

Ya es hora de reemplazar a los dicumarínicos

It is Time to Replace Dicumarinics

Agonista

MARCELO CASEY¹

Los agentes inhibidores de la vitamina K (acenocumarol y warfarina) demostraron su evidencia en la prevención de la embolia sistémica de la fibrilación auricular (FA)(1, 2) reduciendo la tasa de accidente cerebrovascular (ACV) en alrededor del 68% y la mortalidad en un 25% y se encuentran entre los fármacos con mejor perfil de costo-efectividad.

Nadie duda de ellos; sin embargo, poseen una serie de limitaciones, a saber (3):

- Necesidad de monitorización de laboratorio sistémica.
- Ventana terapéutica estrecha; rango terapéutico ideal: razón internacional normatizada (RIN) de 2-3, lo que implica múltiples ajustes de dosis en el tiempo a tratar.
- Frecuentes interacciones farmacológicas y con la dieta.
- Comienzo y desaparición del efecto terapéutico lentos.

Estas limitaciones hacen que la tasa de implementación en la práctica clínica diste de ser el porcentaje ideal.

Conociendo estas limitaciones y las múltiples potenciales aplicaciones clínicas de una nueva clase terapéutica, parece razonable su desarrollo en la profilaxis y el tratamiento de la tromboembolia venosa (TEV), la FA y eventualmente los síndromes isquémicos agudos. La investigación se enfocó en dos sitios de la cascada de la coagulación plasmática: trombina y factor X.

Globalmente, estos agentes poseen las ventajas de una dosificación fija, no requieren monitorización de laboratorio, la escasa o nula interacción con fármacos o dieta y, por último, un inicio y desaparición del efecto antitrombótico más rápido,(4) ventajas sumamente atractivas y novedosas para nuestra terapéutica.

Los siguientes son los agentes que se encuentran en uso clínico o en proceso de ensayos clínicos en la prevención de la tromboembolia en la FA:

- Inhibidores de la trombina: ximelagatrán (discontinuado por hepatotoxicidad), AZD 0837 (agente experimental que aún no progresó a la fase 3) y dabigatrán, primer agente utilizado en la práctica clínica.

- Inhibidores del factor X: apixabán (en fase de aprobación por la FDA y la EMEA), rivaroxabán (aprobado recientemente por la FDA y la EMEA), edoxabán (ensayo clínico con enrolamiento concluido) y betrixabán.

En las Tablas 1 y 2 figuran de manera resumida sus perfiles farmacológicos y diferencias de diseño de los ensayos clínicos.

Más allá de que necesitamos fármacos mejores, deberán ser eficaces y seguros, pero además ser costo-efectivos, más aún en países como el nuestro, con tantas limitaciones económicas, por lo que no se pueden eludir las consideraciones de costos en nuestras decisiones.

A la fecha, el dabigatrán tiene alrededor de 8 meses en nuestro país, los otros aún no están disponibles. Trataré de analizarlos en base a tres conceptos: eficacia, seguridad y costos. La primera conclusión que sacamos es que los perfiles de riesgo de los tres ensayos concluidos son muy diferentes: ROCKET enroló pacientes de mayor riesgo, mientras que en RE-LY y ARISTOTLE la población posee un perfil de riesgo similar, por lo que en ausencia de ensayos comparativos, o sea, cabeza a cabeza, las conclusiones que uno puede inferir de estos análisis indirectos pierden su peso específico.

Un dato no menor es su diseño estadístico, que según intención de tratar (ITT) y con un criterio de no inferioridad, si fueran más costosos que los anticoagulantes tradicionales no sería tan lícito hablar tan sólo de no inferioridad; tal vez lo ideal sería alcanzar criterio de superioridad, pero siempre con análisis de intención de tratar más validados y de mayor peso que los análisis en tratamiento (ET).

