisponen a la aparición de FA factores como: calcificación vascular y valvular, hipertrofia ventricular izquierda, alteraciones hidroelectrolíticas durante la sesión de diálisis e hiperactividad del sistema renina angiotensina (RAAS). Recientemente un estudio ha demostrado precisamente la inhibición del RAAS con IECA y/o ARA2 es efectivo en la prevención primaria de la FA en pacientes en diálisis [5].

Riesgo de Ictus en ERC

La complicación más importante de la FA es el tromboembolismo y el ictus isquémico en particular, que suelen resultar más graves en cuanto a discapacidad residual, así como a mortalidad a corto y medio plazo [6]. La incidencia de ictus es mayor entre los pacientes en hemodiálisis (HD) que en la población general. En un estudio realizado en nuestro servicio de Nefrología en el Hospital Universitario Valdecilla en Santander la incidencia acumulada de accidentes cerebrovasculares fue de 5,8 %. La tasa de incidencia en el primer año en HD fue un 6,5 % superior a la media observada a lo largo de todo el período estudiado [7]. Murray et al [8] observaron que el número de ictus en el primer mes en HD incrementaba su incidencia hasta siete veces. Lo mismo hemos encontrado nosotros en una base de datos europea de pacientes en hemodiálisis [9]. No están claras las razones

de este aumento de incidencia en los primeros momentos de la HD, habiéndose señalado como posibles factores la disminución de la perfusión cerebral y la velocidad del flujo sanguíneo o el incremento, en pacientes tratados con ESA, de la viscosidad y la resistencia vascular que pueden originar incrementos de la presión sanguínea. En la base de datos Americana USRDS la incidencia de ictus fue de 15,1% en hemodiálisis, 9,6% en pacientes con ERC pero no en HD y 2,6% en pacientes sin ERC [10]. Vázquez y colaboradores en Jaén encontraron complicaciones tromboembólicas de 24% por año en pacientes en diálisis en FA comparados con 5% en pacientes con ritmo sinusal [11]. En el USRDS [12] se reporta un 80% más de posibilidades de ictus isquémicos en pacientes con FA con similar incidencia de ictus hemorrágicos.

La presencia de Ictus aumenta claramente la mortalidad en pacientes con ERC comparados con aquellos sin ERC [13].

Riesgo de Ictus en ERC con FA. Índice CHA2DS2-VASc

Entre los factores asociados a ictus en nuestro Servicio encontramos diabetes, infarto de miocardio o angina de pecho, hipertensión, arteriosclerosis / claudicación intermitente y antecedentes de accidente cerebrovascular antes de la HD[7] . Sin embargo no encontramos como factor asociado, al igual que otros trabajos más recientes [14], la FA, pero posiblemente por no diferenciar ictus isquémico de ictus hemorrágico. En la guía de practica clínica 2014 de la American Heart Association [15], se recomienda (1B) el Índice CHA2DS2-VASc para evaluación del riesgo de Ictus en pacientes en fibrilación auricular. Podemos observar que los pacientes renales tienen en su mayoría un riesgo elevado de ictus (Tabla 2).

Riesgo de sangrado en ERC. Índice HAS-BLED

De nuevo podemos observar que los pacientes renales tiene un riesgo de sangrado elevado según el score HAS-BLED (Tabla 3).

Criterios de anticoagulación en pacientes con FA

Además de intentar revertir a ritmo sinusal en los casos en que esté indicado o controlar la frecuencia cardíaca en aquellas personas con FA persistente o permanente, la prevención de los fenómenos embólicos debe acompañar a ambas estrategias.

Los anticoagulantes clásicos por excelencia son los antagonistas de la vitamina K (AVK). El tratamiento anticoagulante con AVK reduce el riesgo de ictus en un 67 % y de mortalidad por todas las causas en un 26 % [18]. Sin embargo, sus perfiles farmacocinéticos y farmacodinámicos se ven

afectados de forma importantes por múltiples interacciones farmacológicas y polimorfismos genéticos, así como por la ingesta de vitamina K en la dieta. Por dicho motivo, resulta preciso una monitorización frecuente del International Normalized Ratio entre 2 y 3 (INR) y una continua vigilancia clínica y educación del paciente, lo que resulta un esfuerzo para pacientes y médicos y costoso para el Sistema de Salud [19]. El tiempo en que los pacientes están en rango terapéutico influye en los resultados del fármaco, de tal forma que estarlo el 70 % del tiempo disminuye el riesgo de ictus a la quinta parte en comparación con aquellos que solo lo están el 30 % del tiempo. También decrece el riesgo de sangrado, muerte e infarto de miocardio [20].

Dos recientes revisiones Cochrane estudian los efectos de los anticoagulantes orales en la prevención del Ictus [21]. En pacientes sin historia previa de ictus, el tratamiento con sintrom con INRs entre 2-3 reduce los episodios de ictus y muerte en pacientes con FA no valvular. En pacientes con antecedentes de Ictus, los anticoagulantes orales clásicos fueron más eficaces que los agentes antiplaquetarios para prevenir el accidente cerebrovascular recurrente y los principales eventos vasculares. Sin embargo, los anticoagulantes se asociaron con un aumento significativo en el riesgo de hemorragias extracraneales graves [22]. En la guía de práctica clínica 2014 de la American Heart Association (AHA), se recomienda en pacientes con FA no valvular con Ictus previo, episodio isquémico transitorio o CHA₂DS₂-VASc score mayor o igual a 2 se recomienda anticoagulantes orales: warfarina con INR 2-3 (Evidencia A), dabigatran (Evidencia B), rivaroxaban (Evidencia B), o apixaban (Evidencia B)

Criterios de anticoagulación en pacientes con FA y ERC avanzada. Controversia

Respecto a los pacientes con ERC la guía de la AHA precisa los siguientes términos:

¿ En pacientes con FA no valvular y CHA₂DS₂-VASc score = 2 con función renal < 15 mL/min) o en hemodiálisis, se aconseja anticoagulación con warfarina (INR 2.0 - 3.0) (Evidencia B)

¿ Respecto a los Nuevos anticoagulantes orales Dabigatran (inhibidor directo de Trombina) y Rivaroxaban (inhibidor de Xa) no se recomiendan en pacientes con función renal < 15 mL/min o en hemodiálisis por ausencia de evidencia en ensayos clínicos de un balance riesgo beneficio.

Sin embargo la indicación de warfarina en pacientes en estadio 5 de ERC (FG < 15 ml/min o diálisis) es controvertida. Olesen et al [24] usando el registro nacional danés concluyen, en favor de la anticoagulación con sintrom. En pacientes con FA, la ERC aumenta el riesgo de ictus, tromboembolismo y hemorragia y la anticoagulación con warfarina, al igual que en los pacientes sin

ERC, reduce el riesgo de ictus y tromboembolismo aumentando el riesgo de sangrado. La aspirina aumenta el riesgo de sangrado pero sin reducir los episodios de ictus o tromboembolismo.

