

# Anticoagulación en fibrilación auricular.

## Anticoagulation in atrial fibrillation

Jorge Korin

*Sanatorio de los Arcos y Consultorios Hematológicos. Buenos Aires*

Jkorin2009@hotmail.com



Conferencia Nacional  
DR. ALFREDO PAVLOVSKY

HEMATOLOGÍA, Vol 19: 194 - 201  
Número Extraordinario  
XXII CONGRESO  
Octubre 2015

**Palabras clave:** Fibrilación auricular,  
dicumarínicos,  
nuevos anticoagulantes orales.

**Keywords:** Atrial fibrillation,  
warfarin,  
new oral anticoagulants.

### Introducción

Se define a la fibrilación auricular (FA) como una taquiarritmia supraventricular caracterizada por la descoordinada activación auricular con el consecuente deterioro de la función mecánica. Puede ser paroxística, persistente o permanente, siendo el riesgo embólico una característica común a las tres formas clínicas<sup>(1)</sup>. Se atribuye a William Harvey la primera observación visual de la aurícula fibrilando en un animal pre-mortem: *"But I . . . have noticed, that after the heart proper, and even the right auricle were ceasing to beat and appeared on the point of death, an obscure movement, undulation/palpitation had clearly continued in the right auricular blood itself for as long as the blood was perceptibly imbued with warmth and spirit"*<sup>(2)</sup>. John Baptist Senac en 1749 describió por primera vez el pulso irregular en humanos con FA.

### Patogenia de la fibrilación auricular

Una predisposición genética a través de diversos polimorfismos en factores de transcripción ha sido revelada en estudios genómicos. Estos factores de transcripción regulan canales de potasio, niveles de péptidos natriuréticos y el funcionamiento del nódulo sinusal, modificando el período refractario de la conducción del estímulo eléctrico. Junto a cambios hemodinámicos y del tono de inervación promueven FA cuando están presentes factores desencadenantes como vainas musculares anormales con actividad ectópica, procesos inflamatorios o estímulos cardíacos exógenos<sup>(3)</sup>. El origen focal puro constituye el 10% de las FA. Puede progresar por daño estructural mediado por moléculas inflamatorias, fibrosis y cambios eléctricos. Polimorfismos en MIR146A por ejemplo, dan mayor capacidad de producir inflamación a través de IL-6 y aumentan el valor predicti-

vo del *score* CHAD2DS2-VASC. La FA tiene como secuelas embolia cerebral y sistémica, insuficiencia cardíaca, deterioro de la calidad de vida y aumento de la mortalidad. Diversas patologías cardíacas congénitas y adquiridas, endocrinopatías, enfermedades pulmonares y estímulos externos actúan sobre una base genética para producir FA. En conjunción con factores de riesgo como diabetes e hipertensión, que a la vez favorecen enfermedad coronaria, se produce un círculo vicioso de remodelamiento auricular, compromiso de función ventricular, insuficiencia cardíaca y muerte.

### Patogenia de la trombosis auricular

Los trombos de mayor riesgo cardio-embólico se originan en el 90% en la orejuela de la aurícula izquierda y son identificables por ecocardiografía, especialmente transesofágica (ETE). Las embolias en SNC son particularmente relevantes por sus secuelas. En el caso de embolias de mayor tamaño, éstas sobrepasan los ostium carotídeos y terminan alojándose en territorio aórtico abdominal o de miembros inferiores. En forma muy similar al trombo venoso, el trombo auricular asienta sobre un endocardio no discontinuo pero disfuncionante o apoptótico. La baja velocidad de cizallamiento y la hipoxia producen liberación de micropartículas y Factor von Willebrand, favoreciendo la adhesión plaquetaria y leucocitaria a través de expresión de cito-adhesinas como P Selectina. La producción local de citoquinas aumenta la perturbación de las funciones trombo-resistentes del endocardio y la activación de coagulación con microtrombos fibrino-plaquetarios<sup>(4)</sup>. La liberación de mieloperoxidasa por PMN es importante para la remodelación y fibrosis subendocárdica que llevan a la dilatación auricular<sup>(5)</sup>. En terreno venoso se reconoce actualmente la formación de redes a partir de DNA e histonas de neutrófilos como un mecanismo que liga activación de coagulación por vía intrínseca y reclutamiento plaquetario. Curiosamente, no hay comunicación aún de este fenómeno a nivel auricular. El ETE muestra que 15% de los pacientes tienen trombo demostrable. Sin embargo, la tasa anual de accidentes cerebro-vasculares (ACV) es en promedio de sólo 5% y se acepta que entre 1/3 y la mitad de los ACV en pacientes con FA no son de origen cardio-embólico. El factor predictivo más fuerte en los *scores* clínicos de riesgo embólico en FA es haber padecido ACV. Cabe preguntarse: ¿Son diferentes en su composición el trombo en la aurí-