1. Eficacia: reducción evento primario ACV y embolia sistémica y mortalidad.
 - a) Dabigatrán(5, 6): la dosis de 150 mg es superior a lawarfarina y la de 110 mg es no inferior a la warfarina; la superioridad se alcanza por análisis de ITT, la mortalidad es reducida en un valor límite de significación estadística únicamente con 150 mg (0,05). Es difícil decir si un diseño no ciego le resta validez a los hallazgos de un ensayo,

	Dabigatrán	Apixabán	Rivaroxabán (DU-176B)	Edoxabán (PRT054021)	Betrixabán
Objetivo	Ila (trombina)	Xa	Xa	Xa	Xa
Horas a C _{máx}	2	1-3	2-4	1-2	NR
CYP Metabolismo	No	15%	32%	NR	No
VM	12-14 h	8-15 h	9-13 h	8-10 h	19-20 h
Renoexcreción	80%	25%	33%	35 %	< 5%

Tabla 1. PK/PD de los cinco nuevos anticoagulantes orales

	Re-LY	ROCKET-AF	ARISTOTLE	ENGAGE AF-TIMI 48
Droga	Dabigatrán	Rivaroxabán	Apixabán	Edoxabán
Dosis (mg)	150, 110	20 (15*)	5 (2,5*)	60*, 30*
Frecuencia	BID	QD	BID	QD
N	18,113	14,266	18,206	> 21,000
Diseño	PROBE	2x ciego	2x ciego	2x ciego
Criterios FA	FA x 1 < 6 meses	FA x 2 (≥ 1 en < 30 d)	FA o AFI x 2 < 12 meses	FA x 1 < 12 meses
% AVK nativo	50 %	38%	43%	40% objetivo

Tabla 2. Ensayos en fase III en fibrilación auricular.

BID: dos tomas al día. QD: una toma al día.

teniendo en cuenta que el patrón oro es el ensayo ciegoaleatorizado; sin embargo, la adjudicación de eventos fue realizada por un comité independiente. Debemos destacar que el tiempo total del rango terapéutico (TTR) es razonable, ya que supera el 60% tanto en pacientes ya tratados como en nativos, sin duda un dato fundamental para ensayos comparativos de anticoagulantes orales con objetivos de no inferioridad.

- b) Rivaroxabán(7, 8): cumple criterio de no inferioridad por análisis de ITT, de superioridad sólo por ET y su TTR es cercano al 55%. Los autores esgrimen como razón que en grupos de riesgo alto es más difícil lograr un TTR adecuado. La experiencia clínica diaria hace difícil sostener este concepto y sin duda tal vez diluya el impacto de este agente; no reduce la mortalidad y sus ventajas son la toma única diaria, que facilita la adherencia, y la menor tasa de renoexcreción en comparación con el dabigatrán.
 - c) Apixabán(9): cumple criterio de superioridad por análisis de ITT, si bien no reduce específicamente el ACV isquémico como lo hace el dabigatrán en dosis de 150 mg, pero reduce significativamente el ACV global y ofrece un dato más interesante: reduce la mortalidad de manera absolutamente significativa cumpliendo el criterio de que el TTR sea superior al 60%.
2. Seguridad: en este aspecto analizaré sangrado, específicamente ACV hemorrágico, y un evento adverso, que si bien no es de naturaleza tan grave es molesto y lleva a discontinuar el tratamiento con el consiguiente riesgo: la dispepsia.
- a) Dabigatrán: en dosis de 110 mg es más seguro que la warfarina, en dosis de 150 mg es tan seguro como la warfarina y ambas dosis reducen significativamente el ACV hemorrágico. Si bien específicamente la dosis de 150 mg incrementa la tasa de sangrado gastroin-

testinal, uno se sentiría tentado a encontrar su causa en las cápsulas de ácido tartárico que reducen el pH gástrico, pero es interesante señalar que en el estudio ROCKET se llegó a la misma conclusión, dado que es el sitio de mayor frecuencia de sangrado con cualquier antitrombótico. La dispepsia es un evento relativamente común (11%), tanto en los ensayos clínicos como en la práctica clínica, y puede reducirse con la ingesta de abundante agua y con alimentos. En cuanto a la seguridad, un dato a analizar es la hemorragia con riesgo mortal(10) como una de las desventajas relativas de estos agentes, al no poseer antídoto natural; sin embargo, ambas dosis reducen dicho evento. Recientemente, el laboratorio Boehringer Ingelheim comunicó 260 casos mortales en su uso clínico.

