“Prevención de Complicaciones Cardioembólicas en la Fibrilación Auricular”

Dr. Rodrigo Isa Param
Cardiólogo – Electrofisiólogo. Chile.

Recibido el 24 de agosto 2012 / Aceptado el 1 de octubre 2012

Rev Chil Cardiol 2012; 31: 226 - 231

La fibrilación auricular (FA) es la arritmia cardíaca más frecuente en la población general y su prevalencia aumenta en forma significativa con la edad, la presencia de factores de riesgo cardiovascular como la hipertensión arterial, la diabetes mellitus y la presencia de cardiopatía estructural¹.

La principal complicación de la FA son los fenómenos cardioembólicos, principalmente el accidente cerebrovascular (ACV). La falta en la contracción auricular genera que el flujo en las aurículas sea de carácter lento y turbulento, condición protrombótica que lleva al desarrollo de trombos en la orejuela izquierda predominantemente².

La FA aumenta 5 veces el riesgo de ACV respecto la población general. La incidencia anual promedio de ACV en personas con FA de origen no valvular es de 4,5% (rango, 3% - 7%) y sobre la mitad de ellos resulta en muerte o discapacidad permanente³. Esta incidencia aumenta con la edad por lo que el riesgo de presentar un ACV llega a cifras de hasta el 23% en población sobre los 80 años con factores de riesgo asociados⁴. El riesgo de embolia sistémica parece ser menor o es menos reportado, siendo la incidencia anual alrededor del 0,5%.

La incidencia anual de ACV en pacientes con FA paroxística recurrente es similar a aquellos con FA permanente y sólo se ha estimado que este riesgo puede ser menor en pacientes con episodios breves y auto-limitados (< 1 día)⁵. Los pacientes con FA asociada a tirotoxicosis o aquellos con miocardiopatía hipertrófica tienen también un riesgo incrementado de ACV. El flutter auricular tiene similar riesgo de desarrollar ACV que la FA, especialmente si se considera que más de la mitad de los pacientes con flutter auricular van a desarrollar FA en el transcurso del tiempo⁶.

Estratificación del riesgo de ACV isquémico.

No todos los pacientes con FA tienen el mismo riesgo de presentar un ACV. Para decidir que pacientes de beneficiarán de una terapia antitrombótica, se han desarrollado numerosos esquemas de estratificación de riesgo. El más conocido en la actualidad es la escala CHADS₂, que asigna una puntuación sobre factores de riesgo conocido para ACV⁷: insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión, edad > 75 años, diabetes (1 punto cada uno) y ACV o accidente isquémico transitorio (2 puntos). Sin duda, el principal factor de riesgo

Correspondencia:

Dr. Rodrigo Isa Param
Cardiólogo – Electrofisiólogo. Chile.
Rodrigo.isaparam@gmail.com

de ACV es haber presentado un evento previo. En estos pacientes la tasa de recurrencia anual es del 12% sin terapia antitrombótica, siendo especialmente elevada durante las primeras dos semanas siguientes al evento. El riesgo anual de ACV se incrementa alrededor de 2% por cada punto que aumenta la escala CHADS2 (1,9% con puntuación cero hasta 18,2% con puntuación 6) (Figura 1). En el año 2010, la sociedad europea de

FIGURA 1: Escala CHADS2		
CHADS2		Score
C	Insuficiencia cardíaca	1
H	Hipertensión arterial	1
A	Edad > 75 años	1
D	Diabetes Mellitus	1
S2	ACV/TIA previo	2
CHADS2 Score		Riesgo ACV % por año y (95% IC)
0		1.9 (1.2-3.0)
1		2.8 (2.0-3.8)
2		4.0 (3.1-5.1)
3		5.9 (4.6-7.3)
4		8.5 (6.3-11.1)
5		12.5 (8.2-17.5)
6		18.2 (10.5-27.4)

