

Inhibidores directos de trombina

Raúl Carrillo Esper,* Cristhian Ronaldt Arias Delgadillo,** Diego Sánchez Ríos***

RESUMEN

Los inhibidores directos de trombina son una nueva clase de fármacos inhibidores de la trombina que tienen como mecanismo de acción la inactivación de la trombina sin el requerimiento de cofactores plasmáticos, la inhibición de la trombina libre y la unida a fibrina con un bajo potencial de unión a proteínas plasmáticas. El objetivo de esta revisión es describir los mecanismos de acción y farmacología clínica de los inhibidores directos de trombina y los resultados de los principales ensayos clínicos realizados con esta nueva clase de medicamentos. **Palabras clave:** inhibidores directos de trombina, trombina, trombosis.

ABSTRACT

Direct thrombin inhibitors are selective inhibitors of this enzyme. Direct thrombin inhibitors inactivate thrombin without requiring any plasma cofactor, inhibit both free and fibrin-bound thrombin, and do not appreciably bind to plasma proteins. This review will report on the mechanism of action and clinical pharmacology of direct antithrombin agents and on the results of the clinical trials performed with direct thrombin inhibitors.

Key words: Direct thrombin inhibitors, thrombin, thrombosis

Las trombosis arterial y venosa son causas importantes de morbilidad y mortalidad.^{1,2} La trombosis arterial se considera la causa más común de síndromes coronarios agudos, infarto de miocardio, evento vascular cerebral isquémico y gangrena de extremidades,³ y a la trombosis venosa, como la trombosis venosa profunda que conduce a embolia pulmonar y al síndrome post-flebítico.⁴

Los trombos arteriales consisten en agregados de plaquetas que se mantienen unidos por fibrina.⁵ Debido al predominio de plaquetas, las estrategias para inhibir la trombogénesis arterial se centran, principalmente, en medicamentos que bloquean la función plaquetaria. Los anticoagulantes se indican para la prevención de eventos cardioembólicos en pacientes con fibrilación auricular o portadores de válvulas cardíacas mecánicas.⁶ Los trombos venosos están compuestos, principalmente, de fibrina y conglomerados de eritrocitos que contienen pocas plaquetas.⁷ Por el predominio de fibrina en el trombo venoso, los anticoagulantes son los fármacos de elección para la prevención y tratamiento de la enfermedad tromboembólica venosa.⁸

Debido al papel central del tromboembolismo en la enfermedad cardiovascular, la inhibición de la trombosis se ha convertido en una estrategia terapéutica clave. La heparina es aún el agente antitrombótico más utilizado. Existen algunas desventajas para su indicación, incluido su efecto anticoagulante y la muy variable dosis-respuesta, la incapacidad para inhibir la trombina unida al coágulo, un potencial efecto proagregante sobre las plaquetas, la vulnerabilidad al factor plaquetario 4 (FP4), el efecto de rebote protrombótico a la suspensión del tratamiento y el

* Academia Nacional de Medicina. Academia Mexicana de Cirugía. Profesor titular de Posgrado de Medicina del Enfermo en Estado Crítico. Jefe de la Unidad de Terapia Intensiva de la Fundación Clínica Médica Sur, México, DF.

** Residente de tercer año de Medicina Interna. Hospital General Manuel Gea González.

*** Residente de cuarto año de Medicina Interna. Hospital General Manuel Gea González.

Correspondencia: Dr. Raúl Carrillo Esper. Unidad de Terapia Intensiva. Fundación Clínica Médica Sur. Puente de Piedra 47, colonia Toriello Guerra, México, DF.

Recibido: 10 de agosto, 2010. Aceptado: noviembre, 2010

Este artículo debe citarse como: Carrillo-Esper R, Arias-Delgadillo CR, Sánchez-Ríos D. Inhibidores directos de trombina. Med Int Mex 2011;27(1):38-51.

riesgo de causar trombocitopenia inducida por heparina.⁹ Con estos factores en cuenta se han evaluado múltiples agentes como potenciales sustitutos de la heparina, como los inhibidores directos de trombina que ofrecen muchas ventajas sobre la heparina.¹⁰ Los inhibidores directos de trombina se han estudiado para muchas indicaciones, como la trombocitopenia inducida por heparina, la profilaxis y el tratamiento de la enfermedad tromboembólica venosa,¹¹ síndromes coronarios agudos con y sin angioplastia coronaria transluminal percutánea¹² y la fibrilación auricular no valvular, entre otros.

