

ARTÍCULO DE REVISIÓN

DOI: <http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v64n2.49963>

Uso de los anticoagulantes orales directos en la práctica clínica

*Use of direct oral anticoagulants in clinical practice*Rubén Guillermo Jaramillo-Salamanca¹ • Juan David Jiménez-Gómez¹ • Análida Elizabeth Pinilla-Roa¹

Recibido: 02/04/2015 Aceptado: 08/11/2015

¹ Universidad Nacional de Colombia - Sede Bogotá - Facultad de Medicina - Departamento de Medicina Interna - Bogotá, D.C. - Colombia.

Correspondencia: Rubén Guillermo Jaramillo-Salamanca. Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Colombia. Carrera 30 No. 45-03, edificio 471, oficina 510. Teléfono: +57 1 3165000, extensión: 15012-15011; celular: +57 3168341478. Bogotá, D.C. Colombia. Correo electrónico: rgjaramillos@unal.edu.co.

[Resumen](#)

Los anticoagulantes orales directos surgieron en respuesta a la búsqueda de un anticoagulante ideal después de que la warfarina fuera por mucho tiempo el único disponible. Los inhibidores del factor X activado —rivaroxabán y apixabán— y el inhibidor de trombina —dabigatrán etexilato— ya están aprobados en Colombia. Estos grupos farmacológicos están indicados en la trombopprofilaxis luego de artroplastia de rodilla y cadera, en la prevención del accidente cerebrovascular y el embolismo sistémico en pacientes con fibrilación auricular no valvular y en el tratamiento del tromboembolismo venoso. La aprobación de los inhibidores se dio luego de mostrar eficacia y seguridad al compararse con warfarina y enoxaparina. Entre las ventajas que estos presentan figuran las siguientes: inicio rápido de acción, efecto predecible, poca variabilidad interindividual que elimina la necesidad de la monitorización frecuente y menos interacciones medicamentosas; pero, al igual que en la warfarina, el sangrado es el principal evento adverso.

El objetivo de esta revisión es conocer la farmacología de los anticoagulantes orales directos aprobados en Colombia, los resultados de los ensayos clínicos que respaldan su uso, la dosificación, el uso perioperatorio y el cambio entre anticoagulantes; situaciones que plantean particularidades para cada uno.

Palabras clave: Anticoagulantes; Warfarina; Tromboembolismo venoso; Fibrilación auricular; Accidente cerebrovascular; Artroplastia de reemplazo (DeCS).

Jaramillo-Salamanca RG, Jiménez-Gómez JD, Pinilla-Roa AE. Uso de los anticoagulantes orales directos en la práctica clínica. Rev. Fac. Med. 2016;64(2):295-308. Spanish. doi: <http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v64n2.49963>.

Abstract

Direct oral anticoagulants arose in response to the search for an ideal anticoagulant, after warfarin was, for a long time, the only available oral anticoagulant. Factor Xa inhibitors —rivaroxaban and apixaban— and thrombin inhibitor —dabigatran etexilate— are already approved in Colombia. These pharmacological sets are warranted for thromboprophylaxis after hip and knee arthroplasty, prevention of stroke and systemic embolism in patients with atrial fibrillation and in the treatment of venous thromboembolism. The approval of these medicines came after showing their efficacy and safety compared with warfarin and enoxaparin. Some of the advantages offered by them include: rapid onset of action; predictable effect, low interindividual variability that eliminates the necessity of frequent monitoring; and fewer drug interactions. Somehow, similar to warfarin, bleeding is the major adverse event.

The objective of this review is to acknowledge pharmacology of the direct oral anticoagulants, results of clinical trials supporting its use, dosage, perioperative management and switching between anticoagulants; conditions that create specific scenarios for each one of these drugs.

Keywords: Anticoagulants; Warfarin; Venous Thromboembolism; Atrial Fibrillation; Stroke; Arthroplasty, Replacement (MeSH).

Jaramillo-Salamanca RG, Jiménez-Gómez JD, Pinilla-Roa AE. [Use of direct oral anticoagulants in clinical practice]. Rev. Fac. Med. 2016;64(2):295-308. Spanish. doi: <http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v64n2.49963>.

Introducción

La warfarina fue por muchos años el único anticoagulante oral disponible; si bien este medicamento es efectivo y seguro en su uso ideal, no es así en la realidad. Los inconvenientes que presenta empiezan desde su mecanismo de acción al inhibir la síntesis de los factores dependientes de vitamina K, hasta las múltiples interacciones con alimentos y medicamentos (1). Un metaanálisis en clínicas de anticoagulación mostró que los pacientes solo logran estar el 63% del tiempo con el INR (International Normalized Ratio) en el rango terapéutico (2). Asimismo, en la terapia anticoagulante, las heparinas han jugado un papel fundamental con el inconveniente de

ser parenterales (3). Fue solo hasta años recientes cuando se introdujeron los anticoagulantes orales directos (AOD), los cuales se ajustan mejor a las características que debe tener un anticoagulante ideal (4).

A pesar de que la warfarina está en la cima de los medicamentos con eventos adversos más serios y de que los AOD han mostrado ser costo-efectivos (5-7), algunos clínicos persisten escépticos sobre el uso de estos últimos dado que preocupa la ausencia de un antídoto y la no disponibilidad de una prueba que permita medir el efecto anticoagulante (8,9). En la Tabla 1 se comparan la warfarina con los AOD y en la Tabla 2 se exponen sus características farmacodinámicas y farmacocinéticas.

Tabla 1. Comparación de la warfarina con los anticoagulantes orales directos.

Características	Warfarina	Anticoagulantes orales directos
Blanco molecular	Múltiples: factores II, VI, IX, X, proteína C y S	Único: factor Xa o Trombina
Inicio de acción	Lento, requiere terapia inicial con heparinas.	Rápido
Vida media	Prolongada	Corta, intermedia
Variación interindividual del efecto	Sí, requiere dosis variable	No, efecto predecible a dosis fija
Margen terapéutico	Estrecho, requiere monitorización	Amplio, no requiere monitorización
Interacciones medicamentosas y alimentarias	Muchas	Pocas
Método estandarizado para monitorizar el efecto	Sí	No
Antídoto	Sí, vitamina K	No

Fuente: Elaboración con base en Eikelboom & Weitz (4).

Tabla 2. Características farmacodinámicas y farmacocinéticas de los anticoagulantes orales.

	Rivaroxabán	Apixabán	Dabigatrán	Warfarina
Sitio de acción	Factor Xa	Factor Xa	Trombina	Vitamina K epóxido reductasa, factores: II, VII, IX y X.
Prodroga	No	No	Sí	No
Absorción oral (%)	80	50	6.5	95
Concentración máxima (horas)	3-4	3	2	72-96
Interacción con alimentos	No	No	No	Sí
Unión a proteínas (%)	92-95	87	35	97
Metabolismo	Hepático	Hepático	Hepático	Hepático
Vida media (horas)	5.8-9.2 sanos 11-13 ancianos	8-15	14-17	40
Eliminación renal (%)	66	25	80	0
Interacciones	Inhibidores o inductores CYP 3A4 y Gp-P	Inhibidores o inductores CYP 3A4 y Gp-P	Inhibidores o inductores Gp-P	CYP 2C9, 1A2 y 3A4
Medicamentos desaconsejados	Inhibidores de proteasa (ritonavir), ketoconazol, dronedarona*	CBZ, fenitoína, fenobarbital, ketoconazol, rifampicina, inhibidores de proteasa*	CBZ, dronedarona, fenitoína, fenobarbital, rifampicina, ketoconazol, ciclosporina*, inhibidores de proteasa*.	

Medicamentos con precaución*	CBZ, ciclosporina, claritromicina, fenitoína, fenobarbital, fluconazol, quinidina, rifampicina.	Diltiazem.	Verapamilo‡, amiodarona, claritromicina, quinidina.	amiodarona, CBZ, eritromicina, fenobarbital, fluconazol, inhibidores de proteasa, ketoconazol, metronidazol, rifampicina, verapamilo, etc.
Factores que aumentan el riesgo de sangrado‡	Edad ≥75 años, peso ≤60kg, esteroides sistémicos, cirugía reciente en órgano crítico (cerebro, ojo), trombocitopenia, HASBLED ≥3 puntos (presión arterial sistólica >160mmHg, alteración función renal o hepática, historia de ACV, antecedente de sangrado mayor o predisposición, INR lábil, edad >65 años, medicamentos que aumentan el riesgo de sangrado (AINE, antiagregantes plaquetarios, uso de alcohol)			
Eliminación por hemodiálisis	No	No	Sí	No

CBZ: Carbamazepina; CYP: Citocromo P450; Gp-P: glicoproteína P; Xa: factor X activado.