cardiología incorpora un nuevo esquema de estratificación de riesgo de ACV similar al CHADS2 bajo el acrónimo CHA2DS2 – VASc. A diferencia del esquema anterior, asigna 2 puntos a la edad mayor o igual a 75 años y un punto a la edad entre 65 y 74 años, un punto para la enfermedad vascular (infarto miocárdico previo, enfermedad arterial periférica o placas aórticas) y un punto para el sexo femenino. Se recomienda que en todo paciente con FA sea estratificado su riesgo embólico con la escala CHADS2, y sólo en aquellos con una puntuación inferior a 2, se utilice la escala CHA2DS2 – VASc para afinar el riesgo en pacientes considerados de bajo riesgo⁸. Pacientes con puntuación cero pueden recibir aspirina o ningún fármaco antitrombótico, pacientes con puntuación uno deben recibir aspirina o antitrombótico y pacientes con puntuación igual o mayor a 2 deben recibir antitrombótico.

Sin embargo, no todos los pacientes con indicación de recibir terapia anticoagulante podrán hacerlo. Los

agentes antitrombóticos aumentan el riesgo de hemorragias, por lo que las guías sobre el tema recomiendan individualizar el riesgo de sangramiento previo al inicio de cualquier terapia anticoagulante. Muchos de los factores de riesgo de ACV son también factores de riesgo de sangramiento, por lo que pacientes con puntuación más alta en la escala CHADS2 tendrán también

FIGURA 2: Escala HAS – BLED	
HAS – BLED score	
Hipertensión Arterial	1
Falla renal o Hepática (un punto c/u)	1 ó 2
ACV / TIA	1
Historia de Sangrado	1
INR Lábil	1
Edad > 65 años	1
Drogas o Alcohol (un punto c/u)	1 ó 2
Score	Sangrados Mayores %/ año
0	1.13
1	1.02
2	1.88
3	3.74
4	8.70
5	12.50

mayor riesgo de hemorragias mayores. Al igual que en la evaluación del riesgo embólico, existen escalas validadas en miles de pacientes para evaluar el riesgo hemorrágico. El esquema con el mejor valor predictivo es el llamado HAS – BLED que asigna un punto para cada factor de riesgo (Figura 2)⁹: Hipertensión, Disfunción renal o hepática, Historia de ACV, Historia o predisposición a sangrado, niveles de anticoagulación (INR) lábiles, edad mayor a 65 años, abuso de alcohol o uso concomitante de drogas. Una puntuación igual o mayor a 3 indica un alto riesgo de hemorragias mayores y pone una alerta en el uso de anticoagulantes y antiagregantes plaquetarios.

Terapia Anticoagulante Oral (TAC): Antagonistas de la Vitamina K (AVK)

Los AVK, hasta hace poco tiempo, eran los únicos fármacos aprobados para TAC en la prevención de ACV de pacientes con FA. Hart y col publicaron en el año 2007 los datos de un meta análisis que incluyó 29 estudios clínicos randomizados, que evaluaron la

seguridad y eficacia de los agentes antitrombóticos en pacientes con FA no valvular. La comparación entre AVK y placebo o control mostró una reducción del riesgo relativo a favor de los AVK de 64% (2,21% vs 6,02%). La reducción de todas las causas de muerte fue de 26% en el grupo AVK (4,59% vs 6,47%)¹⁰.

A pesar de estos beneficios, se debe considerar que los AVK tienen una serie de limitaciones. Incrementan el riesgo relativo de hemorragia intracraneal, aunque el riesgo absoluto es bajo (0,2% por año), necesita terapia heparínica los primeros días por demora en el inicio de acción, requiere dosis variables y monitorización frecuente de los niveles de anticoagulación debido a factores ambientales y hereditarios e interacción con alimentos y drogas. Todo esto lleva a que alrededor de un 50% de los pacientes de alto riesgo de ACV no reciban AVK y que muchos de los pacientes que sí reciben terapia no consigan niveles adecuados de anticoagulación.

Antiplaquetarios

La aspirina es el antiplaquetario más ampliamente usado para la prevención de ACV en pacientes con FA no valvular. Las guías clínicas recomiendan su uso en pacientes de bajo riesgo (CHADS2 0 ó 1) o en aquellos que tengan contraindicación de TAC. La reducción del riesgo relativo de ACV reportada en el meta análisis de Hart y col, comparada con placebo o no tratamiento, fue de 19% (5,2% vs 6,3%)¹⁰. Esta reducción no fue estadísticamente significativa. La dosis de aspirina que resultó ser más significativa fue de 325 mg¹¹. En el análisis frente a AVK, estos últimos mostraron una reducción del riesgo relativo de 37% frente a los antiagregantes plaquetarios.