- b) Rivaroxabán: es tan seguro como lawarfarina en lo que respecta al sangrado global y reducen forma significativa el ACV hemorrágico y no se refiere dispepsia como evento adverso.
 - c) Apixabán: reduce significativamente tanto el sangrado global como el ACV hemorrágico y no se comunica dispepsia.
3. Costo-efectividad: se ha publicado una serie de análisis de costo-efectividad sólo para dabigatrán, ya que es el único disponible para su uso clínico. Desde ya, esos análisis son difíciles de extrapolar a nuestra realidad, por lo que su impacto se reduce sensiblemente; pueden realizarse análisis basados en comparaciones directas de costos, a saber:
- Costo del fármaco: el costo mensual actual de un tratamiento con dabigatrán es de \$382,33; comparativamente, el costo global del tratamiento anticoagulante, que debe incluir el costo del fármaco más los honorarios profesionales y la monitorización de laboratorio, pese a que es difícil estimar un costo

real ya que existe una gran variabilidad de valores, sin lugar a dudas es inferior al costo del dabigatrán. A esto se le suma el hecho de que los anticoagulantes tienen coberturas muy importantes, que en algunos casos llegan hasta el 100%, lo que limita la implementación de nuevas terapéuticas.

- Costo por año de vida salvado: es la manera correcta de hacerlo, ya que más allá de los costos de medicamentos y de laboratorio debemos considerar el impacto de esta nueva intervención terapéutica sobre los eventos clínicos: ACV, sangrado y obviamente mortalidad, más difícil de demostrar por su baja prevalencia. De esta manera, la reducción del ACV y del sangrado sin duda impactaría en los costos finales; sin embargo, estos análisis no son tan frecuentes en nuestro país.

Un análisis (11) interesante que aplica un modelo teórico de costo-efectividad teniendo en cuenta el riesgo isquémico (medido por CHADS) y el riesgo hemorrágico lleva a las siguientes conclusiones:

CHADS 0: sólo AAS es costo-efectivo.

CHADS 1-2: warfarina, aun en casos de alto riesgo de sangrado y pobre TTR.

CHADS 3: dabigatrán 150 mg a menos que el TTR sea del 73,2%.

No consideran costo-efectivo 110 mg al no estar aprobado en los Estados Unidos.

Si bien este análisis no sería estrictamente aplicable a nuestro país, ya que nuestros costos son distintos y el esquema de doble dosis es diferente del de los Estados Unidos, no deja de ser lógico incluso para nuestro mercado.

Si aplicáramos un criterio de selección terapéutica basado exclusivamente en costo-efectividad, las poblaciones en las que sería más razonable implementar por ahora el dabigatrán en nuestro país son los pacientes con poca adherencia o TTR bajo, aquellos de zonas que por su geografía es difícil el acceso a un centro asistencial y en tiempos cortos de administración como cardioversión y ablación. Los pasos iniciales deben ser prudentes y seguros teniendo en cuenta los esquemas de dosis, las contraindicaciones y un uso aún más cuidadoso en pacientes añosos y con deterioro de la función renal.

En conclusión, bienvenidas estas nuevas opciones terapéuticas por sus ventajas farmacológicas comparativas que nos permitirán incrementar la tasa de reducción de eventos en pacientes portadores de FAy ampliar el número de pacientes tratados.