cula y en la porción que emboliza? ¿Hay trombos intrínsecamente más embolizantes por alguna cualidad en su composición?

### Patogenia de la embolia de fuente auricular

Gosk Bierska y col.<sup>(6)</sup> estudiaron expresión génica comparada en plaquetas de la circulación y de trombos auriculares extraídos durante cirugía cardíaca y de embolias periféricas obtenidas por Fogarty. Ellos encuentran que sólo hay diferencias en la expresión de FXIII-A. Los pacientes con embolia periférica y sin trombo residual por ETE tienen la más baja expresión de FXIII-A plaquetario. Los que embolizaron y tienen trombo residual tienen un nivel intermedio y los que tienen trombo auricular y no embolizaron, nivel más alto de FXIII-A. Postulan que según las características de flujo, se reclutan distintas subpoblaciones plaquetarias que producen un nivel local diferente de FXIII-A con mayor o menor capacidad de entrecruzar fibrina y hacerla más resistente a la fragmentación. El mismo grupo había comunicado previamente que los trombos auriculares tienen mayor contenido en fibrina y material amorfo (¿DNA?) mientras que el material de émbolos periféricos tiene mayor contenido de fibrina con plaquetas y leucocitos<sup>(7)</sup>. Esta composición predominantemente fibrinosa del trombo auricular ofrece la base fisiopatológica para el uso de anticoagulantes en FA. El ETE ha revelado otras particularidades de las aurículas con FA que las hacen más proclive a embolizar. Además de los ya clásicos hallazgos de agrandamiento auricular, de eco-contrastes espontáneos y trombos, en los últimos años se ha jerarquizado la importancia de la detección de velocidad flujo lento en la orejuela y la forma de la misma. En este último aspecto, la morfología de la orejuela distinta a la de ala de pollo, correlaciona con la detección de eco-contrastes espontáneos y la disminución de flujo expulsivo del apéndice auricular<sup>(8,9)</sup>. Parámetros exclusivamente clínicos y de recolección sencilla permiten cuantificar el riesgo embólico en FA con los *scores* CHADS2 y CHA2DS2-VASc. En el primero el riesgo aumenta progresivamente de 1.9% anual a 18.2% anual en un rango de 0 a 6 puntos. El segundo *score* que es el actualmente recomendado, llega a 9 puntos y jerarquiza el mayor riesgo del sexo femenino para embolizar, la edad > 75 y el antecedente de eventos coronarios, arteriales periféricos o la presencia de placas aórtica complejas. El mayor logro del esquema CHA2DS2-VASc es el

hallazgo de un subgrupo de muy bajo riesgo en los scores 0/1. Con 0 no se necesita conducta antitrombótica y con 1 sería preferible la anticoagulación a la antiagregación, aunque ambos recursos son válidos. El agregado de la información del ETE (tamaño auricular, ecos espontáneos, trombos, forma de la orejuela y velocidad de flujo en la misma) aumentan el valor predictivo de los *scores* clínicos<sup>(10,11)</sup>. No se ha validado aún la adición de estos hallazgos o de parámetros de laboratorio como Dímeros D a los *scores* pero es muy probable su incorporación futura. Los eventos isquémicos cerebrales en FA no son todos de origen cardioembólico. Un estudio de hace ya 15 años, analizando los ACV de los estudios SPAF I-III revela que sólo la mitad son claramente cardioembólicos y el resto se dividen entre no cardioembólicos y no clasificables<sup>(12)</sup>. En esos estudios, la warfarina fue más efectiva en la reducción de los ACV cardioembólicos y la aspirina en el resto.