Pero hay tres publicaciones de registros amplios que concluyen que en pacientes con FA en hemodiálisis la anticoagulación con warfarina se asoció a un aumento en el riesgo de Ictus [25] [26] [27]. Además en pacientes en hemodiálisis anticoagulados con warfarina aumentan los riesgos de sangrado y de calcificación vascular y calcifilaxis [28].

En consecuencia se desaconseja el uso de sintrom en la prevención de eventos tromboembólicos en pacientes en diálisis con FA no valvular. De hecho la Sociedad Europea de Cardiología debido a la falta de evidencia no da recomendaciones, y solamente expresa lo siguiente: ¿la ERC puede aumentar el riesgo de tromboembolismo en la FA aunque estos pacientes también tienen mayor riesgo de mortalidad y hemorragia y no hay estudios prospectivos? [29].

Nuevos anticoagulantes orales (NACOs)

En los últimos años, la investigación se ha centrado en el desarrollo de nuevos fármacos anticoagulantes orales (NACOs), con amplio margen terapéutico, escasa variabilidad, susceptibles de administrarse con una dosis fija sin necesidad de controles dada su corta vida media y sus propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas, con pocas interacciones y un grado variable de eliminación renal. Como inconvenientes principales de los NACOs, indicar que actualmente no existen agentes específicos que reviertan el efecto anticoagulante, si bien se anuncia la próxima aparición de antidotos para todos ellos [30]. El otro gran inconveniente radica en que los NACOs son más caros que los AVK. Sin embargo su costo tiende a disminuir ante la llegada al mercado de nuevos medicamentos y el menor riesgo de eventos tromboembólicos y riesgo de sangrado, proporcionan una alternativa rentable en comparación con los AVK.

En la actualidad existe un inhibidor directo de la trombina (dabigatrán) y tres inhibidores directos del factor X activado (rivaroxabán, apixabán y edoxabán), con indicaciones aprobadas en profilaxis y tratamiento antitrombótico en diferentes situaciones [31], que han demostrado un beneficio-riesgo favorable en diversas condiciones clínicas en las que está indicada la anticoagulación. La utilización de estos NACOs de acción directa se asocia con beneficios e inconvenientes respecto del uso de antagonistas de la vitamina K, pero quizás uno de los aspectos más interesantes que clarificar es su utilización en pacientes con ERC.

Actualmente se hallan en fase II o superior de investigación, nuevos inhibidores directos de Xa,

como Darexabán (YM150); Betrixabán (PRT054021), cuyo perfil farmacológico señala depuración renal y metabolismo hepático mínimos, así como una larga vida media [32]; TAK-442; LY-517717 y Eribaxabán. Igualmente, se está investigando un nuevo inhibidor de la trombina por vía oral, el AZD0837.

Dabigatrán etexilato

Es un profármaco, que tras su ingesta oral, se transforma mediante hidrólisis catalizada por esterases en plasma e hígado en dabigatrán, un potente inhibidor directo de la trombina, competitivo y reversible. Posee baja disponibilidad (6,5%), alcanzando la $C_{máx}$ a las 2 horas y con una vida media de eliminación estimada de 7-9 horas. Aproximadamente el 80%, se elimina sin transformar por la orina. La evidencia clínica de su eficacia deriva del estudio RE-LY [33] (The Randomized Evaluation of Long Term Anticoagulation Therapy), un estudio multicéntrico, multinacional, aleatorizado, en el que 18.133 pacientes con fibrilación auricular no valvular (FANV) y riesgo de ictus, con una edad media de 71,5 años y un índice CHADS2 medio de 2,1, en el que fueron comparadas dosis ciegas de dabigatrán etexilato de 110 mg (D110) y 150 mg (D150), dos veces al día, frente a warfarina ajustada a un INR (2-3), de manera abierta, con un seguimiento de dos años, en un análisis de no inferioridad. El RE-LY demostró que D110 no fue inferior a la warfarina en la prevención del ictus y de la embolia sistémica, presentando menor riesgo hemorrágico. Por su parte, D150 fue superior a warfarina en reducción de ictus o embolismo sistémico, sin diferencias significativas en hemorragias mayores y con mayor riesgo de hemorragias digestivas. Igualmente se constató un aumento no significativo de infartos de miocardio con ambas dosis de dabigatrán. El estudio RELY-ABLE [34], configurado como una extensión del RE-LY, llevó a cabo el seguimiento de 5.897 pacientes, durante otros 2,5 años (total 6 años), concluyendo que el perfil de seguridad quedaba confirmado para D110 y D150, sin alteraciones en los perfiles de seguridad y tasas de hemorragia mayor y otros episodios hemorrágicos, consistentes con las observadas en el RE-LY.

Rivaroxabán

Es un inhibidor potente y selectivo del factor Xa que actúa directamente sin precisar profármaco para desarrollar su actividad. Posee una elevada biodisponibilidad en ayuno (66%), que aumenta prácticamente hasta el 100% al tomarlo con alimentos y una moderada variabilidad interindividual. Alcanza su C_{max} entre 2-4 h, siendo la semivida de eliminación es de 5-9 h en jóvenes y de 11-13 h en personas de elevada edad, eliminándose por vía renal en un 66% y el resto por vía digestiva. En el

estudio ROCKET AF [35] (Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation), en que se basa la evidencia clínica su eficacia, fue diseñado para demostrar la no inferioridad de rivaroxabán 20 mg frente a warfarina (INR 2-3), se aleatorizaron 14.264 pacientes con una edad media de 73 años, CHADS2 medio de 3,5, que fueron objeto de seguimiento durante 1,94 años de promedio, recibiendo rivaroxabán 20 mg una vez al día (15 mg una vez al día en pacientes con un aclaramiento de creatinina de 30 a 49 ml/min) o warfarina ajustada hasta un objetivo de INR de 2,5. Las conclusiones del ROCKET AF indicaban que rivaroxabán no fue inferior a la warfarina para la prevención del ictus o embolia sistémica y no existían diferencias en riesgo de hemorragia mayor, aunque la hemorragia intracraneal y fatal ocurrió con menos frecuencia en el grupo de rivaroxabán.

Apixabán

Potente inhibidor oral reversible, directo y altamente selectivo del factor Xa. Su biodisponibilidad es aproximadamente del 50% , alcanzando su (Cmax) a las 3 a 4 horas y su semivida puede oscilar entre 8 y 15 h. Aproximadamente el 25% se excreta vía renal, mientras el resto aparece en las heces.