Los obstáculos para un uso clínico ilimitado indudablemente son los costos y tal vez los miedos lógicos a todo nuevo antitrombótico, alimentados en parte por las alertas iniciales de eventos de sangrado de agencias reguladoras de Japón, Australia, Nueva Zelanda y de la FDA y reforzadas a inicios de 2012 por el informe de la estadística de eventos graves del primer trimestre de 2012 en los Estados Unidos,(12) con 506 casos de hemorragia contra sólo 176 con warfarina, destacando la mayor vulnerabilidad de los pacientes añosos aún más con la limitación terapéutica de la única dosis de 150 mg, por un incremento de eventos cardiovascula-

res comunicado en un metaanálisis reciente (13) que, sin embargo, no se observa en la población del estudio RE-LY(14) y, por último, el manejo más dificultoso en los casos de pacientes con trauma.(15)

Sin duda, más allá de los ensayos clínicos, será fundamental el paso a la experiencia clínica y, obviamente, el informe de eventos adversos a las agencias reguladoras; estos informes iniciales deben interpretarse con suma prudencia como tanta prudencia debemos demostrar en la prescripción de estos nuevos antitrombóticos, que a la luz de las evidencias se erigen como una alternativa a los anticoagulantes clásicos como lo enuncian las guías terapéuticas y no por ahora como una droga de primera opción.(16)

Declaración de conflicto de intereses

Astra Zeneca - BAGO

BIBLIOGRAFÍA

- 1.Wann L. 2011 AHA / ACC / HRS Focused update on the management of patients with atrial fibrillation (Updating 2006 guidelines).A report of the American College of Cardiology Foundation / American Heart Association task force on practice guidelines. *Circulation* Dic 2010. *Heart Rhythm* 2011;8:157-76. <http://doi.org/dxb6jn>
- 2.The task force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Guidelines for the management of atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2010;31:2369-429. <http://doi.org/ftqx5q>
- 3.Rose A,Hylek E, Ozonoff A, Ash A, Reisman J, Berlowitz D. Risk adjusted percent time in therapeutic range as a quality indicator for outpatient oral anticoagulation. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2011;4:22-9. <http://doi.org/c32n89>
- 4.Ufer M. Comparative efficacy and safety of the novel oral anticoagulants dabigatran, rivaroxaban and apixaban in preclinical and clinical development. *Thromb Haemost* 2010;103:572-85. <http://doi.org/cbsfhn>
- 5.Connolly S,Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139-51. <http://doi.org/bcqqdd>
- 6.Gage B. Can we rely on RE-LY.*N Engl J Med* 2009;361:1200-02. <http://doi.org/df8ng7>
- 7.Patel M, Mahaffey K, Garg J, Pan G, Singer D, Hacke W, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:883-91. <http://doi.org/bbc6fw>
- 8.Mega J. A new era for anticoagulation in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:1052-4. <http://doi.org/drgwrx>
- 9.Granger C, Alexander J, McMurray J, Lopes R, Hylek E, Hanna M, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:981-92. <http://doi.org/d937xk>
- 10.Hankey G,Eikelboom J. Dabigatranetexilate: a new oral thrombin inhibitor. *Circulation* 2011;123:1436-50. <http://doi.org/bzc29b>
- 11.Shah S,Gage B. Cost effectiveness of dabigatran for stroke prophylaxis in atrial fibrillation. *Circulation* 2011;123:2562-70. <http://doi.org/cn8bvh>
- 12.ISMP Medication safety alert. Quarterwatch(First quarter 2011) Signals for dabigatran and metoclopramide. January 12 2012.
- 13.Hohnloser 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. <http://doi.org/fzc369>
- 14.Uchino K, Hernandez A.Dabigatran association with higher risk of acute coronary events. *Arch Intern Med* 2012;172:397-402. <http://doi.org/fxjwzr>
- 15.Cotton B,McCarthyJ, Holcomb J. Acutely injured patients on dabigatran. *N Engl J Med* 2011;365:2039-40. <http://doi.org/dfg64q>
- 16.Wann L,Curtis A, Ellenbogen K, Estes N, Ezekowitz M, Jackman W, et al. 2011 AHA/ACC/HRS Focused update on the management of patients with atrial fibrillation (Update on dabigatran). A report of the American College of Cardiology Foundation / American Heart Association task force on practice guidelines. *J Am Coll Cardiol*2011;57:1330-7. <http://doi.org/cbsfhn>