* Contraindicación teórica, ausencia de evidencia.

‡ Considerar reducción de la dosis en caso de recibir dos de estos medicamentos o un factor que aumente el riesgo de sangrado. Ajuste de dosis en caso de interacciones: dabigatrán de 150mg cada 12 horas a 110mg cada 12 horas, rivaroxabán de 20mg/día a 15mg/día, apixabán de 5mg cada 12 horas a 2.5mg cada 12 horas.

‡ Se recomienda ajustar dosis por aumento en los niveles plasmáticos del dabigatrán.

Fuente: Elaboración con base en Ansell (7), Scaglione (10), Heidbuchel *et al.* (19) y (20).

El objetivo de esta revisión es ofrecer una actualización a los clínicos sobre el uso de los AOD disponibles en Colombia: rivaroxabán, apixabán y dabigatrán etexilato. Se presenta la farmacología y las indicaciones de acuerdo a los resultados de los ensayos clínicos fase III que permitieron su aprobación, así como dosificación, contraindicaciones, reacciones adversas, cambio entre anticoagulantes, uso perioperatorio, algunas consideraciones prácticas y antídotos.

Inhibidores de factor Xa

Los medicamentos activos rivaroxabán y apixabán actúan como antagonistas competitivos y reversibles del sitio activo del factor Xa de forma dosis-dependiente; estos no han mostrado efecto en la agregación plaquetaria, tampoco en la proteína C activada, ni en los factores II, VIIa y IXa (10-13).

Rivaroxabán

Rivaroxabán fue el primer AOD aprobado para uso clínico (14), tiene una biodisponibilidad del 80% luego de su administración oral y alcanza su concentración máxima (C_{max}) en 3-4 horas, el 92% se une a proteínas y tiene una vida media entre 5.8 y 9.2 horas (12), es metabolizado a través del citocromo P450 3A4 (CYP 3A4), los inhibidores fuertes de la glicoproteína P (Gp-P) aumentan su biodisponibilidad y es eliminado 66% por la orina y el restante en heces (14). El compromiso moderado de la función renal afecta ligeramente su vida media, pero en el compromiso severo —tasa de filtración glomerular (TFG) <30mL/min/1.73m²— se ha evidenciado un aumento significativo de la inhibición de

la actividad del factor Xa (15). El compromiso hepático leve —Child-Pugh A— o el peso corporal —<50kg o >120kg— no afectan significativamente la farmacocinética o farmacodinamia del rivaroxabán, pero con un compromiso hepático más avanzado —Child-Pugh B y C— sí se afectan (16,17).

El tiempo de protrombina (TP), el tiempo parcial de tromboplastina activada (TPTa) y la prueba anti-factor Xa se prolongan de forma dependiente de la dosis, siendo máximas 1-4 horas luego de la administración del rivaroxabán y permaneciendo elevadas luego de 12 horas de suspender el tratamiento sin alterarse el tiempo de sangrado; el TP podría usarse para monitorizar el efecto de este medicamento (12). La ingesta concomitante con alimentos aumenta el tiempo para la prolongación máxima del TP hasta 1.5 horas independiente del tipo de comida y eleva la biodisponibilidad, entonces la recomendación actual es administrarlo con alimentos (18,19).

Indicaciones

Tromboprofilaxis: el reemplazo total de cadera confiere un riesgo mayor de trombosis venosa profunda (TVP), detectándose por venografía hasta en un 51% de los pacientes que no reciben tromboprofilaxis y en un 15% de los que reciben heparina posterior al procedimiento (21). Dado el inconveniente que plantea la aplicación subcutánea de la heparina, se encontró un escenario clínico para probar la eficacia y seguridad de los AOD: los RECORD son un conjunto de cuatro estudios donde se evaluó el rivaroxabán luego de una cirugía ortopédica mayor.

En pacientes con artroplastia total de cadera, el estudio RECORD1 comparó rivaroxabán, 10mg/día, iniciado 6-8 horas luego del cierre de la herida, con enoxaparina 40mg/día subcutáneo (SC) iniciada 12 horas antes de la intervención y continuada 6-8 horas después durante 35 días. La incidencia de TVP sintomática o asintomática, el tromboembolismo pulmonar (TEP) no fatal o la muerte por cualquier causa a los 36 días fue menor en el grupo de rivaroxabán (1.1% vs. 3.7%; $p < 0.001$ para superioridad) y la frecuencia de sangrado mayor no fue distinta entre los dos grupos (rivaroxabán 0.3% vs. enoxaparina 0.1%; $p = 0.18$). El sangrado mayor fue definido como todo sangrado fatal; que ocurre en sitio crítico como retroperitoneo, intracraneal, intraocular o intraespinal; que requiere cirugía; que genera una disminución de 2g/dL en la hemoglobina o que requiere al menos dos unidades de sangre (22).

El estudio RECORD2, por su parte, comparó rivaroxabán durante 35 días, con un esquema corto de enoxaparina de 10-14 días. El rivaroxabán mostró disminución del mismo desenlace primario al día 30-42 (2% vs. 9.3%; $p < 0.0001$), sin diferencias significativas en la incidencia de sangrado mayor ($< 0.1\%$ para ambos) (23).

Por otra parte, en la trombopprofilaxis luego de artroplastia total de rodilla, el estudio RECORD3 comparó el mismo esquema de rivaroxabán y enoxaparina administrados en el RECORD1, pero durante 10-14 días. La incidencia TVP proximal o distal, TEP no fatal o muerte de cualquier causa fue menor en el grupo de rivaroxabán (9.6% vs. 18.9%; $p < 0.001$ para superioridad) y la frecuencia de sangrado mayor no fue diferente (rivaroxabán 0.6% vs. enoxaparina 0.5%; $p = 0.77$) (24).

Dado que el esquema de enoxaparina mencionado es el utilizado en Europa, el estudio RECORD4 comparó rivaroxabán con el esquema de enoxaparina administrado en Estados Unidos —30mg SC c/12 horas iniciada 12-24 horas después de la intervención— por 10-14 días en la trombopprofilaxis luego de artroplastia de rodilla. El mismo desenlace primario al día 17 de la cirugía mostró superioridad del rivaroxabán (6.9% vs. 10.1%; $p = 0.0118$) sin diferencia en la frecuencia de sangrado mayor (0.7% vs. 0.3%; $p = 0.1096$) (25). Los hallazgos en los estudios RECORD muestran que rivaroxabán proporciona un mejor balance entre eficacia y seguridad que la enoxaparina.

En pacientes hospitalizados por enfermedad médica aguda, entre ellas falla cardíaca y enfermedades infecciosas, el estudio MAGELLAN evaluó la eficacia de la trombopprofilaxis con rivaroxabán administrado durante 35 días frente a 10 días de enoxaparina. La incidencia de tromboembolismo venoso

(TEV) fue igual a los 10 días y menor al día 35 en el grupo de rivaroxabán, pero este aumentó la incidencia de sangrado a los días 10 y 35 (26).

Fibrilación auricular: la fibrilación auricular no valvular (FANV), que se define como ausencia de estenosis mitral reumática, prótesis valvular o reparo de válvula mitral (27), representa un riesgo importante de ataque cerebrovascular (ACV) isquémico que la warfarina ha demostrado reducir hasta en un 60%. Sin embargo, el 40% de los pacientes con FANV y riesgo de ACV no reciben warfarina por el riesgo significativo de sangrado o problemas con la monitorización, motivo por el cual algunos reciben ácido acetilsalicílico (AAS) (28).

El estudio ROCKET-AF comparó rivaroxabán con warfarina en pacientes con FANV y $\text{CHADS}_2 \geq 2$ (29) durante 590 días. La dosis de rivaroxabán fue de 20mg/día o 15mg/día con TFG entre 30-49mL/min/1.73m². La incidencia anual de ACV o embolismo sistémico no fue inferior en el grupo de rivaroxabán (2.1% vs. 2.4%; $p < 0.001$). A pesar de que aumentó la incidencia anual del sangrado gastrointestinal con rivaroxabán (3.2% vs. 2.2%; $p < 0.001$), el sangrado mayor y no mayor clínicamente relevante no fue diferente entre ambos grupos (14.9% vs. 14.5%; $p = 0.44$); adicionalmente, mostró reducción de la hemorragia intracraneal (0.5% vs. 0.7%; $p = 0.02$) y fatal (0.2% vs. 0.5%; $p = 0.003$).