Su evidencia clínica se basa en dos estudios: el estudio ARISTOTLE [36] (Apixabán for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation), un estudio aleatorizado, doble ciego y doble simulación, que comparaba apixaban frente a warfarina y el estudio AVERROES [37] (Apixaban Versus ASA To Reduce the Risk Of Stroke), que comparaba apixaban frente a ácido acetil salicílico (AAS). En el estudio ARISTOTLE se aleatorizaron un total de 18.201 pacientes con edad media fue de 69,1 años y un índice CHADS2 medio de 2,1, a un tratamiento doble-cego con 5 mg de apixaban dos veces al día (o 2,5 mg dos veces al día en pacientes con FANV y al menos dos de las siguientes características: edad = 80 años, peso corporal = 60 kg, o creatinina sérica = 1,5 mg/dl (133 micromoles/l), frente a warfarina (objetivo de INR 2-3). Los pacientes recibieron el fármaco de estudio durante una media de 20 meses y el 18,9 % de los pacientes habían sufrido previamente un ictus o ataque isquémico transitorio. Tanto en la variable primaria de eficacia de prevención de ictus y embolia sistémica, como en la variable primaria de seguridad de sangrado mayor, apixaban consiguió una superioridad estadísticamente significativa en comparación con warfarina. En el estudio AVERROES, se aleatorizaron 5.598 pacientes considerados por los investigadores como intolerantes a los AVK, que fueron aleatorizados al tratamiento con idénticas dosis que en el ARISTOTLE frente a AAS (81- 324 mg), a criterio del investigador. En el estudio, apixaban consiguió una superioridad estadísticamente significativa en la variable de eficacia primaria de prevención de ictus (hemorrágico, isquémico o no especificado) y de la embolia. No hubo diferencia

estadísticamente significativa en la incidencia de sangrado mayor entre apixaban y AAS.

Edoxabán

Es un inhibidor altamente selectivo, directo y reversible del factor Xa. Su biodisponibilidad es del 62%, alcanzando concentraciones plasmáticas máximas en 1-2 horas y su excreción por vía renal es del 50%. El programa clínico de edoxabán en la fibrilación auricular fue diseñado para demostrar la eficacia y la seguridad en dos grupos de dosis de edoxabán en comparación con warfarina en la prevención del ictus y de la embolia sistémica en sujetos con fibrilación auricular no valvular y con riesgo de moderado a alto de ictus y de acontecimientos embólicos sistémicos. En el estudio ENGAGE AF-TIMI 48 [38] (Effective Anticoagulation with Factor Xa Next Generation in Atrial Fibrillation¿Thrombolysis in Myocardial Infarction 48), un estudio aleatorizado, doble ciego y doble simulación, un total de 21.105 sujetos, con una edad media de 72 años y una puntuación media de 2,8 en CHADS2, fueron aleatorizados al grupo de tratamiento de 30 mg de edoxabán una vez al día o al grupo de tratamiento de 60 mg de edoxabán una vez al día o a warfarina (INR 2-3). En la variable primaria de prevención de ictus y embolia sistémica, la dosis de 60 mg de edoxabán no fue inferior a warfarina. En la variable principal de seguridad, el sangrado mayor, así como en hemorragia intracraneal y otros tipos de sangrado, tanto el grupo de tratamiento de 60 mg como el de 30 mg de edoxabán reflejaron una reducción significativa del riesgo en comparación con el grupo de warfarina.

Los NACOs, comparten las mismas contraindicaciones relativas y precauciones que cualquier fármaco antitrombótico, las cuales se pueden resumir en aquellas situaciones donde el riesgo hemorrágico del paciente esté aumentado. Además de aquellos casos de hipersensibilidad al principio activo o alguno de los excipientes, Están contraindicados en pacientes con hemorragia activa o enfermedades, si se consideran un factor de riesgo significativo de sangrado mayor. Además no se ha ensayo ninguno de estos fármacos en población pediátrica y por supuesto en mujeres gestantes o durante el periodo de lactancia. La (Tabla 4) y la (Tabla 5), resumen las principales características de los cuatro estudios principales, que recogen la evidencia clínica de la eficacia de estos NACOs.

Evidencias de eficacia y seguridad

Tras su comercialización y varios años de uso, se han publicado diversos estudios sobre su eficacia y seguridad en la vida real, que en su mayoría vienen a ratificar las conclusiones de los estudios que sustentan la evidencia clínica de estos NACOs.

Un metanálisis sobre 12 estudios sobre ensayos controlados y aleatorizados en fase II y fase III, que comparan NACOs con AVK en pacientes con FANV, sobre un total de 54 875 pacientes, adjudica a los NACOs, una reducción significativa de la mortalidad total, mortalidad cardiovascular e ictus y embolismo sistémico. Igualmente se constató un menor número de hemorragias mayores y una reducción significativa de la hemorragia intracraneal, sin observar diferencias significativas en el número de infartos de miocardio [39].

Una revisión sistemática y metanálisis de Miller et al [40], asigna a los NACOs una reducción del riesgo para todas las causas ictus y embolia sistémica, accidente cerebrovascular isquémico y no identificado, accidente cerebrovascular hemorrágico, todas las causas mortalidad y la mortalidad vascular. Igualmente se asociaron con un menor riesgo de hemorragia intracraneal. Sin embargo, los datos sobre hemorragia grave y hemorragia digestiva, no fueron concluyentes.

En otro meta-análisis de los cuatro ensayos principales, Ruff et al [41] constataron que los NACOs en comparación con warfarina, reducen significativamente la tasa de accidente cerebrovascular y la embolia sistémica en un 19% (RR 0,81; IC del 95%: (0,73-0,91), debido principalmente a la elevada reducción de los ictus hemorrágicos (RR 0,49, IC 95% (0,38-0,64); un 10% la mortalidad por todas las causas (RR 0,90; IC 95% 0,85 -a 0,95), así como un 52% de hemorragias intracraneales (RR 0,48, 95% CI 0.39 - 0.59). Sin embargo, salvo la excepción de apixabán, los NACOs se asociaron con un aumento del riesgo de hemorragia gastrointestinal. Otro reciente metanálisis determina, excepto para D110 y edoxabán 30 mg, la superioridad de los NACOs frente a los AVK en el objetivo primario de eficacia de reducción de ictus-embolismo, apixabán y edoxabán, presentaron un menor número de eventos de sangrado que D150, rivaroxabán y AVK. Sin embargo D110 y D150, se asociaron con una incidencia significativamente mayor de infarto de miocardio en comparación con apixabán, edoxabán 60 mg y rivaroxabán [42]. Si bien algunos otros estudios asocian al dabigatrán con un aumento significativo del riesgo de infarto de miocardio [43], la FDA ha concluido, tras el análisis de los datos de 134.000 pacientes de Medicare, que en la práctica real la incidencia de infarto de miocardio fue similar con dabigatrán y warfarina [44].

En el análisis de subgrupos, no existen referencias de uso en población pediátrica y por supuesto en mujeres gestantes o durante el periodo de lactancia. Un metanálisis de género de Pancholy et al [45] sugiere un beneficio clínico neto de los NACOs en comparación con la warfarina en el tratamiento de las mujeres con FANV. Otros estudios sobre grupos de pacientes con o sin ictus-AIT's previos o insuficiencia cardiaca sintomática, vinieron a corroborar en relación con el objetivo

primario de eficacia de reducción de ictus y embolia sistémica, la superioridad de D150, mientras D110, apixabán Y Rivaroxaban, no eran inferiores a Warfarina, lo que era consistente con los resultados observados en los estudios principales previos [46] [47] [48] .