El objetivo de este trabajo es actualizar a la comunidad médica en relación con los inhibidores directos de trombina y sus indicaciones terapéuticas en la práctica clínica.

DEFINICIÓN

La trombina (Factor II) es la enzima efectora clave responsable del último paso en la formación del trombo (convierte fibrinógeno a fibrina), puede ser inhibida de forma directa o indirecta. Los anticoagulantes tradicionales, como la heparina y los antagonistas de la vitamina K, son inhibidores indirectos (a través de la antitrombina o del cofactor de heparina II). Los inhibidores directos de trombina bloquean directamente a la molécula de trombina sin la necesidad de un cofactor y, de esta manera, evitan su interacción con sustratos.¹³ Cuadro 1

HISTORIA

El reconocimiento de los inhibidores naturales de la coagulación (posteriormente conocidos como inhibidores directos de trombina) proviene del estudio de los animales hematófagos. Durante el desarrollo evolutivo, la hematofagia es característica de varias especies de animales, particularmente las sanguijuelas y los insectos.^{14,15} Esta forma de nutrición hizo necesario desarrollar sustancias para contrarrestar la coagulación en el huésped.^{16,17}

Sin duda, el animal hematófago mejor estudiado es la sanguijuela, *Hirudo medicinalis*. Aunque el uso de sanguijuelas para uso médico se remonta a los antiguos griegos¹⁸ Haycraft fue el primero en describir, en 1884, las propiedades antitrombóticas de la saliva de la sanguijuela.²⁰

El aislamiento de la fracción activa hirudina del tejido salival de la sanguijuela se realizó a finales de 1800. La hirudina (el inhibidor de la trombina más potente identificado

Cuadro 1. Funciones de la trombina

EFFECTOS HEMOSTÁTICOS DE LA TROMBINA

Formación del coágulo

Ruptura del fibrinógeno → Fibrina
Ruptura del factor XIII → Factor XIIIa

Amplificación del coágulo

Ruptura del factor V → Factor Va
Ruptura del factor VIII → Factor VIIIa
Aumenta la retroalimentación para la posterior activación de la trombina

Activación plaquetaria

Estimula la agregación plaquetaria
Estimula la liberación de las plaquetas de almacenamiento
Aumenta la formación de tromboxano A2 (que después activa las plaquetas)

Inhibidores fisiológicos de la coagulación

Activa la proteína C a PCa: trombomodulina

EFFECTOS NO-HEMOSTÁTICOS DE LA TROMBINA

Efecto en los leucocitos

Estimula la quimiotaxis
Desencadena la generación de citocinas

Efecto en las células endoteliales

Efectos en la síntesis y liberación de prostaciclina, óxido nítrico, activador tisular del plasminógeno, endotelina, factor tisular.

Efectos en otros tejidos

Fibroblastos: proliferación
Músculo liso: mitogénesis

Otros posibles efectos

Células neoplásicas: afecta la adherencia, metástasis, proliferación celular.

PCa: proteína C activada

hasta ahora) es el prototipo de inhibidores directos de trombina; fue el primer anticoagulante parenteral que se utilizó. En 1909 se utilizó para tratar a pacientes con eclampsia.²¹ En 1926 se utilizó en pacientes en hemodiálisis,²² pero problemas de biodisponibilidad y depuración condujeron a su abandono tras el descubrimiento de la heparina.

MECANISMO DE ACCIÓN

Después de la lesión de la pared de un vaso, el factor tisular se expone en la superficie del endotelio dañado. La interacción entre el factor tisular y el factor VII del plasma activa la cascada de la coagulación y produce trombina por la activación progresiva de una serie de proenzimas. La trombina (Factor II) es una proteasa de serina con un sustrato de alta especificidad,²² tiene un papel central en el proceso de coagulación: convierte el fibrinógeno en fibrina soluble; activa los factores V, VIII y XI, que generan más

trombina y estimula a las plaquetas. Además, mediante la activación del factor XIII, la trombina favorece la formación de enlaces cruzados entre las moléculas de fibrina; de esta manera estabiliza el coágulo.²³

Los inhibidores directos de trombina ejercen su efecto al interactuar directamente con la molécula de trombina sin la necesidad de un cofactor. Estos agentes ofrecen muchas ventajas sobre la heparina, incluida la inhibición no solo de la trombina circulante, sino también de la unida al coágulo. Una respuesta anticoagulante más predecible, ya que no se unen a las proteínas plasmáticas y no son neutralizados por el factor plaquetario 4, la ausencia de cofactores necesarios como la antitrombina o cofactor de heparina II, la inhibición de la agregación plaquetaria inducida por trombina y la ausencia de inducción de trombocitopenia.¹³ Cuadro 3