El sangrado no mayor clínicamente relevante es aquel que sin los criterios de sangrado mayor requiere intervención médica, contacto médico, interrupción del medicamento de estudio, dolor o alteración de las actividades de la vida diaria (30). En un análisis independiente se compararon los pacientes con TFG entre 30 y 49mL/min/1.73m² con los que tenían $\text{TFG} \geq 50\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ y no se encontraron diferencias en el desenlace primario ni en la frecuencia de sangrado mayor y clínicamente relevante. Si bien el tamaño del subgrupo no fue suficiente para demostrar no inferioridad, quedó demostrado que es posible anticoagular pacientes con compromiso moderado de la función renal sin aumentar la frecuencia de sangrado (31).

Tromboembolismo venoso: en el TEV, que incluye TVP y TEP, el pilar fundamental del tratamiento es la anticoagulación, cuya terapia convencional consiste en enoxaparina 1mg/kg SC c/12 horas durante al menos cinco días iniciada junto a warfarina (INR 2-3), la cual se continúa de forma prolongada (32). Los estudios de rivaroxabán en TVP y TEP agudos utilizaron dosis de 15mg c/12 horas por tres semanas seguido de 20mg/día.

El estudio EINSTEIN, aleatorizado y abierto en paciente con TVP sintomática aguda, comparó rivaroxabán con la terapia convencional durante 3, 6 y 12 meses. El desenlace

primario —TVP, TEP fatal y TEP no fatal— evidenció no inferioridad del rivaroxabán (2.1% vs. 3%; $p<0.001$). La incidencia de sangrado mayor o sangrado clínicamente relevante ocurrió en 8.1% en cada grupo ($p=0.77$) y el resultado clínico neto —desenlace primario de eficacia y sangrado mayor— mostró superioridad para el rivaroxabán (2.9% vs. 4.2%; $p=0.03$) (33).

En una segunda fase, en pacientes que ya habían recibido warfarina o rivaroxabán durante 6 o 12 meses como tratamiento de TVP sintomática o TEP y en quienes había equilibrio en la relación riesgo-beneficio sobre la necesidad de continuar anticoagulación, se comparó de manera aleatorizada y doble ciego —estudio EINSTEIN-Extension— rivaroxabán 20mg/día con placebo durante 6 o 12 meses. El rivaroxabán fue superior para el mismo desenlace primario (1.3% vs. 7.1%; $p<0.001$) sin aumentar la frecuencia de sangrado mayor (0.7% vs. 0%; $p=0.11$), aunque aumentó la incidencia de sangrado no mayor clínicamente relevante (5.4% vs. 1.2%). El desenlace clínico neto favoreció al rivaroxabán (2% vs. 7.1%; $p<0.001$), por lo que la relación costo-beneficio es aceptable (33).

En pacientes con TEP sintomático, el estudio EINSTEIN PE —aleatorizado y abierto— comparó rivaroxabán con el esquema convencional durante 3, 6 o 12 meses. El desenlace primario, TEV sintomático recurrente, mostró no inferioridad con el rivaroxabán (2.1% vs. 1.8%; $p=0.003$), sin diferencias en la frecuencia de sangrado mayor o no mayor clínicamente relevante (10.3% vs. 11.4%; $p=0.23$) pero con menor incidencia de sangrado mayor (1.1% vs. 2.2%; $p=0.003$) (34).

Apixabán

El apixabán se absorbe rápidamente por vía oral con una biodisponibilidad del 50%, alcanza la C_{max} en tres horas, el 87% se une a proteínas, tiene una vida media de 8-15 horas, es metabolizado por la enzima CYP 3A4 y se elimina 25% por orina y el restante en heces (35-37); además, prolonga el TP y el TPTa dependiente de concentración pero con baja sensibilidad. La prolongación del TP es altamente variable dependiendo del reactivo de tromboplastina, lo que plantea dificultades para su estandarización (13). Las pruebas anti-factor Xa muestran relación lineal según concentraciones de apixabán, pero también falta estandarización y disponibilidad (Tabla 2) (13,37).

Indicaciones

Tromboprolifaxis: en tromboprolifaxis luego de artroplastia de rodilla y cadera se realizaron tres ensayos clínicos aleatorizados doble ciego denominados ADVANCE. La dosis utilizada fue de 2.5mg c/12 horas. Se excluyeron pacientes con TFG $<30\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ y el desenlace de

eficacia primaria fue: TVP, TEP no fatal y muerte por cualquier causa (38-40).

El ADVANCE-1 en pacientes con reemplazo total de rodilla comparó apixabán con enoxaparina 30mg SC c/12 horas, iniciada 12-24 horas poscirugía, continuados por 10-14 días. Aunque en el desenlace primario el apixabán no encontró el criterio estadístico para no inferioridad (9% vs. 8.8%; $p=0.06$), presentó menor sangrado mayor y no mayor clínicamente relevante (2.9% vs. 4.3%; $p=0.03$). Entonces, dadas las ventajas del apixabán con respecto al sangrado, el balance riesgo beneficio lo favoreció (38). En este mismo escenario, el ADVANCE-2 comparó el apixabán con enoxaparina 40mg SC c/día iniciada 12 horas antes del procedimiento por 10-14 días y mostró no inferioridad en el mismo desenlace primario (15% vs. 24%; $p<0.0001$) y la incidencia de sangrado —mayor o clínicamente relevante— no fue diferente (3.5% vs. 4.8%; $p=0.09$) (39).

El ADVANCE-3 comparó apixabán con enoxaparina 40mg SC c/día en pacientes con artroplastia total de cadera durante 35 días, el cual mostró ser superior en la reducción del desenlace primario (1.4% vs. 3.9%; $p<0.001$), sin diferencias en la frecuencia de sangrado mayor y no mayor clínicamente relevante (4.8% vs. 5%). Sin embargo, se evidenció disminución en la incidencia de sangrado (3,6%) al retirar del análisis a los pacientes que sangraron antes de recibir la primera dosis de apixabán (40).

El resultado en los estudios ADVANCE varió según la dosis de enoxaparina utilizada; así, enoxaparina 30mg SC c/12 horas fue más eficaz para prevenir TEV, pero causó más sangrado, mientras que la dosis de 40mg/día fue menos eficaz sin diferencias en el sangrado comparado con apixabán (41). Esto permite concluir que el apixabán comparado con enoxaparina es un medicamento eficaz para reducir el riesgo de TEV sin incrementar el de sangrado (42).

Por otra parte, en la tromboprolifaxis del paciente hospitalizado por enfermedad aguda, el estudio ADOPT comparó apixabán durante 30 días con enoxaparina durante 6-14 días. Si bien se encontró superioridad con apixabán en el desenlace de muerte relacionada a TEV, TEP o TVP (2.71% vs. 3.06%; $p=0.44$), se aumentó la frecuencia de sangrado mayor (0.47% vs. 0.19%; $p=0.04$) (43), por tanto no está aprobado en este escenario.

Fibrilación auricular: el uso del apixabán en FANV se evaluó en dos estudios aleatorizados y doble ciego; la dosis fue de 5mg c/12 horas o 2.5mg c/12 horas cuando había al menos dos de los siguientes criterios: edad ≥ 80 años, peso $\leq 60\text{kg}$ o creatinina $\geq 1.5\text{mg}/\text{dL}$. Se excluyeron pacientes con TFG $<25\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$.

El AVERROES comparó apixabán con AAS 81-324mg/día en mayores de 50 años con al menos un factor de riesgo para ACV ($\text{CHADS}_2 \geq 1$ punto o enfermedad arterial periférica) y en quienes el tratamiento con warfarina había fallado o no se consideraba apropiado —sangrado previo, negarse a la monitorización, uso de medicamentos que lo contraindicaban, entre otros—. La incidencia anual del resultado primario —ACV o embolia sistémica— fue menor en el grupo de apixabán (1.6% vs. 3.7%; $p < 0.001$), sin diferencias en mortalidad ni en el sangrado mayor (1.4% vs. 1.2%; $p = 0.57$); además, disminuyó el riesgo anual de la primera hospitalización por causas cardiovasculares (12.6% vs. 15.9%; $p < 0.001$). Este estudio terminó prematuramente dado el beneficio con apixabán a los 1.1 años (28).