Los NACOs en la ERC

La presencia de enfermedad renal está incluida como un factor de riesgo independiente de enfermedad cardiovascular[49]. De hecho, es muy superior el porcentaje de pacientes con ERC que en el seguimiento fallecen de complicaciones cardiovasculares que los que progresan a tratamiento sustitutivo renal [50]. Uno de los problemas para conocer la eficacia de los anticoagulantes en pacientes con ERC es que aquellos con estadios avanzados de ERC han sido normalmente excluidos en los principales ensayos ante el importante grado de excreción renal (dabigatrán, 80%; rivaroxabán 1/3 directamente como principio activo no modificado así como la mitad de los 2/3 restantes y un 25% y 35% en los casos de apixabán y edoxabán, respectivamente).

Ninguno de los NACOs debe utilizarse en pacientes con $ACr = 15\text{mL}/\text{min}$. En el estudio RE-LY no se incluyó a pacientes con insuficiencia renal grave ($ACr < 30\text{ml}/\text{min}$), por lo que ante la ausencia de datos clínicos sobre dicho grupo de pacientes, se determinó la contraindicación de dabigatrán en dicho grupo de pacientes. Rivaroxabán, apixaban y edoxabán, a pesar de que fueron observados aumentos significativos de las concentraciones plasmáticas de los mismos, lo que podría suponer un riesgo aumentado de sangrado, abren la puerta a pacientes con con IR grave (ACr de 15 = 29 ml/min). Ante los escasos datos clínicos, rivaroxaban se debe usar con precaución en estos pacientes. En el caso de apixabán se recomienda un ajuste de dosis, mientras que edoxabán no precisa ajuste alguno (Tabla 6).

Comparación entre NACOs. Criterios de elección

Hasta la fecha no se han publicado estudios en los que se lleve a cabo una comparación directa entre estos cuatro NACOs, por lo que resulta complicado formular opiniones sobre la superioridad de alguno de ellos. Un estudio de Schneeweiss et al [51] en el que se efectuaba la comparación indirecta entre dabigatrán, rivaroxabán y apixabán, indicaba que en pacientes con un CHADS2 = 3, D150 mg, apixabán 5 mg y el rivaroxabán 20 mg resultaron estadísticamente similares en tasas de ictus y embolia sistémica, pero apixabán tenía un menor riesgo de hemorragia mayor en comparación con dabigatrán y rivaroxabán. Otro reciente metanálisis de Fu et al [52] lleva a cabo comparaciones indirectas de la seguridad y eficacia de estos cuatro NACOs. Comparado con D150, rivaroxabán y edoxabán 30mg mostraron de forma significativa mayor riesgo de ictus o embolia

sistémica, y rivaroxabán mayor riesgo de ictus hemorrágico. Existía mayor riesgo de ictus o embolia sistémica, cualquier AIT, ictus isquémicos y AIT incapacitante o fatal para edoxabán 30 mg en comparación con apixabán y rivaroxabán, salvo para este último en lo relativo a ictus o embolia sistémica. Apixabán, rivaroxabán y edoxabán 60 mg podrían significativamente reducir el riesgo de infarto de miocardio en comparación con D150. En relación a la variable de seguridad, los riesgos de hemorragia mayor, gastrointestinal y cualquier tipo de sangrado, fueron de forma significativa mayores con rivaroxabán que con apixabán y D110, al igual que con edoxabán 60 mg frente a edoxabán 30 mg. Edoxabán 30mg mostró reducciones significativas de hemorragia mayor frente al resto de NACOs así como frente a D150, D110 y rivaroxabán.

Ante la ausencia de estudios comparativos directos entre estos NACOs. La selección de uno u otro dependerá de la percepción del médico sobre el beneficio en cada estudio, de las recomendaciones específicas aceptadas por las agencias reguladoras y, sobre todo, de las restricciones económicas (necesarias) impuestas por los diferentes organismos de financiación, incluida aquí la capacidad adquisitiva del paciente. Una reciente revisión sistemática sobre 23 estudios de Ferreira et al [53], se concluye que los NACOs son rentable para la prevención del ictus en la FA y, sin analizar el edoxabán, dada su muy reciente aprobación, parece que apixaban es la más rentable, seguida dabigatrán y rivaroxabán. No obstante, dadas las limitaciones de los distintos modelos de analisis utilizados, y en tanto no se lleven a cabo estudios adiciones, estos resultados deben tomarse con la debida precaución.

Conceptos clave

¿ La FA es la arritmia cardíaca crónica más frecuente y su prevalencia en la ERC es 10-20 veces mayor que en la población general, con un aumento de la frecuencia de ictus isquémico a medida que la función renal declina.

¿ Los AVK reducen el riesgo de ictus y de mortalidad por todas las causas. Sin embargo, sus perfiles farmacocinéticas y farmacodinámicos se ven afectados de forma importantes por múltiples interacciones farmacológicas y polimorfismos genéticos, así como por la ingesta de vitamina K en la dieta.

¿ Los NACOs, además de un amplio margen terapéutico, poseen escasa variabilidad, un rápido inicio de acción y una vida media cortas, son susceptibles de administrarse con una dosis fija sin necesidad de monitoreo dadas sus propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas, cuentan con escasas

interacciones y un grado variable de eliminación renal.

¿ En la actualidad existe un inhibidor directo de la trombina (dabigatrán) y tres inhibidores directos del factor X activado (rivaroxabán, apixabán y edoxabán), con indicaciones aprobadas para la prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes adultos con FANV.

¿ Para aclaramientos entre 30 y 50 ml/min hay que reducir la dosis con dabigatrán (si existe alto riesgo de sangrado) y rivaroxabán y no es necesario reducir dosis con apixabán y edoxabán. Para aclaramientos entre 15-29 ml/min, Dabigatrán está contraindicado, rivaroxabán y edoxabán no precisan ajuste, mientras apixabán si. Ninguno de los NACOs está indicado para aclaramientos inferiores a 15 ml/min.

¿ En la actualidad no hay ningún agente específico que revierta el efecto anticoagulante de los NACOs, lo que resulta un inconveniente para pacientes que precisen cirugía o con hemorragias graves. Se anuncian antídotos para todos ellos durante 2016

¿ Los NACOs, son más caros que los AVK. Sin embargo su costo tiende a disminuir ante la llegada al mercado de nuevos medicamentos. No obstante, el menor riesgo de eventos tromboembólicos y riesgo de sangrado, proporcionan un alternativa rentable en comparación con los AVK

TABLAS

Factor	Puntos
C - Insuficiencia cardiaca congestiva/Disfunción ventriculo izq	1
H - Hipertensión	1
A₂ - Edad ≥ 75 años	2
D - Diabetes melítus	1
S₂ -Ictus / Accidente isquémico transitorio / tromboembolismo	2
V - Enfermedad vascular (IAM previo, arteriopatía periférica, placa aórtica)	1
A - Edad 65-74 años	1
Sc - Sexo femenino	1

Máximo: 9 puntos. Riesgo bajo: 0. Riesgo intermedio:1. Riesgo alto ≥ 2.