**Aspectos epidemiológicos**

La epidemia de FA tiene una distribución dispar en el mundo<sup>(3,13)</sup>. En 2010 se estimaba un número de 33.500.000 de individuos con FA en el mundo. Nuestro país tiene una prevalencia de FA de aproximadamente 600 individuos por cada 100.000 habitantes (0.6% o 240.000 personas). Si el promedio de embolia cerebral es 5% anual esto implica 12000 ACV cardio-embólicos anuales potencialmente prevenibles. La mortalidad asociada a FA va en continuo aumento en las últimas décadas y es mayor en mujeres, en especial en los países en desarrollo. Estudios en USA muestran que la prevalencia de FA se duplica con cada década de la vida luego de los 60 años y llega al 10% en los mayores de 80.

**Consecuencias neurológicas**

La FA aumenta el riesgo de ACV 5 veces respecto de igual edad y ritmo sinusal. El porcentaje de ACV atribuibles a FA es de sólo el 1.5% a los 60 años y alcanza al 23% a los 80. Las consecuencias del ACV de causa cardioembólica son más devastadoras que el de origen no cardioembólico. Un registro europeo<sup>(14)</sup> revela mayor mortalidad, mayor dependencia y discapacidad a 3 meses, menor probabilidad de retorno al hogar, mayor impacto en territorio cerebral anterior y mayor probabilidad de presentación clínica con signos neurológicos desfavorables como coma, afasia, parálisis, trastornos deglutorios o incontinencia.

**Consecuencias económicas**

El 1% del presupuesto en salud en UK y 16.000 a 26.000 millones de dólares en USA se consumen por el ACV y por hemorragia mayor por anticoagulación<sup>(15)</sup>. El costo de internación por stroke en USA aumenta en 3000 dólares si hay FA concomitante<sup>(16)</sup>. Estas cifras son las que justifican un mercado de anticoagulantes en USA que va en crecimiento (de 7000 millones de dólares en 2012 a más del doble calculado para 2019). USA constituye el 60% del mercado mundial de anticoagulantes, lo que implica un mercado mundial de 24.000.000 millones de dólares en 2019<sup>(17)</sup>.

**Consecuencias asistenciales**

La epidemia de FA se refleja en la cantidad de pacientes que controlamos diariamente en nuestros servicios debido a esta patología. Ya sea en ámbitos donde se atienden pacientes generales o predominantemente cardiológicos, las cifras muestran que en 40% de los anticoagulados la indicación es profilaxis primaria o secundaria por FA<sup>(18)</sup>.

**Tabla 1:** Prevalencia de FA en las clínicas de anticoagulación de algunas instituciones argentinas

Institución	FA/Resto de etiologías	% con FA
Hospital Británico	161/327	47
Hospital Churruca	380/1060	34
Fundación Favalaro	430/832	52
Hospital Italiano	490/1342	36
ICBA	192/419	46
Instituto CV de Corrientes	86/194	44
Consultorios Hematológicos	283/620	46
Global	2022/4794	42

### Dicumarínicos

Los dicumarínicos fueron aislados por el Dr Link hace más de 65 años a raíz de una epidemia de sangrado en el ganado que ingería trébol dulce enmohecido. El granjero Ed Carlson llegó a la Universidad de Wisconsin con su vaca muerta por sangrado buscando una explicación racional y allí se logró aislar la bis-hidroxi-cumarina como la responsable de la epidemia. Pasó más de una década hasta el empleo terapéutico de los dicumarínicos. Su primera aplicación fue como raticidas aprovechando la hidrosolubilidad de la warfarina. La historia de estos agentes recuerda a tres individuos: Frank Schofield, veterinario canadiense que relacionó el poder hemorrágico de la enfermedad de trébol dulce con el descenso de protrombina, el Dr Edgar Allen de Mayo Clinic a quien se le atribuye la primera comunicación de efectividad de la warfarina en la profilaxis de tromboembolismo en la práctica clínica y el Presidente Eisenhower que fue tratado con warfarina a raíz de un síndrome coronario en 1955 y que con su buena evolución contribuyó enormemente al prestigio de los dicumarínicos..