Antagonista

MARCELO TRIVI^{MTSAC, 1}

“Ya es hora”, aguafuerte de Goya que se exhibe en el Museo del Prado. Se ha interpretado que corresponde a “obispos y canónigos que llevan una vida ociosa y relajada” a la hora de levantarse.



Así como en el cuadro de Goya, los dicumarínicos (y quienes manejan a los pacientes que los reciben) han llevado una vida tranquila hasta que aparecieron sus competidores: los nuevos anticoagulantes orales.

Así, el dabigatrán, el rivaroxabán y el apixabán son las nuevas estrellas en esta cartelera, y parecen dispuestos a ocupar un lugar protagónico y no de reparto en el escenario de la anticoagulación oral.

Los anticoagulantes orales tradicionales (anti-vitamina K o dicumarínicos) han demostrado su eficacia en múltiples indicaciones en cardiología más allá de la fibrilación auricular (FA) no valvular, la única indicación aceptada en esa especialidad para los nuevos anticoagulantes. Así, la FA valvular de la estenosis mitral y las prótesis valvulares mecánicas están excluidas de prácticamente todos los estudios comparativos, probablemente debido a su mayor potencial embolígeno.

Es ampliamente conocido que los dicumarínicos no son drogas perfectas (Tabla 1): requieren controles del nivel de anticoagulación, el índice terapéutico es estrecho, tienen muchas interacciones medicamentosas, su efecto varía según la dieta, etc. Pareciera que la eficacia, definida por efecto antitrombótico/hemorragias, tam-

bién es mejor para los nuevos anticoagulantes.

Tres grandes estudios han comparado los dicumarínicos con los nuevos anticoagulantes: el estudio RE-LY(1) con dabigatrán, dos dosis diarias de 110 mg o 150 mg, el ROCKET-AF(2) con rivaroxabán, una dosis diaria de 15 mg o 20 mg y el más reciente, ARISTOTLE, (3) con apixabán 2,5 mg o 5 mg, dos veces por día. Los tres mostraron diferencias a favor de los nuevos anticoagulantes en reducción de los eventos trombóticos y hemorrágicos en comparación con la warfarina tradicional.

Sin embargo, esta diferencia, estadísticamente significativa, puede que no sea “clínicamente significativa”. Desde hace un tiempo, una exigencia de publicación del *New England Journal of Medicine* (la revista en la que todos los investigadores quieren publicar) consiste en mostrar las curvas comparativas de dos tratamientos en escala real, además de la escala escogida para el gráfico. Como puede verse en la Figura 1, en escala real, la diferencia es casi inexistente entre warfarina y apixabán en el estudio ARISTOTLE cuando se observa la parte inferior del gráfico. Para que pueda verse la diferencia en forma gráfica en la parte superior, la escala de las ordenadas va de 1 a 4!

Hay una reducción del **riesgo relativo** de alrededor del 20% a los 30 meses (2 años y medio) que corresponde a una reducción de eventos de alrededor del 3,5% al 2,5%, es decir, un 1% menos de **riesgo absoluto**. Las diferencias al año son aún menores, del 0,5%. Es decir que hay que tratar a 200 pacientes durante 1 año, de los cuales 199 no obtendrán beneficio. A primera vista, parece poco.