Tabla 2. Índice CHA2DS2-VASc para valoración del riesgo de ictus en fibrilación auricular

Población general < 60 años:	1%
Población general < 80 años:	8%
Pacientes en diálisis Peritoneal	7%
Pacientes en hemodiálisis	13%-27%

Tabla 1. Prevalencia de fibrilación auricular

Características clínicas	Puntos
H Hipertensión sistólica de ≥ 160 mm Hg	1
A Insuficiencia renal y/o hepática (1 punto cada una)	1 ó 2
S Ictus	1
B Sangrado mayor o predisposición al mismo	1
L INR lábil (< 60% en rango terapéutico)	1
E Edad > 65 años	1
D Drogas o alcohol (1 punto cada uno)	1 ó 2
Máximo: 9 puntos. Puntuación \geq indica "alto riesgo".	
INR: International Normalized Ratio (ratio normalizada internacional)	
Fuente: Pisters et al (ref 17)	

Tabla 3. Estimación del riesgo de sangrado: HAS-BLED

	RE-LY		ROCKET AF	ARISTOTLE	AVERROES	ENGAGE AF-TIMI48
	D110 vs. Warfarina % pacientes/año RR (95% IC) p valor	D150 vs. Warfarina % pacientes/año RR (95% IC) p valor	Rivaroxabán vs. Warfarina % pacientes/año HR (95% IC) p valor	Apixabán vs. Warfarina % pacientes/año HR (95% IC) p valor	Apixabán vs. AAS % pacientes/año HR (95% IC) p valor	Edoxabán 60mg /30 mg vs. Warfarina % pacientes/año HR (95% IC) p valor
Ictus o embolia sistémica	1,11 vs. 1,69%/año 0,91 (0,74–1,11), p<0,001	1,53 vs. 1,69%/año 0,66 (0,53–0,82), p=0,41	1,7 vs. 2,2%/año 0,79 (0,66–0,96), p<0,001 (a) ----- Int. tratar: 2,1 vs 2,4%/año 0,88 (0,75–1,03), p<0,001(b)	1,27 vs 1,6%/año 0,79 (0,66–0,95), p=0,01	1,6 vs 3,7%/año 0,45 (0,32–0,62), p< 0,001	1,2 vs 1,5%/año 0,79 (0,63–0,99), p<0,001 ----- 1,6 vs 1,5%/año 1,07 (0,87–1,31), p<0,005
Ictus hemorrágico	0,12 vs. 0,38%/año 0,31 (0,17–0,56), p<0,001	0,10 vs. 0,38%/año 0,26 (0,14–0,49), p<0,001	---	0,24 vs. 0,47%/año 0,51 (0,35–0,75), p<0,001	0,2 vs. 0,3%/año 0,67 (0,24–1,88), p=0,45	0,26 vs. 0,47%/año 0,54 (0,38–0,77), p<0,001 ----- 0,16 vs. 0,47%/año 0,33 (0,22–0,50), p<0,001
Ictus isquémico/no especificado	1,34 vs. 1,20%/año 1,11 (0,89–1,40), p=0,35	0,92 vs. 1,20%/año 0,76 (0,60–0,98), p=0,03	-----	0,97 vs. 1,05%/año 0,92 (0,74–1,13), p=0,42	1,1 vs. 3,0%/año (c) 0,37 (0,25–0,55), p<0,001 ----- 0,3 vs. 0,1%/año (d) 2,24 (0,69–7,27), p=0,18	0,87 vs. 0,93%/año 0,94 (0,75–1,19), p<0,001
Hemorragia mayor	2,71 vs 3,36%/año 0,80 (0,69–0,93), p=0,003	3,11 vs. 3,36%/año 0,93 (0,81–1,07), p=0,31	14,9 vs. 14,5%/año 1,03 (0,96–1,11), p=0,44	2,13 vs. 3,09%/año 0,69 (0,60–0,80), p<0,001	1,4 vs. 1,2%/año 1,13 (0,74–1,75), p= 0,57	2,75 vs. 3,43%/año 0,80 (0,71–0,91), p<0,001 ----- 1,61 vs. 3,43%/año 0,47 (0,41–0,55), p<0,001
Hemorragia intracraneal	0,23 vs. 0,74%/año 0,31 (0,20–0,47), p<0,001	0,30 vs. 0,74%/año 0,40 (0,27–0,60), p<0,001	0,49 vs. 0,74%/año 0,67 (0,47–0,93), p=0,019	0,33 vs. 0,80%/año 0,42 (0,30–0,58), p< 0,001	0,4 vs. 0,4%/año 0,85 (0,38–1,90), p=0,69	0,39 vs. 0,85%/año 0,47 (0,34–0,63), p<0,001 ----- 0,26 vs. 0,85%/año 0,30 (0,21–0,43), p<0,001
Hemorragia clínicamente relevante	-----	-----	11,80 vs. 11,37%/año 1,04 (0,96–1,13), p=0,345	4,07 vs. 6,01%/año 0,68 (0,61–0,75), p< 0,001	3,1 vs. 2,7%/año 1,15 (0,86–1,54), p=0,35	11,1 vs. 13,0%/año 0,86 (0,80–0,92), p<0,001 ----- 8,0 vs. 13,0%/año 0,62 (0,57–0,67), p<0,001

(a): Por protocolo. (b): Por intención de tratar. (c): Hemorrágico. (d): No especificado

Tabla 5. Principales resultados de eficacia y seguridad de ensayos clínicos de fase III en la prevención embólica en pacientes con fibrilación auricular no valvular