El estudio ARISTOTLE, con un seguimiento de 2 años, comparó apixabán con warfarina (INR 2-3) en pacientes con un factor de riesgo para ACV ($\text{CHADS}_2 \geq 1$ punto). El apixabán redujo la incidencia anual de ACV —isquémico o hemorrágico— (1.27% vs. 1.6%; $p = 0.01$ para superioridad), el riesgo de muerte por cualquier causa en 11%, la incidencia anual de sangrado mayor (2.13% vs. 3.09%; $p < 0.001$) y el riesgo de sangrado intracraneal en 49% (44).

Tromboembolismo venoso: el estudio AMPLIFY comparó en pacientes con TEV agudo apixabán 10mg c/12 horas por siete días seguido de 5mg c/12 horas con terapia convencional durante seis meses. Este medicamento mostró no inferioridad en el desenlace de TEV sintomático recurrente o muerte relacionada con TEV (2.3% vs. 2.7%; $p < 0.001$) y obtuvo superioridad en la incidencia de sangrado mayor (0.6% vs. 1.8%; $p < 0.001$) y en el desenlace conjunto de sangrado mayor y no mayor clínicamente relevante (45).

En los pacientes que ya habían completado 6-12 meses de terapia anticoagulante por TEV y en los que había duda si continuar o suspender la anticoagulación, el estudio aleatorizado doble ciego AMPLIFY-EXT comparó apixabán 2.5 o 5mg c/12 horas, contra placebo durante 12 meses. Ambas dosis de apixabán disminuyeron de forma significativa la incidencia de TEV sintomático o muerte por cualquier causa. La diferencia en sangrado mayor no fue estadísticamente significativa, pero el riesgo de sangrado no mayor clínicamente relevante fue más frecuente con la dosis de 5mg. Se evaluó un desenlace llamado beneficio clínico neto —TEV, muerte relacionada con TEV, infarto al miocardio, ACV, muerte relacionada con enfermedad cardiovascular o sangrado mayor—, el cual se presentó con menor frecuencia en los pacientes tratados con apixabán (46). En conclusión, el apixabán mostró ser efectivo y seguro para el tratamiento inicial y extendido por 12 meses en paciente con TEV.

Interacciones de los inhibidores del factor Xa

Está contraindicado el tratamiento con apixabán o rivaroxabán en pacientes que reciben inhibidores fuertes de CYP 3A4 y Gp-P —como los antimicóticos azoles (ketoconazol, itraconazol) (47) e inhibidores de proteasa (ritonavir) — o inductores fuertes de estas enzimas como rifampicina. Amerita precaución el uso concomitante con medicamentos que solo inhiben la CYP 3A4 —macrólidos e inhibidores de proteasa (atazanavir)— o la inducen —fenitoína, carbamazepina, fenobarbital o hierba de San Juan— (4,10). La administración de naproxeno y AAS con rivaroxabán no ha tenido efectos clínicamente relevantes en el tiempo de sangrado comparados con rivaroxabán solo, pero el uso conjunto con clopidogrel aumenta de manera significativa el tiempo de sangrado (10). La ranitidina y los antiácidos no alteran la absorción del rivaroxabán (18).

Inhibidor de trombina

Dabigatrán

Dabigatrán etexilato es la prodroga del dabigatrán, inhibidor reversible y específico de la trombina (48). Los ensayos del tiempo de trombina (TT) y tiempo de ecarina (ECT), que evalúan la actividad de la trombina, evidencian un comportamiento dosis-dependiente (49).

El dabigatrán se absorbe rápidamente con una biodisponibilidad oral del 6.5%, alcanza la C_{\max} a las 2 horas, tiene una vida media de 14-17 horas y su coadministración con alimentos no afecta el área bajo la curva (AUC). La variabilidad farmacocinética intraindividual e interindividual en mayores de 65 años sanos es baja, lo que indica un perfil predecible (50-52).

El dabigatrán etexilato pasa a dabigatrán por medio de esterasas, sin reacciones con la CYP450, características que le confieren pocas interacciones medicamentosas y poca variación interindividual. Es metabolizado por conjugación con ácido glucurónico; la farmacodinamia y farmacocinética en pacientes con hepatopatía (Child-Pugh B) no se afecta significativamente y la eliminación es 80% renal (50,53,54). Luego de una dosis de 150mg, se presenta un aumento de la concentración plasmática de dabigatrán proporcional al deterioro de la función renal, comparado con personas sanas (Tabla 2) (55).

Indicaciones

Trombopprofilaxis: el estudio RE-NOVATE I comparó, en artroplastia total de cadera, dabigatrán 150mg/día y 220mg/

día 1-4 horas después del procedimiento frente a enoxaparina 40mg/día SC por 33 días. El dabigatrán mostró no inferioridad para ambas dosis en la reducción del riesgo de TEV (150mg 8.6%, $p<0.001$; 220mg 6.0%, $p<0.001$ vs. enoxaparina 6.7%) y todas las causas de mortalidad sin diferencia en la incidencia de sangrado mayor (150mg, 1.3%, $p<0.6$; 220mg 2.0%, $p<0.44$ vs. enoxaparina 1.6%). Se encontró que 33 días de dabigatrán, comparado con 7 días, reduce el riesgo de TEV en un 50% (56). Hallazgos similares se encontraron en el RE-NOVATE II, donde se comparó dabigatrán 220mg/día frente a enoxaparina, sin evidenciar diferencias en el desenlace de eficacia primario ni en los eventos de sangrado mayor. Como desenlace secundario, se evaluó TVP proximal y TEP no fatal y se encontró menor incidencia en el grupo de dabigatrán (2.2% vs. 4.2%; $p=0.03$) (57).

Luego de artroplastia de rodilla, el estudio RE-MODEL comparó dabigatrán 75 o 110mg iniciado 1-4 horas después del procedimiento, seguido de 150mg/día y 220mg/día, respectivamente, frente a enoxaparina iniciada la noche anterior a la cirugía y continuada durante 6-10 días. El resultado primario a los tres meses evidenció no inferioridad para TEV (150mg 40.5%, $p<0.017$; 220mg 36.4%, $p<0.0003$ vs. enoxaparina 37.7%) sin diferencias en los eventos de sangrado mayor (150mg 1.3%, $p<1.0$; 220mg 1.5%, $p<0.82$ vs. enoxaparina 1.3%) (58).

El RE-MOBILIZE también comparó dabigatrán —dosis igual que en RE-MODEL— iniciada 6-12 horas después de la cirugía con enoxaparina 30mg c/12 horas durante 12-15 días. Se evidenció no inferioridad del dabigatrán con ambas dosis (150mg 33.7%, $p<0.0009$; 220mg 31.1%, $p<0.0234$ vs. enoxaparina 25.3%) sin diferencias en los eventos de sangrado mayor (0.6%, 0.6% y 1.4%, respectivamente) (59).

Fibrilación auricular: el estudio abierto RELY comparó dabigatrán 110mg y 150mg c/12 horas frente a warfarina durante dos años. El dabigatrán encontró el criterio estadístico de no inferioridad en la reducción de la incidencia anual de ACV o embolismo sistémico con ambas dosis (110mg 1.5%, $p<0.001$; 150mg 1.1%, $p<0.001$ vs. warfarina 1.6%) y superioridad con la dosis de 150mg ($p<0.001$). La tasa de sangrado mayor fue menor en el grupo de 110mg ($p=0.003$), pero con 150mg/día de dabigatrán se obtuvo mayor reducción de ACV sin diferencias en la incidencia de sangrado mayor (60).

Tromboembolismo venoso: en pacientes con TVP o TEP, el estudio RE-COVER comparó durante seis meses dabigatrán 150mg c/12 horas frente a warfarina. En la prevención de recurrencia o muerte, el dabigatrán demostró no ser inferior (2.4% vs. 2.1%; $p<0.001$), sin diferencias significativas

en la incidencia de sangrado mayor (1.6% vs. 1.9%; p : no significativa) (61).

Interacciones

A diferencia del medicamento activo, el profármaco dabigatrán etexilato es sustrato de la Gp-P. Los inhibidores de la Gp-P como el verapamilo y la amiodarona aumentan el AUC del dabigatrán 1.5 veces, pero al administrar dabigatrán dos horas antes del verapamilo no se genera incremento de su biodisponibilidad. La quinidina es un potente inhibidor de Gp-P, lo que contraindicaría su uso con el dabigatrán. Otros inhibidores de Gp-P como la claritromicina aumentan el AUC del dabigatrán en un 50% con una gran variabilidad interindividual. Inductores de Gp-P como rifampicina disminuyen la C_{max} 65% del dabigatrán luego de siete días, por lo cual no se recomienda su uso concomitante con rifampicina, carbamazepina, barbitúricos ni alcohol. El uso de clopidogrel con dabigatrán no evidenció alteraciones farmacocinéticas ni farmacodinámicas (Tabla 2) (62-66).