Los agentes antitrombina pueden bloquear la acción de la trombina mediante la unión a tres sitios: el sitio activo o catalítico y dos exositos. El exosito-1, situado junto al sitio activo, actúa como un muelle para sustratos como la fibrina, garantizando la orientación correcta de los enlaces peptídicos en el sitio activo. El exosito-2 es el sitio de unión para los inhibidores indirectos de trombina (heparina y complejo antitrombina-III).²⁴ Figuras 1 y 2

De acuerdo con el tipo de bloqueo, los inhibidores directos de trombina pueden diferenciarse en bivalentes, que bloquean el sitio activo y el exosito 1, y en univalentes que sólo se unen al sitio activo. Los inhibidores directos de trombina bivalentes incluyen a la hirudina y la bivalirudina; mientras que el argatroban, melagatrán (y su precursor oral, ximelagatrán), y dabigatrán son inhibidores directos de trombina univalentes. La hirudina nativa y las hirudinas recombinantes (lepirudina y desirudina) forman un complejo irreversible 1:1 con trombina.²⁵ De manera similar, la bivalirudina, una hirudina sintética, se unen al sitio activo y al exosito 1,²⁶ pero una vez unido, se escinde por la trombina, restaurando así las funciones de su sitio activo.²⁷ Por lo tanto, en contraste con las hirudinas, la bivalirudina produce sólo una inhibición transitoria de la trombina.

Los inhibidores directos de trombina univalentes al interactuar sólo con el sitio activo, inactivan la trombina unida a fibrina.²⁸ El argatroban y el melagatrán (al igual que la bivalirudina) se disocian de la trombina, dejando una pequeña cantidad de trombina libre, enzimáticamente activa, disponible para la interacción hemostática.²⁹

Al reducir la activación mediada por la trombina de las plaquetas, los inhibidores directos de trombina también tienen un efecto antiagregante plaquetario.³⁰ Debido a que los inhibidores directos de trombina no se unen a las proteínas plasmáticas, estos agentes producirían una respuesta más predecible que la heparina no fraccionada y sería más eficaz que la heparina de bajo peso molecular, ya que inhiben la trombina unida a fibrina.

Farmacocinética y farmacodinamia

Los inhibidores directos de trombina de eliminación renal predominante, como la hirudina, melagatrán y dabigatrán, pueden acumularse en pacientes con deterioro de la función renal.²⁹ Aunque la sobreanticoagulación con hirudina en pacientes con insuficiencia renal se puede manejar con hemofiltración de volumen alto con membranas de hemodiálisis permeables a hirudina,³¹ los datos disponibles siguen siendo escasos.

Los estudios en animales sugieren que las concentraciones plasmáticas excesivas de melagatrán pueden manejarse por hemodiálisis o con la administración de concentrados de protrombina activada.²⁹ Debido a que los pacientes con insuficiencia renal grave se han excluido de los estudios clínicos, la seguridad de los inhibidores directos de trombina de eliminación renal está aún por determinar. La bivalirudina es sólo parcialmente eliminada por los riñones y el metabolismo hepático y la proteólisis en otros sitios también contribuyen a su eliminación.³² Sin embargo, la vida media de la bivalirudina se prolonga en casos de insuficiencia renal grave, y es necesario ajustar la dosis.³³ El argatroban es de eliminación predominantemente hepática y requiere ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia hepática.³⁴ La aspirina no parece influir en las concentraciones plasmáticas de inhibidores directos de trombina.³⁵

Inhibidores directos de trombina

Las características individuales de cada uno de los inhibidores directos de trombina se señalan en los Cuadros 2 y 4.

La **hirudina** fue el primer agente de la clase de los inhibidores directos de trombina desarrollados para uso clínico. Es un polipéptido específico de la trombina, cuenta con 65 aminoácidos (7000 d). La hirudina, en sí, no está disponible comercialmente; sin embargo, su descubrimiento condujo, mediante técnicas de recombinación, al desarrollo de sus derivados (lepirudina y desirudina).