	RE-LY (Dabigatran)	ROCKET AF (Rivaroxaban)	ARISTOTLE + AVERROES (Apixaban)	ENGAGE AF-TIMI 48 (Edoxaban)
Nombre comercial	Pradaxa®	Xarelto®	Elquis®	Lixiana®
Mecanismo de acción	Factor IIa	Factor Xa	Factor Xa	Factor Xa
Profármaco	SI	No	No	No
Autorización EMA	18/03/2008	30/09/2008	18/04/2011	19/06/2015
Medicamento de control	Warfarina (NDR 2-3) TTR 64%	Warfarina (NDR 2-3) TTR 55%	Warfarina (NDR 2-3) TTR 62% (ARISTOTLE) ----- AAS (AVERROES)	Warfarina (NDR 2-3) TTR 68,4%
Análisis principal	No inferioridad	No inferioridad	No inferioridad	No inferioridad
Pacientes (n)	18.113	14.264	18.201 + 5.999	21.105
Edad (años)	71,5	73	70 / 71	70
Seguimiento (años)	2	1,9	1,8 / 1,1	2,1
CHADS (Media)	2,1	3,5	2,1 / 2,0	2,8
Biodisponibilidad (%)	3-7%	66% - 100 %	50%	62%
Tmax (horas)	2	02-abr	03-abr	01-feb
Semivida (h)	dic-14	may-13	sep-14	5,8 - 10,7
Excreción renal (%)	80	66%	25%	50%
Dializable	SI	No	NO	No eficaz
Indicación	FANV + Uno o más de: Ictus, AIT ó ES anteriores IC ≥ Clase 2 NYHA Edad ≥ 75 años DM, HTA	FANV + Uno o más de: Ictus, AIT, ICC, HTA, edad ≥ 75 años DM, HTA	FANV + Uno o más de: Ictus, AIT ó ES anteriores IC ≥ Clase 2 NYHA Edad ≥ 75 años DM, HTA	FANV + Uno o más de: Ictus, AIT, ICC, HTA, edad ≥ 75 años DM, HTA
Dosis	110 mg / 12 h (D110) 150 mg / 12 h (D150)	20 mg / 24 horas.	5 mg / 12h	60 mg / 24 h
Ajuste dosis	110 mg / 12 h edad > 80 años ó Acr 30-50 ml/min Tratamiento con verapamilo alto riesgo de sangrado GI	15 mg/24 horas IR moderada (ACr: 30-49 ml/min) IR grave (ACr 15-29 mL/min)	2,5 mg / 12h (al menos 2 criterios) edad ≥ 80 años peso corporal ≤ 60 kg creatinina ≥ 1,5 mg/dl (133 mol/l)	30 mg / 24 h (al menos un criterio) IR moderada o grave (ACr: 15-50 ml/min). Peso corporal bajo ≤ 60 kg. Uso concomitante inhibidores de la glucoproteína P (P-gp): ciclosporina, dronedarona, eritromicina o ketoconazol
Objetivo primario de eficacia	Ictus / embolismo sistémico	Ictus / embolismo sistémico	Ictus / embolismo sistémico	Ictus / embolismo sistémico
Objetivo primario de seguridad	Hemorragia mayor	Hemorragia relevante	Hemorragia mayor	Hemorragia mayor
Contraindicaciones	Hipersensibilidad al principio activo/excipientes Pacientes con insuficiencia renal grave (ACr < 30 ml/min) Hemorragia activa clínicamente significativa Lesiones o enfermedades, si supone riesgo significativo de sangrado mayor. Tratamiento concomitante con cualquier otro anticoagulante Insuficiencia o enfermedad hepática que pueda afectar a la supervivencia Tratamiento concomitante con ketoconazol por vía sistémica, ciclosporina, itraconazol y dronedarona Prótesis val. cardíacas precisen trat. anticoagulante	Hipersensibilidad al principio activo/excipientes Hemorragia activa clínicamente significativa. Lesión o enfermedad, si supone riesgo significativo de sangrado mayor. Tratamiento concomitante con cualquier otro anticoagulante Hepatopatía asociada a coagulopatía y con riesgo clínicamente relevante de hemorragia, incluidos los pacientes cirróticos con Child Pugh B y C Embarazo y lactancia	Hipersensibilidad principio activo/excipientes Sangrado activo, clínicamente significativo. Hepatopatía, asociada a coagulopatía y a riesgo de sangrado clínicamente relevante. Lesión/patología si supone riesgo significativo de sangrado mayor. Tratamiento concomitante con cualquier otro agente anticoagulante	Hipersensibilidad al principio activo/excipientes Sangrado activo clínicamente significativo. Hepatopatía asociada a coagulopatía y a riesgo de sangrado clínicamente relevante. Lesión o enfermedad, si supone riesgo significativo de sangrado mayor. Hipertensión grave no controlada. Tratamiento concomitante con cualquier otro anticoagulante Embarazo y lactancia

Tabla 4. Principales características de los ensayos clínicos de fase III en la prevención embólica en pacientes con fibrilación auricular no valvular

NAC0s	Tasa de filtrado glomerular (FG)			
	> 50 ml/min	30-49 ml/min	15-29 ml/min	< 15 ml/min
Dabigatran	150 mg/12 h ^a	150 mg/12 h ^a	--- ^b	---
Rivaroxaban	20 mg/24 h	15 mg/24 h	15 mg/24 h ^c (No estudiado)	---
Apixaban	5 mg/12 h ^d	5 mg/12 h ^d	2,5 mg/12 h	---
Edoxaban	60 mg/24 h ^e	30 mg/24 h	30 mg/24 h	---

^a En pacientes con alto riesgo de sangrado, se debe considerar una reducción de la dosis a 220 mg (110 mg/12h).

^b La FDA autoriza una dosis de 75mg/12h para los pacientes con Acr 15-30 ml/min basándose en modelos farmacocinéticos. Las demás agencias reguladoras contraindican el dabigatran si Acr < 30ml/min.

^c Ante los escasos datos clínicos en pacientes con Acr 15-30 ml/min, se debe usar con precaución

^d Se recomienda una reducción a dosis de 2,5 mg/12h, en pacientes con Acr 15-30 ml/min y en pacientes con creatinina sérica ≥ 1,5 mg/dl (133 micromoles/l), asociada a edad ≥ 80 años o peso corporal ≤ 60 kg.

^e Se recomienda un reducción de dosis a 30 mg/24h en pacientes con uno o más de los siguientes factores clínicos: Acr 15-50 ml/min), Peso corporal bajo ≤ 60 kg., uso concomitante de los siguientes inhibidores de la glucoproteína P (P-gp): ciclosporina, dronedarona, eritromicina o ketoconazol.