Dosificación

Los AOD están aprobados por el Instituto Nacional para la Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA) para tromboprolifaxis en artroplastia de rodilla y cadera, prevención de ACV y embolismo sistémico en pacientes con FANV y tratamiento y prevención de la recurrencia del TEV (Tabla 3) (67).

Las guías de fibrilación auricular de la Asociación Americana del Corazón recomiendan que pacientes con FANV y $CHA_2DS_2-VASc \geq 2$ deben recibir warfarina y alguno de los AOD cuando no se logra mantener el INR en meta. Si los pacientes que son tratados con warfarina tienen INR estable —definido como tres meses sin necesidad de ajuste en la dosis—, son fáciles de controlar y están satisfechos, no sería necesario realizar el cambio a los AOD, pero es una opción a discutir con el paciente. En pacientes con $CHA_2DS_2-VAc=1$ se puede considerar no dar terapia anticoagulante o tratar con un anticoagulante oral AOD o AAS (27,68).

Las guías de tromboembolismo pulmonar de la Sociedad Europea del Corazón recomiendan el uso de los AOD como alternativa a la warfarina por al menos tres meses en TEP de causa reversible o no provocado; en estos últimos, si es el primer episodio y hay bajo riesgo de sangrado, recomienda considerar la anticoagulación por más de tres meses; pero si es el segundo episodio recomienda continuarlo de forma indefinida. Los AOD están contraindicados en TEP de alto riesgo —choque o hipotensión—, donde la heparina no fraccionada, la trombolisis o la embolectomía son las alternativas (69). Dado que no hay estudios clínicos que comparen los AOD entre sí, no es posible dar recomendaciones puntuales sobre cuál elegir.

Tabla 3. Dosificación de los anticoagulantes orales directos.

Indicación	Rivaroxabán Comprimido 2.5, 10, 15 y 20mg	Apixabán Tableta 2.5 y 5 mg	Dabigatrán etexilato Cápsula 75, 110 y 150mg
Tromboprolifaxis artroplastia de rodilla o cadera	TFG >30mL/min: 10mg/día. Iniciar 6-8 horas después de la cirugía. Rodilla: 10-14 días. Cadera: 35 días.	TFG >25mL/min: 2.5 mg/12 horas. Iniciar 12-24 horas después de la cirugía. Rodilla: 10-14 días. Cadera: 35 días. Recomendación: iniciar la mañana siguiente al procedimiento.	TFG >50mL/min: 110mg iniciar 1-4 horas después de la cirugía y continuar 220mg/día. TFG ≥30-50mL/min o ≥75 años: 75mg iniciar 1-4 horas después de la cirugía y continuar 150mg/día. Rodilla: 10 días. Cadera: 28-35 días.
Tromboembolismo venoso.	TFG >30mL/min: 15mg/12 horas por 3 semanas seguido de 20mg/día por 3-6 meses y hasta por 12 meses.	TFG >25mL/min: 10mg/12 horas por 7 días seguidos de 5mg/12 horas por 6 meses.	TFG ≥30mL/min: 150mg/12 horas por 6 meses. TFG ≥30mL/min y ≥80 años o uso con verapamilo 110mg/12 horas.
Fibrilación auricular no valvular	TFG >50mL/min: 20mg/día. TFG 15-50mL/min: 15mg/día.	TFG >25mL/min: 5mg/12horas. ≥2 de los siguientes: ≥80 años, ≤60Kg o Cr ≥1.5mg/dl: 2.5mg/12 horas.	TFG ≥30mL/min: 150mg/12 horas. TFG ≥30mL/min: ≥80años, alto riesgo de sangrado, gastritis, esofagitis o reflujo gastroesofágico: 110mg/12horas.

TFG: tasa de filtración glomerular en mL/min/1.73m²; por fórmula de Cockcroft-Gault; Cr: creatinina.

Fuente: Elaboración con base en Eriksson *et al.* (22), Kakkar *et al.* (23), Lassen *et al.* (24), Connolly *et al.* (28), Patel *et al.* (30), Bauersachs *et al.* (33), Büller *et al.* (34), Lassen *et al.* (38), Lassen *et al.* (39), Imberti *et al.* (41), Granger *et al.* 44, Agnelli *et al.* (45), Agnelli *et al.* (46), Eriksson *et al.* (56), Eriksson *et al.* (58) y Connolly *et al.* (60).

Eventos adversos y contraindicaciones

El evento adverso más importante es el sangrado, cuya frecuencia aumenta cuando se administran con fármacos que alteren la hemostasia. La frecuencia de sangrado gastrointestinal es mayor con rivaroxabán y dabigatrán comparado con warfarina, pero, como ya se discutió, no presenta más incidencia de sangrado mayor. Puede existir riesgo de hematoma espinal o epidural con procedimientos como la punción lumbar y la anestesia o analgesia epidural (70-72).

Otras reacciones adversas reportadas con rivaroxabán en más del 1% son dolor abdominal, dispepsia, dolor dental, fatiga, sinusitis, infección urinaria, lumbalgia, osteoartritis y odinofagia (33). La dispepsia es más frecuente con dabigatrán comparado con warfarina (61). Las reacciones de hipersensibilidad se presentan en <0.1% en el tratamiento con apixabán o dabigatrán (71,72). En el estudio RELY, el dabigatrán aumentó la incidencia de isquemia al miocardio comparado con warfarina, pero este estudio tenía bajo poder para mostrar diferencias en este desenlace (60,73); si bien algunos estudios han reforzado esta asociación (74,75), la controversia continúa (76,77) (Tabla 4).

Tabla 4. Contraindicaciones para el uso de los AOD.

<p>Manifestaciones hemorrágicas, diátesis hemorrágica, alteración espontánea o farmacológica de la hemostasia. Válvula cardíaca protésica que requiere anticoagulación. TEP con inestabilidad hemodinámica.</p>
<p>Lactancia. Embarazo (categoría) - Rivaroxabán: C. - Apixabán: B. - Dabigatrán: C.</p>
<p>Insuficiencia renal (TFG): - Rivaroxabán: <15 o <30mL/min/1.73m² (Tabla 3). - Apixabán: <25mL/min/1.73m². - Dabigatrán: <15 mL/min/1.73m².</p>
<p>Compromiso hepático (Child-Pugh) - Rivaroxabán: B. - Apixabán: C. - Dabigatrán: C.</p>

Intervención espinal: riesgo de hematoma y parálisis.

- Rivaroxabán: no remover catéter epidural dentro de las primeras 18 horas luego de la administración de rivaroxabán, no administrar dentro de 6 horas luego de la remoción del catéter.
- Apixabán: no remover catéter epidural dentro de las primeras 24 horas luego de la administración de apixabán, no administrar dentro de 5 horas luego de la remoción del catéter.

Fuente: Elaboración con base en (70-72).

Consideraciones en la práctica clínica

Cambio entre anticoagulantes

Los cambios dados entre anticoagulantes se desarrollan en la Tabla 5.

Tabla 5. Cambio entre anticoagulantes.

Cambio	Sugerencias del fabricante.
De warfarina a AOD	Rivaroxabán: suspender warfarina e iniciar con INR <3. Apixabán y dabigatrán etexilato: suspender warfarina e iniciar con INR <2.
De AOD a Warfarina	Rivaroxabán y apixabán: iniciar anticoagulante parenteral con warfarina cuando la dosis de rivaroxabán o apixabán debía ser tomada.* Dabigatrán: días de inicio de la warfarina antes de suspender dabigatrán de acuerdo a la TFG [‡] - ≥50mL/min/1.73m ² : 3 días. - 30-50mL/min/1.73m ² : 2 días. - 15-30mL/min/1.73m ² : 1 día. - <15 mL/min/1.73m ² : no hay recomendaciones.
De AOD a un anticoagulante distinto a warfarina	Rivaroxabán, apixabán: suspenderlos e iniciar el anticoagulante distinto a warfarina al momento de la siguiente dosis. Dabigatrán: horas de espera luego de la última dosis de dabigatrán antes de iniciar el otro anticoagulante de acuerdo a la TFG: - ≥30mL/min/1.73m ² : 12 horas. - <30mL/min/1,73m ² : 24 horas.
De un anticoagulante distinto a warfarina a un AOD	Rivaroxabán, apixabán y dabigatrán: - HBPM u otro AOD: iniciar rivaroxabán, apixabán o dabigatrán dentro de las 2 horas antes de la siguiente dosis del anticoagulante distinto a warfarina que se va a suspender. - HNF en perfusión continua: parar la perfusión e iniciar el AOD al mismo tiempo.