De ahí el cuestionamiento de si la diferencia es clínicamente significativa. Desde el punto de vista práctico para los cardiólogos clínicos, nos es más sen-

Tabla 2. Dicumarínicos y nuevos anticoagulantes

	Dicumarínicos	Nuevos anticoagulantes
Dosis fija y diaria	No	Algunos
Intolerancia digestiva	No	Algunos
Control del nivel de anticoagulación	Sí	No
Antídoto	Sí	No
Interacciones medicamentosas y alimentarias	Sí	No
Eficacia	Menor	Mayor
Costo	Bajo	Alto

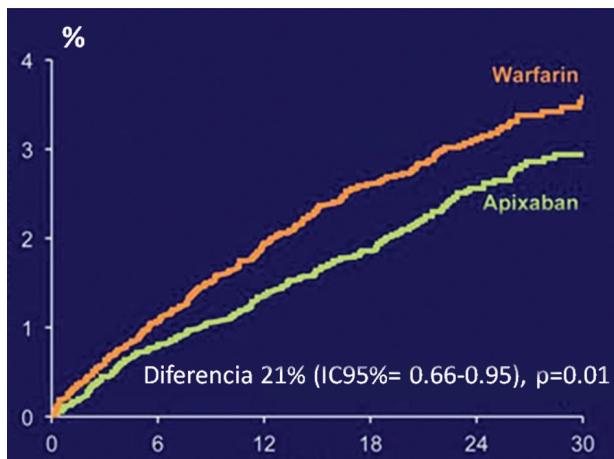


Fig. 1. Resultados del estudio Aristotle. Nótese la escala del eje "y" que va de 0 a 4 %

cillo indicar los nuevos anticoagulantes, apoyados en la evidencia y le ahorramos al paciente la necesidad del control del nivel de anticoagulación, las interferencias con las comidas y medicamentos y las consultas con el hematólogo.

Sin embargo, sobre todo en países como el nuestro, siempre con recursos acotados, tenemos la responsabilidad médica de contener el gasto en salud, utilizando los tratamientos más costosos cuando sean más útiles. Se ha calculado que, en los Estados Unidos, el costo adicional de utilizar dabigatrán en lugar de warfarina excede los US\$1.000 anuales y en la Argentina este costo se duplica (alrededor de \$10.000 anuales).

Me parece justo reconocer en este momento que gracias a los anticoagulantes orales hemos podido conocer y aprender de los hematólogos, que nos han enseñado a entender y a manejar los trastornos de la hemostasia. Al respecto, mi antagonista en esta controversia, mi estimado Marcelo Casey, con quien tuve el gusto de trabajar, es uno de los hematólogos especialistas en hemostasia más destacados en nuestro medio. Si él defiende los nuevos anticoagulantes, no tengo dudas de que en el futuro han de reemplazar a los dicumarínicos.

Pero más allá de mi reconocimiento, esta controversia se refiere a si **ya** hay que reemplazar a los dicumarínicos y mi posición es que no.

Ocurre que nuevas drogas muy prometedoras en cardiología se han retirado del mercado por efectos adversos serios que no se habían revelado hasta la etapa de uso clínico: el mibefradil, la cerivastatina y el rimonabant son sólo algunos de los ejemplos más destacados en el último tiempo. Los estudios controlados mostraban ventajas para estas drogas, lo que determinó su aprobación, y a veces hasta su introducción en las guías como recomendaciones y luego debieron ser discontinuadas en la arena clínica. Podría ocurrir lo mismo con los nuevos anticoagulantes, cosa que debe

tenerse presente. Asimismo, debo reconocer que la primera experiencia clínica también es favorable y la mayoría de los cardiólogos clínicos empezamos a usarlas cuando la indicación es clara en algunos pacientes.