Tabla 6. Dosis recomendadas de NACOs según tasa de filtrado glomerular

1. Castillo R, Lozano T, Escolar G, Revert L, López J, et al. Defective platelet adhesion on vessel subendothelium in uremic patients. *Blood* 1986; 68 (2): 337-342 [PubMed]
2. Lutz J, Menke J, Sollinger D, Schinzel H, Thürmel K. Haemostasis in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2014;29(1):29-40. doi: 10.1093/ndt/gft209. Epub 2013 Oct 16.
3. Reinecke H, Brand E, Mesters R, Schäbitz WR, Fisher M, Pavenstädt H, Breithardt G. Dilemmas in the management of atrial fibrillation in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2009 Apr;20(4):705-11. doi: 10.1681/ASN.2007111207. Epub 2008 Dec 17. [PubMed]
4. Soliman EZ, Prineas RJ, Go AS, Xie D, Lash JP, Rahman M, Ojo A, Teal VL, Jensvold NG, Robinson NL, Dries DL, Bazzano L, Mohler ER, Wright JT, Feldman HI; Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study Group. Chronic kidney disease and prevalent atrial fibrillation: the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC). *Am Heart J*. 2010 Jun;159(6):1102-7. doi: 10.1016/j.ahj.2010.03.027. [PubMed]
5. Ting-Tse Lin, Yao-Hsu Yang, Min-Tsun Liao, Chia-Ti Tsai, Juey J Hwang, Fu-Tien Chiang, Pau-Chung Chen, Jiunn-Lee Lin and Lian-Yu Lin. Primary prevention of atrial fibrillation with angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers in patients with end-stage renal disease undergoing dialysis. *Kidney International* (2015) 88, 378-385 [PubMed]
6. Expósito V, Seras M, Fernández-Fresnedo G. Oral anticoagulation in chronic kidney disease with atrial fibrillation. *Med Clin (Barc)*. 2015 May 21;144(10):452-6. doi: 10.1016/j.medcli.2014.03.029. Epub 2014 Jun 2. [PubMed]
7. Belmar L, de Francisco AL, Bueno L, Piñera C, Monfá E, Kislikova M, Seras M, Rodrigo E, Arias M. Ictus en pacientes en hemodiálisis: incidencia, tiempo de aparición y factores asociados. *Nefrología*. 2014 May 21;34(3):347-52. doi: 10.3265/Nefrología.pre2014.Jan.12298. [PubMed]
8. Murray AM, Seliger S, Lakshminarayan K, Herzog CA, Solid CA. Incidence of stroke before and after dialysis initiation in older patients. *J Am Soc Nephrol* 2013;24(7):1166-73. [PubMed]
9. Eckardt KU, Gillespie IA, Kronenberg F, Richards S, Stenvinkel P, Anker SD, Wheeler DC, de Francisco AL, Marcelli D, Froissart M, Floege J; ARO Steering Committee. High cardiovascular event rates occur within the first weeks of starting hemodialysis. *Kidney Int*. 2015 Apr 29. doi: 10.1038/ki.2015.117. [Epub ahead of print] [PubMed]
10. U.S. Renal Data System, *USRDS 2006 Annual Data Report: Atlas of End-Stage Renal Disease in the United States*, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD, 2006.
11. Vázquez E, Sánchez-Perales C, Lozano C, García-Cortés MJ, Borrego F, Guzmán M, Pérez P, Pagola C, Borrego MJ, Pérez V. Comparison of prognostic value of atrial fibrillation versus sinus rhythm in patients on long-term hemodialysis. *Am J Cardiol*. 2003 Oct 1;92(7):868-71. [PubMed]
12. US Renal Data System: *USRDS 2006 Annual Data Report: Atlas of End-Stage Renal Disease in the United States*, Bethesda, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 2006
13. Reinecke H, Brand E, Mesters R, Schäbitz WR, Fisher M, Pavenstädt H, Breithardt G. Dilemmas in the management of atrial fibrillation in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2009 Apr;20(4):705-11. doi: 10.1681/ASN.2007111207. Epub 2008 Dec 17. [PubMed]
14. Findlay MD, Thomson PC, Fulton RL, Solbu MD, Jardine AG, Patel RK, Stevens KK, Geddes CC, Dawson J, Mark PB. Risk Factors of Ischemic Stroke and Subsequent Outcome in Patients Receiving Hemodialysis. *Stroke*. 2015 Sep;46(9):2477-81. doi: 10.1161/STROKEAHA.115.009095. Epub 2015 Jul 30
15. January CT, Wann L, Alpert JS, et al. 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients

With Atrial Fibrillation: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(21):2246-2280. doi:10.1016/j.jacc.2014.03.021. [Pubmed]

16. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, et al.; European Heart Rhythm Association; European Association for Cardio-Thoracic Surgery. Guidelines for the management of atrial fibrillation: The task force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2010;31:2369-2429.

17. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJ, Lip GY. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest*. 2010 Nov;138(5):1093-100. doi: 10.1378/chest.10-0134. Epub 2010 Mar 18. [Pubmed]

18. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Adjusted-dose warfarin versus aspirin for preventing stroke in patients with atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007;147(8):590-2. [Pubmed]

19. J. Ansell, J. Hirsh, E. Hylek, A. Jacobson, M. Crowther, and G. Palareti, *Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition)*, *Chest*, vol. 133, no. 6, pp. 160S-198S, 2008 [Pubmed]

20. Gallagher AM, Setakis E, Plumb JM, Clemens A, van Staa TP. Risks of stroke and mortality associated with suboptimal anticoagulation in atrial fibrillation patients. *Thromb Haemost* 2011;106:968-77. [Pubmed]

21. Aguilar MI, Hart R. Oral anticoagulants for preventing stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation and no previous history of stroke or transient ischemic attacks. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005 Jul 20;(3):CD001927. [Pubmed]

22. Saxena R, Koudstaal PJ. Anticoagulantes versus tratamiento antiplaquetario para la prevención del accidente cerebrovascular en pacientes con fibrilación auricular no reumática y antecedentes de accidente cerebrovascular o accidente isquémico transitorio. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004, Issue 4. Art. No.: CD000187. DOI: 10.1002/14651858.CD000187.pub2. [Pubmed]

23. *Journal of the American College of Cardiology*. Vol . 64, NO. 21, 2014 [Pubmed]

24. Olesen JB, Lip GY, Kamper AL, Hommel K, Køber L, Lane DA, Lindhardsen J, Gislason GH, Torp-Pedersen C. Stroke and bleeding in atrial fibrillation with chronic kidney disease. *N Engl J Med*. 2012 Aug 16;367(7):625-35. doi: 10.1056/NEJMoa1105594

25. Chan KE, Lazarus JM, Thadhani R, Hakim RM. Warfarin use associates with increased risk for stroke in hemodialysis patients with atrial fibrillation. *J Am Soc Nephrol*. 2009 Oct;20(10):2223-33. doi: 10.1681/ASN.2009030319. Epub 2009 Aug 27

26. Wizemann V, Tong L, Satayathum S, Disney A, Akiba T, Fissell RB, Kerr PG, Young EW, Robinson BM. Atrial fibrillation in hemodialysis patients: clinical features and associations with anticoagulant therapy. *Kidney Int*. 2010 Jun;77(12):1098-106. doi: 10.1038/ki.2009.477. Epub 2010 Jan 6. [Pubmed]

27. Winkelmayer WC, Liu J, Setoguchi S, Choudhry NK. Effectiveness and safety of warfarin initiation in older hemodialysis patients with incident atrial fibrillation. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011 Nov;6(11):2662-8. doi: 10.2215/CJN.04550511. Epub 2011 Sep 29.