*El INR durante la coadministración de rivaroxabán o apixabán con warfarina no es confiable.

‡El efecto de la warfarina será confiable dos días luego de suspender el dabigatrán.

HBPM: heparina de bajo peso molecular; HNF: heparina no fraccionada.

Fuente: Elaboración con base en (70-72).

Uso perioperatorio

El riesgo de sangrado asociado a una cirugía se debe evaluar frente al beneficio de continuar el tratamiento anticoagulante en cada caso según el tipo de procedimiento y factores como edad, TFG, fármacos que actúen sobre Gp-P o CYP450,

antiplaquetarios y sobre AOD—dosis, intervalo entre dosis y entre la última dosis y la toma de las pruebas de coagulación—(19,78). En caso de hemorragia, el tratamiento es de soporte y, teniendo en cuenta su vida media corta, está indicado el uso de plasma o complejos concentrados de trombina solo en caso de sangrado severo o transfusión masiva (Tabla 6) (79).

Tabla 6. Uso perioperatorio anticoagulantes orales directos y manejo del sangrado.

Interrupción sugerida (horas)				
TFG mL/min	Riesgo de sangrado	Rivaroxabán	Apixabán	Dabigatrán
>80	Bajo Alto	≥24 ≥48	≥24 ≥48	≥24 ≥48
50-79	Bajo Alto	≥24 ≥48	≥24 ≥48	≥36 ≥72
30-49	Bajo Alto	≥24 ≥48	≥24 ≥48	≥48 ≥96
15-29	Bajo Alto	≥36 ≥48		No indicado No indicado
<15		No indicado para ninguno		
Reinicio sugerido (horas)				
Inmovilidad	Riesgo de sangrado	Rivaroxabán	Apixabán	Dabigatrán
No	Bajo	24		
	Alto	48-72		
Sí	Alto	6-8 HBPM profiláctica 48-72 AOD		
Sangrado				
No compromete la vida		Interrogatorio, evaluar TFG, hemostasia local, mantener diuresis, soporte hídrico y transfusional, ácido tranexámico, desmopresina en casos especiales, hemodiálisis*		
Compromete la vida		Medidas previas + CCP 25 U/Kg (repetir 1 o 2 veces) CCPa 50 UI/Kg; max 200 UI/Kg/día - no beneficio adicional sobre CCP rFVIIa 90 µg/Kg - no evidencia sobre beneficio adicional y más costoso		

Riesgo bajo de sangrado: cirugía donde el sangrado se puede controlar con medidas locales y no comprometerá la función del órgano; riesgo alto de sangrado: cirugía mayor abdominal, cardiovascular, torácica, ortopédica, intracraneal, espinal, biopsia hepática o renal; CCP: concentrados de complejos de protrombina; CCPa: concentrados de complejos de protrombina activados; rFVIIa: preparados del factor VII activado recombinante.

Considerar tromboprolifaxis mecánica en todos los casos a menos que esté contraindicado

*Considerar en dabigatrán (55).

Fuente: Elaboración con base en Heidbuchel *et al.* (19) y Lai *et al.* (79).

Pérdida de dosis

Dada la vida media corta, la adherencia al tratamiento es un factor crítico. La suspensión de una sola dosis puede aumentar el riesgo de embolia o TEV; por lo cual, a continuación se presentan las conductas a tomar en caso de presentarse pérdida de dosis (70-72):

Rivaroxabán: si recibe 15mg c/12 horas puede ingerir dos tabletas en una sola toma para asegurar 30mg/día y continuar con su toma usual al día siguiente. Si recibe 20, 15 o 10mg/día tomar la dosis perdida inmediatamente.

Apixabán: tomarla inmediatamente y continuarla dos veces al día, sin doblar dosis.

Dabigatrán: tomarla inmediatamente el mismo día, excepto si faltan menos de seis horas para la siguiente dosis, nunca doblar la dosis.

Opciones de administración: el rivaroxabán y el apixabán pueden diluirse en agua para administrar por sonda gástrica. Las cápsulas de dabigatrán no deben ser alteradas.

Antídotos

Los antídotos, idarucizumab, andexanet alfa y aripazine se encuentran en desarrollo. El idarucizumab es un fragmento de anticuerpo contra el dabigatrán, la reversión del efecto es inmediato y su duración es dependiente de la dosis; un estudio fase III está en curso. El andexanet alfa es una

molécula modificada del factor Xa obtenida por tecnología recombinante que secuestra los inhibidores del factor Xa, permitiendo la inactivación del rivaroxabán, apixabán, edoxabán, heparinas de bajo peso molecular y fondaparinux; tres estudios fase III están en curso. Aripazine es una molécula sintética, catiónica e hidrosoluble diseñada para unirse a los inhibidores directos del factor Xa, inhibidores de trombina, heparinas y fondaparinux a través de enlaces de hidrógeno no covalentes e interacciones de cargas; estudios fase I y II están en curso (8).

Conclusión

La warfarina continúa siendo el anticoagulante oral más usado, pero los problemas mencionados y bien conocidos por los clínicos, además de la evidencia de no inferioridad en las indicaciones aprobadas y ausencia de monitorización, han permitido que el uso de los AOD sea cada vez más frecuente —a pesar del relativo alto costo y la falta de disponibilidad en el Plan Obligatorio de Salud en Colombia—. El aumento en la prescripción de los AOD es un reto para el médico, que va desde la dosificación y los cambios entre anticoagulantes hasta el tratamiento perioperatorio. Finalmente, la prescripción cuidadosa, apoyada en la evidencia, permitirá al clínico ganar experiencia con buenos resultados, siempre con el propósito de obtener el máximo beneficio y el menor riesgo para el paciente.

Conflicto de intereses

Ninguno declarado por los autores.

Financiación

Ninguna declarada por los autores.

Agradecimientos

A los doctores Juan Carlos Velásquez y Myriam Saavedra.

Referencias

1. **Hirsh J, Dalen JE, Deykin D, Poller L, Bussey H.** Oral anticoagulants. Mechanism of action, clinical effectiveness, and optimal therapeutic range. *Chest.* 1995;108(4 Suppl):231S-46. <http://doi.org/dgw8fp>.
2. **Baker WL, Cios DA, Sander SD, Coleman CI.** Meta-analysis to assess the quality of warfarin control in atrial fibrillation patients in the United States. *J. Manag. Care Pharm.* 2009;15(3):244-52. <http://doi.org/bc7z>.
3. **Ansell J, Hirsh J, Poller L, Bussey H, Jacobson A, Hylek E.** The pharmacology and management of the vitamin K antagonists: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest.* 2004;126(3 Suppl):204S-33. <http://doi.org/bpbzd5>.
4. **Eikelboom JW, Weitz JI.** New Anticoagulants. *Circulation.* 2010;121(13):1523-32. <http://doi.org/dzfbf2>.
5. **Kansal AR, Sorensen SV, Gani R, Robinson P, Pan F, Plumb JM, et al.** Cost-effectiveness of dabigatran etexilate for the prevention of stroke and systemic embolism in UK patients with atrial fibrillation. *Heart.* 2012;98(7):573-8. <http://doi.org/bc72>.
6. **Janzi A, Kos M.** Cost effectiveness of novel oral anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation depending on the quality of warfarin anticoagulation control. *Pharmacoeconomics.* 2015;33(4):395-408. <http://doi.org/bc73>.
7. **Ansell J.** Warfarin versus new agents: interpreting the data. *ASH Education Book.* 2010;2010(1):221-8. <http://doi.org/b723qp>.
8. **Gomez-Outes A, Suarez-Gea ML, Lecumberri R, Terleira-Fernandez AI, Vargas-Castrillon E.** Specific antidotes in development for reversal of novel anticoagulants: a review. *Recent Pat. Cardiovasc Drug Discov.* 2014;9(1):2-10. <http://doi.org/bc74>.
9. **Eby C.** Novel anticoagulants and laboratory testing. *Int. J. Lab. Hematol.* 2013;35(3):262-8. <http://doi.org/bc79>.
10. **Scaglione F.** New oral anticoagulants: comparative pharmacology with vitamin K antagonists. *Clin. Pharmacokinet.* 2013;52(2):69-82. <http://doi.org/bc8b>.
11. **Wong PC, Crain EJ, Xin B, Wexler RR, Lam PY, Pinto DJ, et al.** Apixaban, an oral, direct and highly selective factor Xa inhibitor: in vitro, antithrombotic and antihemostatic studies. *J. Thromb. Haemost.* 2008;6(5):820-9. <http://doi.org/bsn8xp>.
12. **Kubitza D, Becka M, Wensing G, Voith B, Zuehlsdorf M.** Safety, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of BAY 59-7939 —an oral, direct Factor Xa inhibitor— after multiple dosing in healthy male subjects. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2005;61(12):873-80. <http://doi.org/fh6ch5>.
13. **Barrett YC, Wang Z, Frost C, Shenker A.** Clinical laboratory measurement of direct factor Xa inhibitors: anti-Xa assay is preferable to prothrombin time assay. *Thromb. Haemost.* 2010;104(6):1263-71. <http://doi.org/d7jj8r>.
14. **Perzborn E, Roehrig S, Straub A, Kubitza D, Misselwitz F.** The discovery and development of rivaroxaban, an oral, direct factor Xa inhibitor. *Nat. Rev. Drug. Discov.* 2011;10(1):61-75. <http://doi.org/d74nsh>.
15. **Kubitza D, Becka M, Mueck W, Halabi A, Maatouk H, Klause N, et al.** Effects of renal impairment on the pharmacokinetics, pharmacodynamics and safety of rivaroxaban, an oral, direct Factor Xa inhibitor. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2010;70(5):703-12. <http://doi.org/ffh6p8>.
16. **Kubitza D, Roth A, Becka M, Alatrach A, Halabi A, Hinrichsen H, et al.** Effect of hepatic impairment on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of a single dose of rivaroxaban, an oral, direct Factor Xa inhibitor. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2013;76(1):89-98. <http://doi.org/bc8n>.
17. **Kubitza D, Becka M, Zuehlsdorf M, Mueck W.** Body weight has limited influence on the safety, tolerability, pharmacokinetics, or pharmacodynamics of rivaroxaban (BAY 59-7939) in healthy subjects. *J. Clin. Pharmacol.* 2007;47(2):218-26. <http://doi.org/cgqbf4>.