De hecho, hay que ser muy cuidadosos en la indicación: estas drogas aumentaron el sangrado en forma notable cuando se ensayaron en síndromes coronarios agudos. (4) Recientemente se ha cuestionado seriamente el uso de dabigatrán peri-procedimiento, luego de la ablación de venas pulmonares para tratar la FA (en general no valvular), por presentar más eventos embólicos y hemorrágicos que la warfarina. (5)

Ya que estamos con el dabigatrán, el más usado en nuestro medio, recordemos que la intolerancia digestiva es un efecto adverso frecuente, aunque no grave, y sus limitaciones para usar en pacientes con insuficiencia renal. La experiencia en pacientes muy añosos es limitada. Dos de estas tres barreras no parecen un problema con las drogas clásicas, aunque la edad puede ser motivo de controversia, también para los dicumarínicos, como señalé hace algunos años en mi segunda controversia sobre FA (6) publicada en esta *Revista* (la primera se refería al uso del eco-transesofágico pre-cardioversión). (7)

Y ya que citamos referencias argentinas, les recomiendo la excelente revisión publicada por Raúl Altman y Héctor Vidal en *Thrombosis Journal* el año pasado (acceso libre en PubMed), donde se discute "la batalla de los anticoagulantes orales desde la práctica clínica en el mundo real". (8) Siempre es gratificante encontrar la cita de un compatriota destacado en revistas de prestigio internacional cuando uno realiza una búsqueda bibliográfica, y más aún cuando tiene el nivel de esa revisión.

Una última referencia a la perspectiva sociológica. Además de una reducida capacidad de gasto, los ancianos, la población creciente en el mundo que justamente presenta más FA, tienen en la soledad uno de sus peores fantasmas. Qué mejor que una sala de espera acompañado por sus pares anticoagulados añosos para fomentar la socialización y los encuentros de las personas de la tercera edad, poco afines al uso de las redes sociales por Internet para buscar amigos o pareja. Una ventaja adicional de los anticoagulantes orales clásicos que, a falta de patrocinadores poderosos económicamente, tiene esa potencialidad para las relaciones humanas. Con los nuevos anticoagulantes vamos a tener que buscar otras opciones para distraer a nuestros pacientes ancianos.

Retomando la seriedad, los nuevos anticoagulantes representan un gran avance en el tratamiento antitrombótico de la FA, aunque aún no es hora de reemplazar a los dicumarínicos, al menos no en forma masiva.

Declaración de conflicto de intereses

No poseo conflicto de intereses para el tema de esta controversia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Flaker G, Ezekowitz M, Yusuf S, Wallentin L, Noack H, Brueckmann M, et al. Efficacy and safety of dabigatran compared to warfarin in patients with paroxysmal, persistent, and permanent atrial fibrillation: results from the RE-LY (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy) study. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:854-5. <http://doi.org/h8z>
2. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al; ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:883-91. <http://doi.org/bbcf6w>
3. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al; ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:981-92. <http://doi.org/d937xk>
4. Alexander JH, Lopes RD, James S, Kilaru R, He Y, Mohan P, et al; APPRAISE-2 Investigators. Apixaban with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2011;365:699-708. <http://doi.org/fhpgz2>
5. Lakkireddy D, Reddy YM, Di Biase L, Vanga SR, Santangeli P, Swarup V, et al. Feasibility and safety of dabigatran versus warfarin for periprocedural anticoagulation in patients undergoing radiofrequency ablation for atrial fibrillation: results from a multicenter prospective registry. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:1168-74. <http://doi.org/h82>
6. Trivi M. La edad avanzada es una limitante para la anticoagulación en pacientes con fibrilación auricular. *Rev Argent Cardiol* 2006;74:50-6.
7. Trivi M. Debe efectuarse un eco transesofágico siempre previo a la cardioversión en la fibrilación auricular. *Rev Argent Cardiol* 2000;68:274-6.
8. Altman R, Vidal HO. Battle of oral anticoagulants in the field of atrial fibrillation scrutinized from a clinical practice (the real world) perspective. *Thromb J* 2011;9:12. <http://doi.org/d39ffr>

RÉPLICA DEL AGONISTA

Ante todo, agradezco los conceptos elogiosos sobre mi persona que Marcelo vierte, aunque no sé si los merezco.