**VENTAJAS:** Los dicumarínicos tienen una experiencia de 60 años. Bajo rango adecuado de anticoagulación la tasa de fracasos es baja. Tienen la ventaja de un subrogante preclínico de hemorragia y recurrencia como la razón internacional normatizada (RIN). El control mensual de los niveles de anticoagulación aumenta la adherencia. El costo del tratamiento es bajo. La vitamina K revierte uniformemente su efecto y los concentrados de complejo protrombínico evitan la progresión de la hemorragia intracraneana cuando se usan precozmente

**DESVENTAJAS:** Su comienzo y cese es lento, lo que hace necesario emplear puenteo con heparina de bajo PM si se requiere anticoagulación inmediata. Se debe disponer de equipos con experiencia para conseguir tiempos en rango terapéuticos (TTR) satisfactorios. Las interacciones con alimentos y medicamentos complican la calidad de vida de los pacientes. No pueden usarse sin controles de laboratorio por respuesta poco predecible y un índice terapéutico estrecho. Esto produce dificultades con los pacientes, con los médicos que indican el tratamiento y con el laboratorio que procesa las muestras.

**EFFECTIVIDAD:** El riesgo embólico en FA en profilaxis con dicumarínicos disminuye un 64% respecto de placebo, especialmente con TTR mayores a 65%. Es

claramente superior a la aspirina y en ese TTR, a la doble antiagregación plaquetaria. Para la prevención de ACV isquémico sólo ha sido superada claramente por el dabigatran a dosis altas. En pacientes sin ACV previo el NNT para prevenir un stroke es 37 y en profilaxis secundaria, 12. Reducen la mortalidad por FA un 26% anual.

**SEGURIDAD:** Además de las barreras ya mencionadas, el efecto secundario de mayor importancia es la hemorragia mayor. Los principales factores de riesgo para hemorragia son RIN elevados, mal adiestramiento del paciente y del profesional a cargo, edad avanzada, comorbilidades, farmacogenética con mayor sensibilidad, uso simultáneo de antiagregantes, duración prolongada de tratamiento, presencia de hemorragias previas y labilidad en la respuesta<sup>(19)</sup>. El *score* HASBLED cuantifica alguno de estos factores y con un puntaje de 0 a 9 muestra una incidencia anual de sangrado mayor entre 1 y 12%, con un promedio de 1.5% anual. Otros *scores* como el ATRIA, no ofrecen ventajas significativas. La capacidad predictiva de ambos es moderada y no supera el 70% de las hemorragias.

**EMPLEO EN EL MUNDO REAL:** Pese a la efectividad de los dicumarínicos, distintos registros muestran que aún en pacientes de alto riesgo, apenas la mitad recibe warfarina, la mitad de los que lo recibe no están en rango terapéutico, y la otra mitad se divide entre ninguna conducta antitrombótica y una insuficiente como la aspirina<sup>20</sup>. Datos poblacionales suecos muestran que el 25% de los pacientes que no reciben anticoagulación por FA no tienen ninguna contraindicación para su uso; en el resto, el riesgo de sangrado es la causa principal para no prescribir anticoagulantes. De todos modos, aproximadamente 1 de cada 4 pacientes añosos que inician tratamiento con warfarina, la suspenden al año, mayormente por problemas de seguridad.

El análisis de los estudios SPORTIF III y V que compararon en FA ximelagatran con warfarina, muestra claramente que la efectividad y la seguridad de los dicumarínicos dependen de lograr un adecuado rango terapéutico<sup>(21)</sup>. El ACV isquémico y la probabilidad de IAM entre los grupos de TTR <60% y > 72% bajan a la mitad y 2/3 respectivamente. El grupo de mejor control tiene un sangrado mayor que disminuye en 2/3 y mortalidad 25% menor que el grupo con peor TTR. El TTR se considera un subrogante de la calidad de atención. Además del