18. Kubitz D, Becka M, Zuehlsdorf M, Mueck W. Effect of food, an antacid, and the H₂ antagonist ranitidine on the absorption of BAY 59-7939 (Rivaroxaban), an oral, direct factor xa inhibitor, in healthy subjects. *J. Clin. Pharmacol.* 2006;46(5):549-58. <http://doi.org/bbrk4c>.
19. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Hacke W, Oldgren J, *et al.* European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace.* 2013;15(5):625-51. <http://doi.org/f234cw>.
20. Indications and Usage for Warfarin. New Zealand: Drugs.com; 2016 [Revised 2016 Jan; cited 2016 Mar 11]; Available from: <http://goo.gl/mbJ382>.
21. Haas S. Prevention of venous thromboembolism: recommendations based on the International Consensus and the American College of Chest Physicians Sixth Consensus Conference on Antithrombotic Therapy. *Clin. Appl. Thromb. Hemost.* 2001;7(3):171-7. <http://doi.org/cf43ph>.
22. Eriksson BI, Borris LC, Friedman RJ, Haas S, Huisman MV, Kakkar AK, *et al.* Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty. *N. Engl. J. Med.* 2008;358(26):2765-75. <http://doi.org/bkm8mt>.
23. Kakkar AK, Brenner B, Dahl OE, Eriksson B, Mouret P, Muntz J, *et al.* Extended duration rivaroxaban versus short-term enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total hip arthroplasty: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet.* 2008;372(9632):31-9. <http://doi.org/dg52wj>.
24. Lassen MR, Ageno W, Borris LC, Lieberman JR, Rosencher N, Bandel TJ, *et al.* Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty. *N. Engl. J. Med.* 2008;358(26):2776-86. <http://doi.org/dwdp27>.
25. Turpie AG, Lassen MR, Davidson BL, Bauer KA, Gent M, Kwong LM, *et al.* Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty (RECORD4): a randomised trial. *Lancet.* 2009;373(9676):1673-80. <http://doi.org/cdsrj>.
26. Cohen AT, Spiro TE, Büller HR, Haskell L, Hu D, Hull R, *et al.* Rivaroxaban for Thromboprophylaxis in Acutely Ill Medical Patients. *N. Engl. J. Med.* 2013;368(6):513-23. <http://doi.org/f25mj5>.
27. January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, Cigarroa JE, Cleveland JC, *et al.* 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: 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):e1-76. <http://doi.org/f2wfv9>.
28. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, Diener H, Hart R, Golitsyn S, *et al.* Apixaban in Patients with Atrial Fibrillation. *N. Engl. J. Med.* 2011;364(9):806-17. <http://doi.org/cfxgb3>.
29. Lip GYH, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. 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(2):263-72. <http://doi.org/c43wcq>.
30. 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(10):883-91. <http://doi.org/bbcf6w>.
31. Fox KA, Piccini JP, Wojdyla D, Becker RC, Halperin JL, Nessel CC, *et al.* Prevention of stroke and systemic embolism with rivaroxaban compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation and moderate renal impairment. *Eur. Heart J.* 2011;32(19):2387-94. <http://doi.org/b9t9x9>.
32. Holbrook A, Schulman S, Witt DM, Vandvik PO, Fish J, Kovacs MJ, *et al.* Evidence-based management of anticoagulant therapy: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: american college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2012;141(2 Suppl):e152S-84S. <http://doi.org/bc84>.
33. Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, Buller HR, Decousus H, Gallus AS, *et al.* Oral Rivaroxaban for Symptomatic Venous Thromboembolism. *N. Engl. J. Med.* 2010;363(26):2499-510. <http://doi.org/dg8w5c>.
34. Büller HR, Prins MH, Lensing AW, Decousus H, Jacobson BF, Minar E, *et al.* Oral Rivaroxaban for the Treatment of Symptomatic Pulmonary Embolism. *N. Engl. J. Med.* 2012;366(14):1287-97. <http://doi.org/bc9m>.
35. Raghavan N, Frost CE, Yu Z, He K, Zhang H, Humphreys WG, *et al.* Apixaban Metabolism and Pharmacokinetics after Oral Administration to Humans. *Drug Metab. Dispos.* 2009;37(1):74-81. <http://doi.org/c6gn5w>.
36. He K, Luetgen JM, Zhang D, He B, Grace JE, Xin B, *et al.* Preclinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of apixaban, a potent and selective factor Xa inhibitor. *Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet.* 2011;36(3):129-39. <http://doi.org/d4gvjmj>.
37. Cui Y, Song Y, Wang J, Yu Z, Schuster A, Barrett YC, *et al.* Single- and multiple-dose pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of apixaban in healthy Chinese subjects. *Clin. Pharmacol.* 2013;5:177-84. <http://doi.org/bc9n>.
38. Lassen MR, Raskob GE, Gallus A, Pineo G, Chen D, Portman RJ. Apixaban or Enoxaparin for Thromboprophylaxis after Knee Replacement. *N. Engl. J. Med.* 2009;361(6):594-604. <http://doi.org/bvmcdd>.
39. Lassen MR, Raskob GE, Gallus A, Pineo G, Chen D, Hornick P. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement (ADVANCE-2): a randomised double-blind trial. *Lancet.* 2010;375(9717):807-15. <http://doi.org/dkf9mv>.
40. Lassen MR, Gallus A, Raskob GE, Pineo G, Chen D, Ramirez LM. Apixaban versus Enoxaparin for Thromboprophylaxis after Hip Replacement. *N. Engl. J. Med.* 2010;363(26):2487-98. <http://doi.org/bsrbms>.
41. Imberti D, Gallerani M, Manfredini R. Therapeutic potential of apixaban in the prevention of venous thromboembolism in patients undergoing total knee replacement surgery. *J. Thromb Thrombolysis.* 2012;34(2):208-13. <http://doi.org/bc9p>.
42. Nieto JA, Espada NG, Merino RG, González TC. Dabigatran, Rivaroxaban and Apixaban versus Enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee or hip arthroplasty: Pool-analysis of phase III randomized clinical trials. *Thromb. Res.* 2012;130(2):183-91. <http://doi.org/bc9q>.
43. Goldhaber SZ, Leizorovicz A, Kakkar AK, Haas SK, Merli G, Knabb RM, *et al.* Apixaban versus Enoxaparin for Thromboprophylaxis in Medically Ill Patients. *N. Engl. J. Med.* 2011;365(23):2167-77. <http://doi.org/drz3x9>.