28. Krüger T, Brandenburg V, Schlieper G, Marx N, Floege J. Sailing between Scylla and Charybdis: oral long-term anticoagulation in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2013 Mar;28(3):534-41. doi: 10.1093/ndt/gfs485. Epub 2012 Nov 23. [Pubmed]

29. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, Van Gelder IC, Al-Attar N, Hindricks G, Prendergast B, Heidbuchel H, Alfieri O, Angelini A, Atar D, Colonna P, De Caterina R, De Sutter J,

- Goette A, Gorenek B, Heldal M, Hohloser SH, Kolh P, Le Heuzey JY, Ponikowski P, Rutten FH; ESC Committee for Practice Guidelines. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Europace*. 2010 Oct;12(10):1360-420. doi: 10.1093/europace/euq350.
30. Husted S, Verheugt FW, Comuth WJ. Reversal Strategies for NOACs: State of Development, Possible Clinical Applications and Future Perspectives. *Drug Saf*. 2015 Oct 30. [Epub ahead of print] [PubMed]
31. Wittkowsky AK. Novel oral anticoagulants and their role in clinical practice. *Pharmacotherapy*. 2011;31:1175-91.
32. Chan, N.C.; Hirsh, J.; Ginsberg, J.S.; Eikelboom, J.W. Betrixaban (PRT054021): Pharmacology, dose selection and clinical studies. *Future. Cardiol.*, 2014, 10 (1), 43-52. [PubMed]
33. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al; for the RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361:1139-51.
34. Connolly SJ, Wallentin L, Ezekowitz MD, Eikelboom J, Oldgren J, Reilly PA, Brueckmann M, Pogue J, Alings M, Amerena JV, Avezum A, Baumgartner I, Budaj AJ, Chen JH, Dans AL, Darius H, Di Pasquale G, Ferreira J, Flaker GC, Flather MD, Franzosi MG, Golitsyn SP, Halon DA, Heidbuchel H, Hohnloser SH, Huber K, Jansky P, Kamensky G, Keltai M, Kim SS, Lau CP, Le Heuzey JY, Lewis BS, Liu L, Nanas J, Omar R, Pais P, Pedersen KE, Piegas LS, Raev D, Smith PJ, Talajic M, Tan RS, Tanomsup S, Toivonen L, Vinereanu D, Xavier D, Zhu J, Wang SQ, Duffy CO, Themeles E, Yusuf S. The Long-Term Multicenter Observational Study of Dabigatran Treatment in Patients With Atrial Fibrillation (RELY-ABLE) Study. *Circulation*. 2013 Jul 16;128(3):237-43. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.001139. Epub 2013 Jun 14 [PubMed]
35. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al; for the ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:883-91.
36. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al; for the ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:981-92.
37. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, Diener HC, Hart R, Golitsyn S, et al; for the AVERROES Steering Committee and Investigators. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;364:806-17.
38. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, Waldo AL, Ezekowitz MD, Weitz JI, Ćipinar J, Ruzyllo W, Ruda M, Koretsune Y, Betcher J, Shi M, Grip LT, Patel SP, Patel I, Hanyok JJ, Mercuri M, Antman EM; ENGAGE AF-TIMI 48 Investigators. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2013 Nov 28;369(22):2093-104. doi: 10.1056/NEJMoa1310907. Epub 2013 Nov 19 [PubMed]
39. Dentali F, Riva N, Crowther M, Turpie AG, Lip GY, Ageno W. Efficacy and safety of the novel oral anticoagulants in atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of the literature. *Circulation*. 2012 Nov 13;126(20):2381-91. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.115410. Epub 2012 Oct 15. [PubMed]
40. Miller CS1, Grandi 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 Aug 1;110(3):453-60. doi: 10.1016/j.amjcard.2012.03.049. Epub 2012 Apr 24.
41. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, Camm AJ, Weitz JI, Lewis BS, Parkhomenko A, Yamashita T, Antman EM: Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials.

Lancet 2014, 383:955-62. [Pubmed]

42. Morimoto T, Crawford B, Wada K, Ueda S. Comparative efficacy and safety of novel oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation: A network meta-analysis with the adjustment for the possible bias from open label studies. *J Cardiol*. 2015 Jul 7. pii: S0914-5087(15)00176-8. doi: 10.1016/j.jjcc.2015.05.018. [Pubmed]
43. Douxfils J, Buckinx F, Mullier F, Minet V, Rabenda V, Reginster JY, Hainaut P, Bruyère O2, Dogné JM. Dabigatran etexilate and risk of myocardial infarction, other cardiovascular events, major bleeding, and all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Heart Assoc*. 2014 Jun 6;3(3):e000515. doi: 10.1161/JAHA.113.000515. [Pubmed]
44. U.S. Food and Drug Administration. Disponible en: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm396470.htm>. [Pubmed]
45. Pancholy SB, Sharma PS, Pancholy DS, Patel TM, Callans DJ, Marchlinski FE. Meta-analysis of gender differences in residual stroke risk and major bleeding in patients with nonvalvular atrial fibrillation treated with oral anticoagulants. *Am J Cardiol*. 2014 Feb 1;113(3):485-90. doi: 10.1016/j.amjcard.2013.10.035. Epub 2013 Nov 11 [Pubmed]
46. Diener HC, Connolly SJ, Ezekowitz MD, Wallentin L, Reilly PA, Yang S, et al; for the RE-LY study group. Dabigatran compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous transient ischaemic attack or stroke: a subgroup analysis of the RE-LY trial. *Lancet Neurol*. 2010;9:1157-63.
47. Hankey GJ, Patel MR, Stevens SR, Becker RC, Breithardt G, Carolei A, Diener HC, Donnan GA, Halperin JL, Mahaffey KW, Mas JL, Massaro A, Norrving B, Nessel CC, Paolini JF, Roine RO, Singer DE, Wong L, Califf RM, Fox KA, Hacke W; ROCKET AF Steering. 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 Apr;11(4):315-22. doi: 10.1016/S1474-4422(12)70042-X. Epub 2012 Mar 7.
48. Easton JD, Lopes RD, Bahit MC, Wojdyla DM, Granger CB, Wallentin L, Alings M, Goto S, Lewis BS, Rosenqvist M, Hanna M, Mohan P, Alexander JH, Diener HC; ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: a subgroup analysis of the ARISTOTLE trial. *Lancet Neurol*. 2012 Jun;11(6):503-11. doi: 10.1016/S1474-4422(12)70092-3. Epub 2012 May 8. [Pubmed]
49. Nakagawa K, Hirai T, Takashima S, Fukuda N, Ohara K, Sasahara E, et al. Chronic kidney disease and CHADS2 score independently predict cardiovascular events and mortality in patients with non valvular atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2011;107:912-6. [Pubmed]
50. Levin A, Djurdev O, Barrett B, Burgess E, Carlisle E, Ethier J, et al. Cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease: getting to the heart of the matter. *Am J Kidney Dis* 2001;38:1398-407. [Pubmed]
51. Schneeweiss S, Gagne JJ, Patrick AR, Choudhry NK, Avorn J. Comparative efficacy and safety of new oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2012 Jul 1;5(4):480-6. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.112.965988. Epub 2012 Jul 10. [Pubmed]
52. Fu W, Guo H, Guo J, Lin K, Wang H, Zhang Y, Wang Y, Shan Z. Relative efficacy and safety of direct oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation by network meta-analysis. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2014 Dec;15(12):873-9. doi: 10.2459/JCM.0000000000000206. [Pubmed]
53. Ferreira J, Mirco A. Systematic review of cost-effectiveness analyses of novel oral anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation. *Rev Port Cardiol*. 2015 Mar;34(3):179-91. doi: 10.1016/j.repc.2014.08.008. Epub 2015 Feb 27.
-