tiempo en rango hay comorbilidades que llevan a suspensiones transitorias de tratamiento con riesgo de sangrado o embolia y muerte en el 10% anual<sup>(22)</sup>. Esto no es diferente para los nuevos anticoagulantes orales (NOACs). El ejemplo de un país con excelente empleo de dicumarínicos es Suecia, con un TTR medio de 76%, homogéneo entre atención primaria y en hospitales<sup>(23)</sup>. En Argentina, el registro TERRA muestra un TTR de 66.6%, superior al de varios estudios internacionales que comparan warfarina y NOACs. En este registro, los pacientes fuera de rango estuvieron en % similares por debajo de 2 o por encima de 3 de RIN. La mayoría de los 14 centros participantes tuvieron TTR entre 65 y 72% pero hubo significativa variabilidad interinstitucional con extremos de 58 y 88%<sup>(24)</sup>. En los últimos años se ha empleado la farmacogenómica para guiar la dosificación en lugar de parámetros clínicos. Un reciente meta-análisis concluye que estos algoritmos aumentan el TTR, acortan el tiempo para llegar a un RIN terapéutico y para alcanzar una dosis estable. Sin embargo no mejoran el % con exceso de anticoagulación, el sangrado mayor, la recurrencia tromboembólica ni la mortalidad global<sup>(25)</sup>.

#### **Nuevos anticoagulantes orales:**

Los NOACs han llegado a este escenario en forma sucesiva desde 2009<sup>(26-29)</sup>. Su contribución principal sería lograr ampliar el número de pacientes anticoagulados para evitar las secuelas de la cardio-embolia. Para esto, es esencial que también se empleen correctamente.

**VENTAJAS:** dosis fijas, el efecto inmediato y predecible y la falta de interacciones importantes con alimentos y fármacos

**DESVENTAJAS:** costos directos elevados para una población generalmente ya retirada y con recursos económicos limitados; falta un método de laboratorio validado para asegurar adherencia o anticipar un mayor riesgo de sangrado; promoción de indicación por médicos no especialistas en anticoagulación; controles más espaciados y menor cuidado en emplear simultáneamente anti-inflamatorios que aumentan el riesgo hemorrágico; falta de antídoto específico y poco tiempo de experiencia en la vida real.

La farmacología de los NOACs es comparable a una heparina de bajo PM de empleo oral. La vida media es de alrededor de 12 hs y tienen pico de ac-

ción entre la hora y las 2 horas. Resaltan la elevada depuración renal y la menor unión a albúmina del dabigatran y la dosis única diaria del rivaroxaban.

**Empleo en el mundo real:** Diversos registros muestran un gradual reemplazo de los dicumarínicos por NOACs especialmente en los países desarrollados y en los pacientes vírgenes de tratamiento. La efectividad y seguridad ha sido comparable a la de los estudios pivotaes. Los episodios de sangrado han sido manejables aun en ausencia de antídotos específicos. La tasa de abandono de la anticoagulación no ha superado a la de warfarina.

Apixaban, rivaroxaban y dabigatran han sido comparados contra warfarina en FA. El primero también ha sido comparado con aspirina. La población de mayor riesgo embólico fue la estudiada con rivaroxaban. Para resumir los hallazgos más importantes, apixaban 5 mg y dabigatran 150 mg cada 12 hs fueron más efectivos que warfarina, rivaroxaban 20 mg cada 24 hs sólo fue superior a warfarina en los resultados en tratamiento. Fueron equivalentes a warfarina el dabigatran 110 mg cada 12 hs y el rivaroxaban 20 mg cada 24 hs en los resultados en intención de tratar. En cuanto a sangrado mayor, apixaban fue comparable a aspirina y más segura que warfarina, igual que dabigatran 110 mg. Hay mayor tendencia a sangrado gastrointestinal con dabigatran 150 mg y rivaroxaban 20 mg. Todos produjeron menor hemorragia intracraneana y todos tendieron a disminuir la mortalidad pero sólo fue significativa la reducción con apixaban. Un meta-análisis que incluye los resultados con edoxaban revela que los NOACs son más efectivos que la warfarina independientemente del TTR. En cambio el sangrado mayor es equivalente si el TTR supera el 66% y menor con NOACs si el control de anticoagulación es de menor calidad<sup>(30)</sup>. No hay comparación directa entre los NOACs. Si se los considera como un grupo en el cual las similitudes entre ellos son mayores que las diferencias, puede inferirse que reducen mortalidad, ACV embólico y hemorragia intracraneana pero que los NNT en la comparación entre sí son muy elevados (dabi 150 vs apixaban NNT 258 y vs rivaroxaban 163; apixaban vs rivaroxaban NNT 438). Pese a que todos reducen la hemorragia intracraneana en un 50%, los NNT con respecto a warfarina son 182 para dabigatran, 238 para apixaban y 333 para rivaroxaban<sup>(31)</sup>. Otra forma de expresar la significación clínica de estas ventajas de los NOACs la ofrece el