44. 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(11):981-92. <http://doi.org/d937xk>.
45. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, *et al.* Oral Apixaban for the Treatment of Acute Venous Thromboembolism. *N. Engl. J. Med.* 2013;369(9):799-808. <http://doi.org/9v4>.
46. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, *et al.* Apixaban for Extended Treatment of Venous Thromboembolism. *N. Engl. J. Med.* 2013;368(8):699-708. <http://doi.org/bc9r>.
47. Frost CE, Byon W, Song Y, Wang J, Schuster AE, Boyd RA, *et al.* Effect of ketoconazole and diltiazem on the pharmacokinetics of apixaban, an oral direct factor Xa inhibitor. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2015;79(5):838-46. <http://doi.org/bc9s>.
48. Huel NH, Nar H, Pripke H, Ries U, Stassen JM, Wiene W. Structure-Based Design of Novel Potent Nonpeptide Thrombin Inhibitors. *J. Med. Chem.* 2002;45(9):1757-66. <http://doi.org/bn7x5t>.
49. Stangier J. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of the oral direct thrombin inhibitor dabigatran etexilate. *Clin. Pharmacokinet.* 2008;47(5):285-95. <http://doi.org/c2h9pv>.
50. Stangier J, Rathgen K, Stähle H, Gansser D, Roth W. The pharmacokinetics, pharmacodynamics and tolerability of dabigatran etexilate, a new oral direct thrombin inhibitor, in healthy male subjects. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2007;64(3):292-303. <http://doi.org/d2jz5r>.
51. Stangier J, Eriksson BI, Dahl OE, Ahnfelt L, Nehmiz G, Stähle H, *et al.* Pharmacokinetic profile of the oral direct thrombin inhibitor dabigatran etexilate in healthy volunteers and patients undergoing total hip replacement. *J. Clin. Pharmacol.* 2005;45(5):555-63. <http://doi.org/dkrgb7>.
52. Stangier J, Stähle H, Rathgen K, Fuhr R. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the direct oral thrombin inhibitor dabigatran in healthy elderly subjects. *Clin. Pharmacokinet.* 2008;47(1):47-59. <http://doi.org/ct8tqg>.
53. Blech S, Ebner T, Ludwig-Schwellinger E, Stangier J, Roth W. The metabolism and disposition of the oral direct thrombin inhibitor, dabigatran, in humans. *Drug Metab Dispos.* 2008;36(2):386-99. <http://doi.org/ftn3tm>.
54. Stangier J, Stähle H, Rathgen K, Roth W, Shakeri-Nejad K. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of dabigatran etexilate, an oral direct thrombin inhibitor, are not affected by moderate hepatic impairment. *J. Clin. Pharmacol.* 2008;48(12):1411-9. <http://doi.org/cxm6f6>.
55. Stangier J, Rathgen K, Stähle H, Mazur D. Influence of renal impairment on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral dabigatran etexilate: an open-label, parallel-group, single-centre study. *Clin. Pharmacokinet.* 2010;49(4):259-68. <http://doi.org/dr3hrp>.
56. Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, Kurth AA, van Dijk CN, Frostick SP, *et al.* Dabigatran etexilate versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip replacement: a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet.* 2007;370(9591):949-56. <http://doi.org/dfq32v>.
57. Eriksson BI, Dahl OE, Huo MH, Kurth AA, Hantel S, Hermansson K, *et al.* Oral dabigatran versus enoxaparin for thromboprophylaxis after primary total hip arthroplasty (RE-NOVATE II*). A randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Thromb Haemost.* 2011;105(4):721-9. <http://doi.org/cqgs9j>.
58. Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, Kurth AA, van Dijk CN, Frostick SP, *et al.* Oral dabigatran etexilate vs. subcutaneous enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement: the RE-MODEL randomized trial. *J. Thromb Haemost.* 2007;5(11):2178-85. <http://doi.org/bjprbt>.
59. Ginsberg JS, Davidson BL, Comp PC, Francis CW, Friedman RJ, Huo MH, *et al.* Oral thrombin inhibitor dabigatran etexilate vs North American enoxaparin regimen for prevention of venous thromboembolism after knee arthroplasty surgery. *J. Arthroplasty.* 2009;24(1):1-9. <http://doi.org/bvjm86>.
60. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Perekh A, *et al.* Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med.* 2009;361(12):1139-51. <http://doi.org/bcqqdq>.
61. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Mismetti P, Schellong S, Eriksson H, *et al.* Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N. Engl. J. Med.* 2009;361(24):2342-52. <http://doi.org/dsm8kh>.
62. Eisert WG, Huel N, Stangier J, Wiene W, Clemens A, van Ryn J. Dabigatran: an oral novel potent reversible non-peptide inhibitor of thrombin. *Arterioscler Thromb Vasc. Biol.* 2010;30(10):1885-9. <http://doi.org/cpnzdb>.
63. Härtter S, Sennewald R, Nehmiz G, Reilly P. Oral bioavailability of dabigatran etexilate (Pradaxa®) after co-medication with verapamil in healthy subjects. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2013;75(4):1053-62. <http://doi.org/bc9t>.
64. Delavenne X, Ollier E, Basset T, Bertolletti L, Accassat S, Garcia A, *et al.* A semi-mechanistic absorption model to evaluate drug-drug interaction with dabigatran: application with clarithromycin. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2013;76(1):107-13. <http://doi.org/bc9v>.
65. Härtter S, Koenen-Bergmann M, Sharma A, Nehmiz G, Lemke U, Timmer W, *et al.* Decrease in the oral bioavailability of dabigatran etexilate after co-medication with rifampicin. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2012;74(3):490-500. <http://doi.org/bc9w>.
66. Härtter S, Sennewald R, Schepers C, Baumann S, Fritsch H, Friedman J. Pharmacokinetic and pharmacodynamic effects of comedication of clopidogrel and dabigatran etexilate in healthy male volunteers. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2013;69(3):327-39. <http://doi.org/bc9x>.
67. Consulta datos de productos. Bogotá, D.C.: INVIMA; 2015 [cited 2015 Jan 3]; Available from: <http://goo.gl/GOHQAn>.
68. Holbrook A, Schulman S, Witt DM, Vandvik PO, Fish J, Kovacs MJ, *et al.* Evidence-based management of anticoagulant therapy: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: american college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2012;141(2 Suppl):e152S-84. <http://doi.org/bc84>.
69. Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, Danchin N, Fitzmaurice D, Galie N, *et al.* 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur. Heart J.* 2014;35(43):3033-69. <http://doi.org/9vr>.

70. Janssen Pharmaceuticals Inc. Xarelto® Full prescribing information. 2014 [cited 2015 Jan 3]; Available from: <http://goo.gl/dHjhrM>.
71. Bristol-Myers Squibb Company, Pfizer Inc. Eliquis® Full prescribing information. 2014 [cited 2015 Jan 3]; Available from: <http://goo.gl/tXIKq8>.
72. Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals Inc. Pradaxa® Full prescribing information. 2012 [cited 2015 Jan 3]; Available from: <http://goo.gl/53e3CI>.
73. 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(5):669-76. <http://doi.org/fzc369>.
74. Larsen TB, Rasmussen LH, Gorst-Rasmussen A, Skjøth F, Rosenzweig M, Lane DA, *et al.* Myocardial Ischemic Events in 'Real World' Patients with Atrial Fibrillation Treated with Dabigatran or Warfarin. *Am. J. Med.* 2014;127(4):329-36.e4. <http://doi.org/t2wz7q>.
75. Douxfils J, Buckinx F, Mullier F, Minet V, Rabenda V, Reginster JY, *et al.* 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;3(3):e000515. <http://doi.org/bc9z>.
76. Hohnloser SH, Lip GY. DAbigatran and myocardial infarction. *Chest*. 2015;147(2):e70-1. <http://doi.org/bc92>.
77. Davidson BL. The association of direct thrombin inhibitor anticoagulants with cardiac thromboses. *Chest*. 2015;147(1):21-4. <http://doi.org/bc93>.
78. Fleisher LA, Fleischmann KE, Auerbach AD, Barnason SA, Beckman JA, Bozkurt B, *et al.* 2014 ACC/AHA Guideline on Perioperative Cardiovascular Evaluation and Management of Patients Undergoing Noncardiac Surgery A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014;130(24):e278-333. <http://doi.org/bc94>.
79. Lai A, Davidson N, Galloway SW, Thachil J. Perioperative management of patients on new oral anticoagulants. *Br. J. Surg.* 2014;101(7):742-9. <http://doi.org/bc95>.