Se han ensayado combinaciones de antiplaquetarios para prevenir ACV en pacientes con FA no valvular. El estudio ACTIVE W comparó aspirina más clopidogrel vs AVK. La combinación de antiplaquetarios mostró significativamente más eventos vasculares que los AVK (5,6% vs 3,9% $p=0.0003$), sin observarse diferencias en sangrados mayores¹². El estudio ACTIVE A comparó aspirina más clopidogrel vs aspirina más placebo, en pacientes en quienes se descartó la TAC. La combinación de antiplaquetarios mostró una disminución significativa de eventos vasculares mayores respecto a aspirina más placebo (6,8% vs 7,6% $p=0.01$), sin embargo, los sangramientos mayores ocurrieron

más frecuentemente en los pacientes tomando clopidogrel (2% vs 1,3% $p<0,001$)¹³.

También se ha ensayado la combinación de antiplaquetarios con AVK, con miras a reducir la intensidad de la anticoagulación en pacientes susceptibles de hemorragias. Ninguno de los estudios publicados logró demostrar utilidad de esta estrategia para prevenir ACV en pacientes con FA no valvular de mediano y alto riesgo¹⁴.

En suma, la evidencia disponible no apoya el uso de antiplaquetarios en pacientes con FA y riesgo elevado de ACV. Se puede considerar la combinación de aspirina y clopidogrel en pacientes en quienes se ha decidido no utilizar AVK. Se esperan los resultados de estudios con los nuevos antiagregantes plaquetarios (prasugrel y ticagrelor)¹.

Nuevos Anticoagulantes Orales

Debido a las limitaciones de la TAC clásica con AVK y a la falta de alternativas eficaces para prevenir ACV en pacientes con FA no valvular, se ha puesto especial interés en el desarrollo de nuevos anticoagulantes de uso oral. A diferencia de los AVK, estos fármacos actúan específicamente en un componente de la cascada de coagulación (Figura 3), tienen menos interacción con alimentos y otros fármacos, se pueden administrar

FIGURA 3: Sitio de acción de los nuevos anticoagulantes orales

en dosis fija y no requieren de monitorización de rutina. Lo anterior viene a simplificar la terapia anticoagulante a largo plazo.

Inhibidores directos de la Trombina (F IIa)

El F IIa es el responsable de convertir Fibrinógeno en Fibrina (etapa final de la cascada de coagulación). El primer inhibidor directo de la Trombina fue el Ximelagatran. Su eficacia fue probada en los estudios SPOR-TIF III y IV, demostrando ser al menos tan efectivo como Warfarina en prevención de ACV en pacientes con FA no valvular¹⁵. Su uso fue aprobado en varios países, sin embargo, tuvo que ser retirado del mercado por hepatotoxicidad.

Posteriormente fue desarrollado el Dabigatrán, que fue probado en el estudio RE-LY¹⁶. Se randomizaron 18.113 pacientes con FA no valvular y ≥ 1 factor de riesgo embólico (ACV/TIA, edad ≥ 75 años, insuficiencia cardíaca sintomática NYHA ≥ 2 , FEVI $< 40\%$ o edad entre 65 – 74 años más diabetes, hipertensión o enfermedad coronaria) para recibir dos dosis fijas de Dabigatrán (110 mg o 150 mg dos veces por día) o Warfarina ajustada por INR. La puntuación CHADS2 promedio fue 2,1 (1/3 de los pacientes en 0 -1, 2, 3-6 respectivamente, 20% de los pacientes con ACV o TIA previo). La duración media de seguimiento fue 2 años. El tiempo en que los pacientes del grupo Warfarina estuvieron en rango terapéutico fue de 64%. La dosis de 150 mg dos veces al día fue superior a Warfarina en prevenir ACV o embolia sistémica (1,11 vs 1,71% por año; RR 0.65, $p<0,001$). La dosis de 110 mg mostró no inferioridad frente a Warfarina. Los pacientes que recibieron Dabigatran tuvieron mayor número de infarto al miocardio, pero no alcanzó significancia estadística. La tasa de sangramientos mayores fue significativamente inferior con la dosis de 110 mg (2,87 vs 3,57% por año, $p=0.003$) e igual que Warfarina con la dosis de 150 mg (3,32 vs 3,57% por año, $p=0,32$). Se observó que los sangrados gastrointestinales fueron mayores con Dabigatran 150 mg que con Warfarina. Con estos resultados, la FDA aprobó el Dabigatran para uso en prevención de complicaciones cardioembólicas en pacientes con FA no valvular. Sin embargo, se deben tener algunas consideraciones con el uso de este fármaco. La principal vía de excreción es renal (80%), por lo que debe ajustarse la dosis según el clearance de creatinina. Se recomienda la dosis de 110 mg dos