Consenso de NICE<sup>(32)</sup>. Asumiendo una comunidad de 300.000 habitantes con 4.800 que padecen FA y en las que se debe instrumentar anticoagulación, se prevendrían anualmente en total 59 ACV con NOACs: 55 de ellos por reemplazar a warfarina en malos TTR, o a quienes no pueden hacer controles de laboratorio o reciben sólo aspirina. En cambio, sólo se prevendría 1ACV empleando NOACS en pacientes vírgenes de tratamiento y 3 en pacientes estables con warfarina. En el caso de los que no están tratados o sólo reciben aspirina, la warfarina resulta 3 veces más económica para similar resultado. En la vida real<sup>(33)</sup>, los pacientes de MEDICARE que iniciaron anticoagulación a partir del 2010 y antes de la aprobación del apixaban, recibieron warfarina en el 62%, dabigatran en el 30% y rivaroxaban en el 8%. Se indicó más warfarina en los pacientes con mayor riesgo embólico y hemorrágico pero el factor más importante para elegir el agente antitrombótico fue el costo. Hubo doble de indicación de warfarina cuando los pacientes tuvieron que aportar más del 20% del costo del fármaco. El costo fue un factor de indicación superior al CHADS2 y al HASBLED. Pasado y presente pueden convivir y no antagonizar. Excelentes revisiones recientes<sup>(34,35,36)</sup> contribuyen a promover la expansión de la anticoagulación en FA y guían al lector para mejorar el correcto uso de dicumarínicos y NOACs en situaciones diversas como perioperatorios, síndromes coronarios agudos concomitantes, episodios de sangrado, cardioversión y ablación, que están fuera de la perspectiva de este artículo. En la práctica diaria hay factores como el costo directo del fármaco o el tiempo que demanda un control de anticoagulación, que no están presentes en los meta-análisis. La elección debe ser individualizada.

### **Pautas para una adecuada elección**

#### **CONTRAINDICACIONES:**

No deberían ser anticoagulados los pacientes con FA de muy alto riesgo hemorrágico y bajo riesgo embólico; quienes padecen FA e I. renal en diálisis, por no tener demostración clara de costo-efectividad con dicumarínicos y en quienes están contraindicados los NOACs; las hepatopatías severas; los tratados con algunos agentes anti-infecciosos como rifampicina y ritonavir con potente interacción con warfarina y NOACs; quienes hayan demostrado bajo o nula adherencia a tratamientos prolongados

previos; los que han tenido caídas frecuentes con antecedente de hematoma subdural; los pacientes con deterioro cognitivo y falta de supervisión; los que tienen incapacidad deglutoria o absorbiva severa y los neoplásicos con escasa expectativa de vida.

#### **MEJOR DICUMARÍNICOS:**

Sería preferible emplear dicumarínicos en aquellos pacientes estables en rango terapéutico; con insuficiencia renal en etapa predialítica; con hepatopatías moderadas; los que olvidan dosis frecuentemente; los valvulares; los que tienen colocados stents que requieren doble antiagregación; los que han padecido síndrome coronario reciente y los que carecen de adecuada cobertura de salud

#### **MEJOR NOACs:**

Se debería preferir los NOACs en quienes no pueden o no desean hacer controles de laboratorio; los que han fallado con dicumarínicos; aquéllos que no pueden alcanzar RIN terapéutico por interacciones medicamentosas; los que tienen TTR < 60%; quienes pueden afrontar el mayor costo directo y quienes tienen una adecuada función renal