Coincidimos en el planteo de que es bueno tener nuevas drogas, pero como opciones, no como droga de primera línea, por lógica por costo-efectividad; en mi humilde opinión, debemos tratar de elegir a los pacientes ideales y, más aún, controlarlos periódicamente. Mi celo sobre el seguimiento del dabigatrán no dista del que poseo sobre los anticoagulantes clásicos y esa es mi fuerte recomendación; su prevalencia y desventajosa renoexcreción me hace extremar los controles.

Mis pacientes ideales son aquellos vírgenes de tratamiento para evitar que ante una complicación hemorrágica el paciente lo adjudique al nuevo fármaco; además, para qué cambiar si nos va bien, dificultad de acceso geográfico a centros salud y pacientes con gran variabilidad de RIN y agrego la cardioversión eléctrica, ya que incrementa la costo-efectividad por el costo extra de la enoxaparina y si bien con ablación hay comunicaciones contradictorias con lineamientos claros de uso, no lo veo contradictorio y costo-efectivo; puntualmente sé que el ICBA posee una buena experiencia a la fecha.

Coincido en que las reducciones del riesgo absoluto de estas drogas son modestas, pero el uso prudente y

selectivo mantiene sus ventajas de facilidad de uso, mejor o igual eficacia, mayor seguridad y la reducción de mortalidad más clara con el apixabán y más modesta con el dabigatrán.

Si bien es cierto que la reducción del riesgo absoluto del evento primario del ARISTOTLE no es tan impactante, en realidad es así para todos ellos: disminuir mortalidad, reducir eventos hemorrágicos globales sin incrementar los gastrointestinales y una baja renoexcreción me surgen como una opción más atractiva en aquellos elegibles; cualitativamente, me parece interesante sumada a las lógicas ventajas de clase de estas drogas.

Dr. Marcelo Casey

RÉPLICA DEL ANTAGONISTA

Una controversia es una especie de discusión dialéctica, parecida a la del fiscal y el defensor en un juicio, donde en general ambos están de acuerdo, aunque asumen posiciones antagónicas. Nuestro caso no es la excepción: como era de esperarse de dos Marcelos, tenemos más puntos en común que diferencias.

Como bien señala Marcelo Casey: "...la prescripción de estos nuevos antitrombóticos, que a la luz de las evidencias se erigen como una alternativa a los anticoagulantes clásicos como lo enuncian las guías terapéuticas y no por ahora como una droga de primera opción". Si no son de primera elección, es obvio que aún **no es hora reemplazar a los dicumarínicos**. Fin de la controversia.

¿Reemplazarán **en el futuro** a los dicumarínicos? Es altamente probable. Son tanto o más efectivos como antitrombóticos y con menos riesgo de hemorragias. El costo irá disminuyendo con el tiempo y aprenderemos mejor cuándo usarlos y cuándo no, y qué hacer en caso de complicaciones.

¿Pueden los nuevos anticoagulantes extender su dominio en otras áreas de la cardiología y la medicina, como la tromboembolia pulmonar, las prótesis valvulares o los síndromes coronarios agudos? Es también probable, sobre todo en los dos primeros casos, donde la coagulación parece tener un papel fundamental. En los síndromes coronarios agudos, más relacionados con alteraciones plaquetarias, me reservo mis dudas.

¿Cuál de los tres más renombrados, dabigatrán, rivaroxabán o apixabán, será el ganador de la competencia entre ellos? Podría organizarse una ronda de apuestas. El rivaroxabán lleva, a mi entender, una ligera ventaja por ser el único de una toma diaria, un tema no menor para tratamientos prolongados, y tiene menos intolerancia digestiva que el dabigatrán.

En conclusión, aún no es hora de reemplazar a los dicumarínicos, aunque el día de reemplazarlos no parece tan lejano en el horizonte.

Dr. Marcelo Trivi^{MTSAC}