veces al día en pacientes añosos (>80 años), pacientes que tomen verapamilo, riesgo de sangrado elevado y deterioro de la función renal (clearance de creatinina entre 30 -50 mL/min). Aunque la FDA aprobó la dosis de Dabigatran 75 mg dos veces al día en pacientes con clearance entre 15 – 30 mL/min, hay consenso en que estos pacientes no debieran recibir este fármaco. Se encuentra en marcha el estudio RELY – ABLE que mostrará los efectos a mayor plazo con el uso de Dabigatran.

Inhibidores directos del Factor Xa

El factor Xa es el punto donde convergen la vía extrínseca y la vía intrínseca de la coagulación. Se han desarrollado varios inhibidores del FXa, algunos ya aprobados para su uso y otros en estudio.

Rivaroxaban es un inhibidor directo del FXa que fue probado en el estudio ROCKET AF¹⁷. Se randomizaron 14.264 pacientes con FA no valvular y ACV/TIA/embolia sistémica previa o ≥ 2 factores de riesgo para ACV (insuficiencia cardíaca o FEVI $\leq 35\%$, hipertensión, edad ≥ 75 años, diabetes mellitus) para recibir Rivaroxaban 20 mg una vez al día más Warfarina placebo vs Rivaroxaban placebo más Warfarina para INR 2.0 – 3.0. Los pacientes con Clearance de creatinina entre 30 -49 mL/min al momento de la randomización recibieron Rivaroxaban 15 mg. El punto final primario fue ACV o embolia sistémica. La puntuación CHADS2 promedio fue 3,5 (55% de los pacientes con ACV, TIA o embolia sistémica previa). La duración media de seguimiento fue 707 días. En el análisis primario, la dosis de 20 mg una vez al día fue no inferior a Warfarina en prevenir ACV o embolia sistémica (1,7 vs 2,2% por año; RR 0.79, $p<0,001$ para no inferioridad). En el análisis "on treatment", Rivaroxaban fue superior a Warfarina en la prevención de ACV ($p<0,02$). La tasa de sangramientos mayores y menores fue similar en ambos grupos y significativamente inferior con Rivaroxaban en hemorragia intracraneal, hemorragia crítica de órganos y muertes relacionadas a sangrado. Se observó que los sangrados gastrointestinales fueron mayores con Rivaroxaban que con Warfarina. Con estos resultados, se aprobó el Rivaroxaban para uso en prevención de complicaciones cardioembólicas en pacientes con FA no valvular. Un sub análisis del estudio ROCKET AF mostró que pacientes con ACV/TIA previo, el perfil de seguridad y eficacia era consistente al observado

en la población general estudiada. Lo mismo ocurrió con aquellos pacientes que recibieron 15 mg de Rivaroxaban. Se recomienda esta dosis en pacientes con deterioro de la función renal (clearance de creatinina 15 – 49 mL/min). En aquellos pacientes con clearance de creatinina < 15 mL/min no se recomienda el uso de este fármaco.