#### **CUÁNDO PREFERIR UN NOAC SOBRE EL OTRO?**

Si el clearance de creatinina está entre 30-50 ml/min preferir apixaban o rivaroxaban, si es mayor de 95 ml/min, evitar edoxaban. Se desaconseja dabigatran si hay dispepsia previa o síndrome coronario agudo reciente. Si hay antecedente de hemorragia digestiva, elegir apixaban. Si hay baja adherencia con dos dosis diarias elegir rivaroxaban o en el futuro edoxaban y si hubo ACV isquémico bajo dicumarínicos en rango terapéutico, la mejor opción sería dabigatran 150.

### **Conclusiones**

Todos los antitrombóticos en FA comparten la cualidad de ser villanos por producir hemorragia pero son nuestros villanos favoritos por su efectividad en prevenir cardio-embolia. Pese a las ventajas de los NOACs, razones como el costo sostienen el valor de la warfarina en un TTR apropiado. En un retruécano borgiano, lo que era todo no tiene por qué ser nada sólo por elegir la novedad, más allá de las innegables ventajas de los NOACs. Los médicos prescriptores debemos promover la anticoagulación oral si no hay contraindicaciones y emplearla adecuadamente eligiendo cuál agente puede ser el más indicado para cada paciente.

**Agradecimientos:** A mis compañeros hematólogos que aportaron datos aún no publicados. Al Dr Ricardo Iglesias por su revisión crítica de los aspectos cardiológicos del trabajo.

**Declaración de conflictos de interés:**

He recibido honorarios de parte de Laboratorios Bayer y Boehringer Ingelheim por concepto de conferencias y actividades educativas en las que ha participado.

**Bibliografía**

- 1) Fuster V, Ryden LE, Cannon DS et al. 2011 ACCF/AHA/HRS focused updates incorporated into the ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation* 2011; 123:e269-367
- 2) Mc Michael J. History of atrial fibrillation 1628-1819. Harvey - de Senac – Laennec . *Br Heart J* 1982; 48: 193-197
- 3) Munger TM, Wu LQ, Shen WK. Atrial Fibrillation. *J Biomed Res*, 2014, 28: 1-17
- 4) Jesel L, Abbas M, Toti F et al. Microparticles in atrial fibrillation: A link between cell activation or apoptosis, tissue remodelling and thrombogenicity. *Int J Cardiol* 2013; 168: 660-669
- 5) Rudolph V, Andrié RP, Rudolph TK et al. Myeloperoxidase acts a profibrotic mediator of atrial fibrillation. *Nat Med* 2010; 16: 470-474
- 6) Gosk-Bierska I, McBane RD, Wu Y et al. Platelet factor XIII gene expression and embolic propensity in atrial fibrillation *Thromb Haemost* 2011; 106: 75-82
- 7) Wysokinski WE, Owen WG, Fass DN et al. Atrial fibrillation and thrombosis: immunohistochemical differences between in situ and embolized thrombi. *Jthromb Haemost* 2004; 2: 1637-1644
- 8) Yamamoto M, Seo Y, Kawamatsu N et al. Complex left atrial appendage morphology and left atrial appendage thrombus formation in patients with atrial fibrillation. *Circ Cardiovasc Imaging* 2014; 7: 337-343
- 9) Petersen M, Roehrich A, Balzer J et al. Left atrial appendage morphology is closely associated with specific echocardiographic flow pattern in patients with atrial fibrillation. *Europace* 2015; 17: 539-545
- 10) Kim MN, Kim SA, Choi J et al. Improvement of predictive value for thromboembolic risk by incorporating left atrial functional parameters in the CHADS2 and CHA2DS2-VASc scores. *Int Heart J* 2015; 56: 286-292
- 11) Faustino A, Providência R, Barra S et al. Which method of left atrium size quantification is the most accurate to recognize thromboembolic risk in patients with non-valvular atrial fibrillation? *Cardiovasc Ultrasound* 2014; 12: 28
- 12) Hart RG, Pearce LA, Miller VT et al. Cardioembolic vs noncardioembolic strokes in atrial fibrillation: frequency and effect of antithrombotic agents in the stroke prevention in atrial fibrillation studies. *Cerebrovasc Dis* 2000; 10: 39-43
- 13) Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: A global burden of disease 2010 study. *Circulation* 2014; 129: 837-847
- 14) Lamassa M, Di Carlo A, Pracucci G et al. Characteristics, outcome, and care of stroke associated with atrial fibrillation in Europe. *Stroke* 2001; 32: 3392-398
- 15) Andrew NE, Thrift AG, Cadilhac DA. The prevalence, impact and economic implications of atrial fibrillation in stroke: what progress has been made?. *Neuroepidemiology* 2013; 40: 227-239
- 16) Pan X, Simon TA, Hamilton M, Kuznik A. Comparison of costs and discharge outcomes for patients hospitalized for ischemic or hemorrhagic stroke with or without atrial fibrillation in the United States. *J Thromb Thrombolysis* 2005; 39: 508-515
- 17) Trimark Publications. New oral anticoagulant markets. March 2013
- 18) Comunicación personal de Dres Ceresetto J, Maneyro A, Colorio, C, PENCHASKY D, Schutz M, Aris Cancela ME, Cortes V, Ferro H, Giu-melli C, Korin J