Cuadro 2. Farmacología de los inhibidores directos de la trombina

Característica	Hirudinas recombinantes	Bivalirudin	Argatroban	Ximelagatran y melagatran	Dabigatran
Vía de administración	IV, SC	IV	IV	IV SC (melagatran) VO (ximelagatran)	VO
Vida media plasmática	IV; 60 min, SC; 120 min.	25 min	45 min	IV y SC; 2-3 hr. VO; 3-5 hr.	12 hr
Vía de depuración	Renal	Renal, hepática, otros sitios.	Hepática	Renal	Renal

Las hirudinas recombinantes incluyen lepirudina y desirudina. IV; vía intravenosa, SC; sub-cutáneo, VO; vía oral.

Cuadro 3. Mecanismos de acción de la trombina

1. La trombina tiene un papel central en la trombogénesis.
2. Amplifica su propia generación.
3. Activa los factores V, VIII y XI, proporciona la retroalimentación positiva para aumentar (aún más) la formación de trombina.
4. Activa las plaquetas: es un potente agonista.
5. Convierte el fibrinógeno en fibrina coagulable.
6. Activa el factor XIII para el entrecruzamiento de la fibrina y se forme un coágulo estable.
7. Aumenta la resistencia de la trombina a la fibrinólisis.

Cuadro 4. Mecanismos de acción de los inhibidores directos de trombina

1. Inhiben la trombina unida a fibrina.
2. Se unen a la trombina en su sitio activo.
3. Inhiben la activación del factor plaquetario 4 (un agonista que inactiva a la heparina).
4. Proporcionan respuestas anticoagulantes más predecibles, ya que no se unen a proteínas plasmáticas y no tienen interacciones fármaco-fármaco.

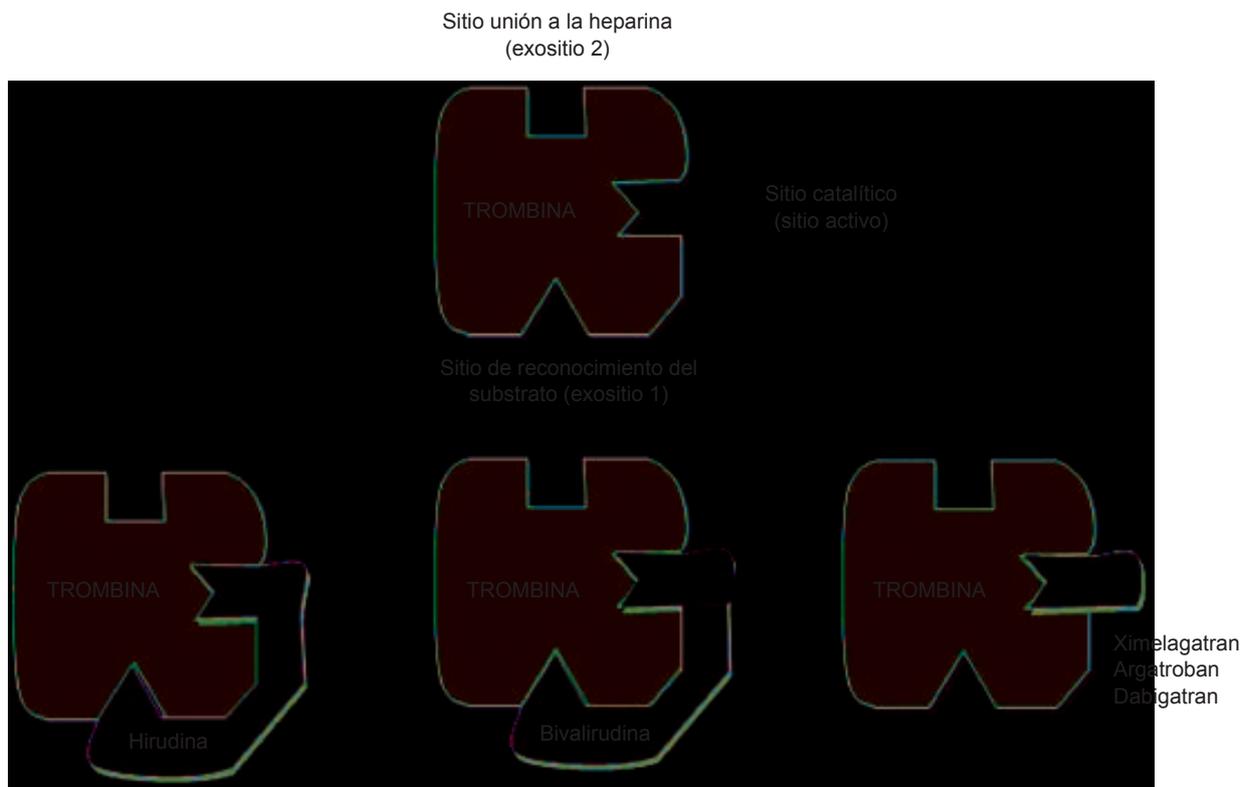


Figura 1. Los agentes antitrombina pueden bloquear la acción de la trombina mediante la unión a tres sitios.