Apixaban es otro inhibidor directo del FXa. Su seguridad y eficacia ha sido estudiada en los ensayos ARISTOTLE¹⁸ y AVERROES¹⁹. En el primero, se compara Apixaban 5 mg dos veces al día vs Warfarina ajustada por INR en pacientes con FA no valvular y al menos un factor de riesgo de ACV. La puntuación CHADS2 promedio fue 2,1 (< 20% de los pacientes con ACV, TIA o embolia sistémica previa). Apixaban fue superior a Warfarina en la prevención de ACV (RR 0.79, $p=0,01$), sangrados mayores, hemorragia intracraneal y mortalidad por cualquier causa. El estudio AVERROES comparó Apixaban 5 mg vs aspirina 81 – 324 mg en pacientes no candidatos para usos AVK. Este estudio finalizó precozmente debido a la superioridad de Apixaban. Este fármaco aún no ha sido aprobado para su uso en pacientes con FA.

En la actualidad se están estudiando la seguridad y eficacia de otros inhibidores directos del FXa: Endoxaban (ENGAGE AF – TIMI48²⁰), Betrixaban y Darexaban, este último se encuentra detenido. También se han estudiado algunos inhibidores indirectos del FXa de uso parenteral como el Idaraparinux (AMADEUS²¹) y el Idaraviotaparinux, que a pesar de haber mostrado eficacia en el punto final primario, se han tenido que detener por exceso de sangrado.

Intervenciones directas sobre la orejuela izquierda

La remoción u oclusión de la orejuela izquierda ha sido realizada con la intención de disminuir el riesgo de complicaciones cardioembólicas en pacientes con FA y que han sido sometidos a una intervención quirúrgica para el tratamiento de la FA o de otra patología cardiovascular. Sólo existen series en la literatura que muestran resultados promisorios, sin embargo, no hay estudios randomizados al respecto.

El cierre de la orejuela izquierda con dispositivo me-

diente abordaje percutáneo fue evaluado en un estudio randomizado de no inferioridad, que comparó Warfarina vs el dispositivo de cierre Watchman. En un seguimiento de 18 meses, el punto final primario combinado (ACV, embolia sistémica y muerte de origen cardiovascular o inexplicada) fue menor en el grupo Watchman, pero sin alcanzar significancia estadística (RR= 0.62; 95% IC, 0.35 – 1.25)²². Los eventos en este estudio fueron pocos, el seguimiento muy corto, debe considerarse una curva de aprendizaje y no está claro el régimen antitrombótico que se debe asociar al uso del dispositivo.

Conclusión

La prevención de complicaciones cardioembólicas en la FA se basa en una correcta estratificación del riesgo embólico y hemorrágico, un adecuado conocimiento en los profesionales de la salud y una amplia cobertura de atención y tratamiento de la patología. Los AVK son fármacos con eficacia probada para la prevención de ACV y embolia sistémica en pacientes con FA no valvular y con factores de riesgo cardioembólico. Sin embargo, su uso está ligado a la probabilidad de complicaciones hemorrágicas y una serie de factores que complican su uso. Está demostrado que los antiagregantes plaquetarios, solos o asociados, son muy inferiores en la prevención de ACV y su uso debe ser restringido a pacientes de bajo riesgo o en aquellos en que esté contraindicada la terapia anticoagulante. Los nuevos anticoagulantes orales nacen como una alternativa segura y eficaz frente a los AVK en la prevención de fenómenos cardioembólicos. La comodidad en su utilización, la poca interacción con alimentos y otros fármacos y la falta de necesidad de monitorización estrecha los convierten en una alternativa atractiva para asegurar el cumplimiento de la terapia y los objetivos terapéuticos. Sin embargo, su elevado costo en la actualidad limita su uso, aunque se requieren estudios de costo – eficacia que involucren en el análisis todos los costos asociados a la terapia anticoagulante clásica. En un futuro y con nuevos estudios que permitan ampliar su indicación, probablemente serán los fármacos de elección en la prevención de complicaciones cardioembólicas.