- 19) Korin J. Bleeding during anti-vitamin K treatment. Risk factors and comparison with the new oral anticoagulants. *Medicina (B Aires)* 2012; 72: 419-24
- 20) Waldo AL, Becker RC, Tapson VF, Colgan KJ: NABOR Steering Committee. Hospitalized patients with atrial fibrillation and a high risk of stroke are not being provided with adequate anticoagulation. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 1729-1736
- 21) White HD, Gruber M, Feyzi J, Kaatz S, Tse HF et al. Comparison of outcomes among patients randomized to warfarin therapy according to anticoagulant control. Results from SPORTIF III and V. *Arch Intern Med* 2007; 167: 239-245
- 22) Gallego P, Roldan V, Marin F et al. Cessation of oral anticoagulation in relation to mortality and the risk of thrombotic events in patients with atrial fibrillation. *Thromb Haemost* 2013; 110: 1189-1198
- 23) Wieloch M, Sjölander A, Frykman V et al. Anticoagulation control in Sweden: reports of time in therapeutic range, major bleeding and thrombo-embolic complications from the national quality registry Auricula. *Eur Heart J* 2011; 32: 2282-2289
- 24) Comunicación personal Ceresetto J.
- 25) Tang HL. Limited clinical utility of genotype-guided warfarin initiation dosing algorithms versus standard therapy: a meta-analysis and trial sequential analysis of 11 randomized controlled trials. *Pharmacogenomics* 2015 Apr 14. doi: 10.1038/tpj.2015.16. [Epub ahead of print]
- 26) Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361: 1139-1151
- 27) Patel MR, Mahaffey KW, Garg J et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 883-891
- 28) Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 981-992
- 29) Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2013; 369: 2093-2104
- 30) Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E et al. 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: 955-962
- 31) Messori A, Maratea D, Fadda V, Trippoli S. Comparing new anticoagulants in atrial fibrillation using the number needed to treat. *Eur J Intern Med* 2013; 24: 382-383
- 32) NICE Collaborative Consensus. Supporting local implementation of NICE guidance on use of the non-Vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs) in non-valvular atrial fibrillation (on line)
- 33) Lauffenburger JC, Farley JF, Gehi AK et al. Factors driving anticoagulant selection in patients with atrial fibrillation in the United States. *Am J Cardiol* 2015; 115: 1095-1101
- 34) Kovacs RJ, Flaker GC, Saxonhouse SJ et al. Practical management of anticoagulation in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2015; 65: 1340-1360
- 35) Lip GYH, Lane DA. Stroke prevention in atrial fibrillation. A systematic review. *JAMA* 2015; 313: 1950-1962
- 36) Huisman MV, Lip GYH, Diener HC, et al. Dabigatran etexilate for stroke prevention in patients with atrial fibrillation: resolving uncertainties in routine practice. *Thromb Haemost* 2012; 107: 838-847