Bibliografía

1. FUSTER V, RYDE'N LE, CANNOM DS, CRIJNS HJ, CURTIS AB, ELLENBOGEN KA, et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation—full text. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation): developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Europace* 2006; 8:651–745.
2. WOLF PA, ABBOTT RD, KANNEL WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1991; 22:983–8.
3. GO AS, HYLEK EM, PHILLIPS KA, CHANG Y, HENAULT LE, SELBY JV, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA* 2001; 285:2370–5.
4. SINGER DE, ALBERS GW, DALEN JE, FANG MC, GO AS, HALPERIN JL, et al. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation. *Chest*. 2008; 133:546S–592S.
5. HART RG, PEARCE LA, ROTHBART RM, MCANULTY JH, ASINGER RW, HALPERIN JL. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators Stroke with intermittent atrial fibrillation: incidence and predictors during aspirin therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2000; 35:183–187.
6. BIBLO LA, YUAN Z, QUAN KJ, MACKALL JA, RIMMAA. Risk of stroke in patients with atrial flutter. *Am J Cardiol*. 2001; 87:346–349.
7. STROKE RISK IN ATRIAL FIBRILLATION WORKING GROUP. Comparison of 12 risk stratification schemes to predict stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Stroke* 2008; 39:1901–10.
8. LIP GY, NIEUWLAAT R, PISTERS R, LANE D, CRIJNS H. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor based approach: The Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Chest* 2010; 137:263–72.
9. LIP GY, FRISON L, HALPERIN JL, LANE DA. Comparative validation of a novel risk score for predicting bleeding risk in anticoagulated patients with atrial fibrillation: the HAS-BLED (Hypertension, Abnormal Renal/Liver Function, Stroke, Bleeding History or Predisposition, Labile INR, Elderly, Drugs/Alcohol Concomitantly) score. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57:173–80.
10. HART RG, PEARCE LA, AGUILAR MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have non-valvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007; 146:857–67.
11. STROKE PREVENTION IN ATRIAL FIBRILLATION INVESTIGATORS. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation study. Final results. *Circulation* 1991; 84:527–39.
12. ACTIVE WRITING GROUP OF THE ACTIVE INVESTIGATORS. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomized controlled trial. *Lancet* 2006; 367:1903–12.
13. THE ACTIVE INVESTIGATORS. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 360:2066–78.
14. STROKE PREVENTION IN ATRIAL FIBRILLATION INVESTIGATORS. Adjusted-dose warfarin versus low-intensity, fixed-dose warfarin plus aspirin for high-risk patients with atrial fibrillation: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III randomized clinical trial. *Lancet* 1996; 348:633–8.
15. ALBERS GW, DIENER HC, FRISON L, GRIND M, NEVINSON M, PARTRIDGE S, et al. Ximelagatran vs. warfarin for stroke prevention in patients with nonvalvular atrial fibrillation: a randomized trial. *JAMA* 2005; 293:690–8.
16. CONNOLLY SJ, EZEKOWITZ MD, YUSUF S, EIKELBOOM J, OLDGREN J, PAREKH A, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361: 1139–51.
17. PATEL MR, MAHAFFEY KW, GARG J, PAN G, SINGER DE, HACKE W, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365:883–91.
18. GRANGER CB, ALEXANDER JH, MCMURRAY JJ, LOPES RD, HYLEK EM, HANNA M, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365:981–92.
19. CONNOLLY SJ, EIKELBOOM J, JOYNER C, DIENER HC, HART R, GOLITSYN S, et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 364:806–17.
20. RUFF CT, GIUGLIANO RP, ANTMAN EM, CRUGNALE SE, BOCANEGRA T, MERCURI M, et al. Evaluation of the novel factor Xa inhibitor edoxaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation: design and rationale for the Effective Anticoagulation with factor xA next Generation in Atrial Fibrillation-Thrombolysis In Myocardial Infarction study 48 (ENGAGE AF-TIMI 48). *Am Heart J* 2010; 160:635–41.
21. AMADEUS INVESTIGATORS, BOUSSER MG, BOUTHIER J, BULLER HR, COHEN AT, CRIJNS H et al. Comparison of idraparinux with vitamin K antagonists for prevention of thromboembolism in patients with atrial fibrillation: a randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet* 2008; 371:315–21.
22. HOLMES DR, REDDY VY, TURI ZG, DOSHI SK, SIEVERT H, BUCHBINDER M, et al. Percutaneous closure of the left atrial appendage versus warfarin therapy for prevention of stroke in patients with atrial fibrillation: a randomized non-inferiority trial. *Lancet*. 2009; 374:534–542.