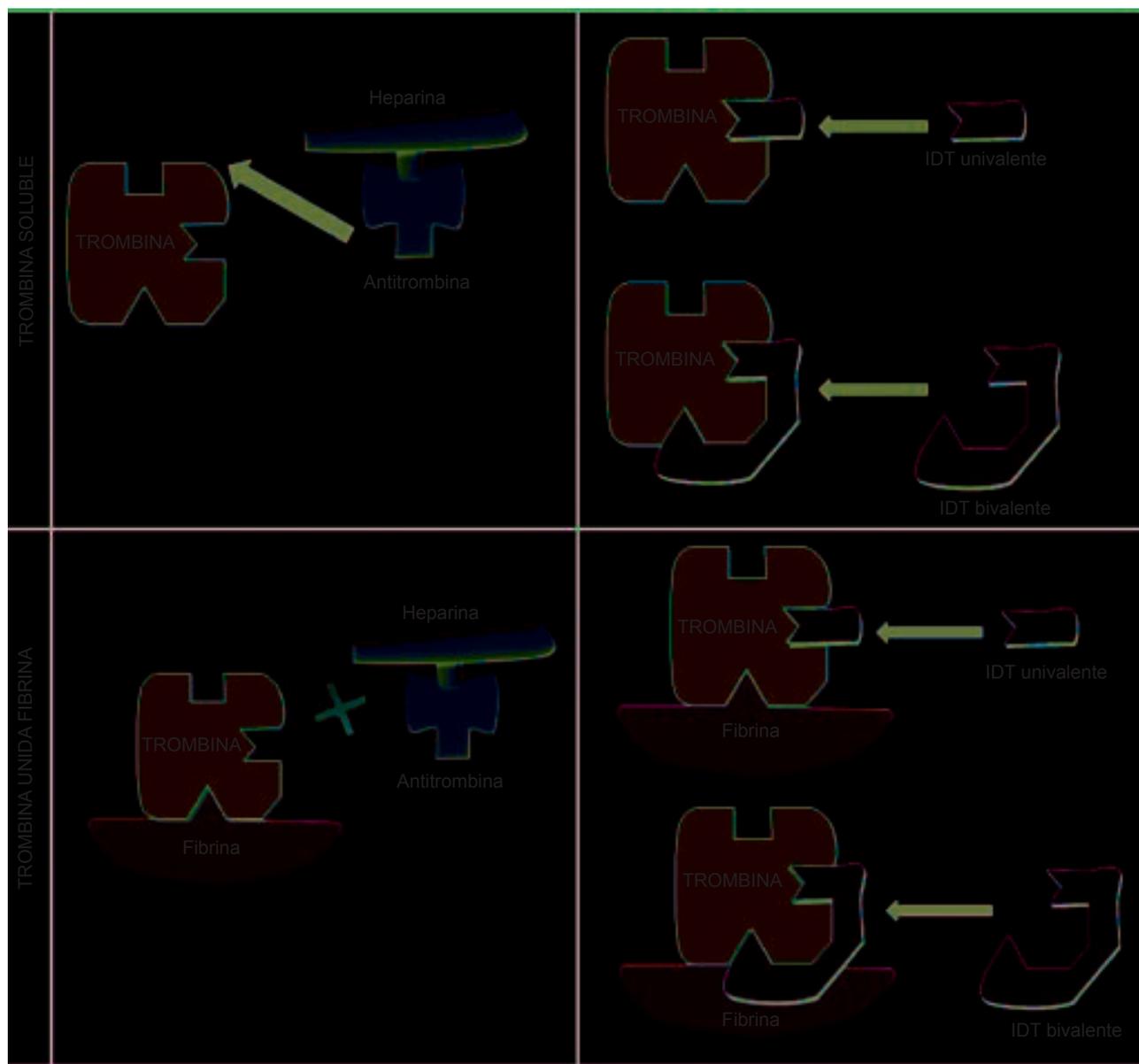


Figura 2. Mecanismo de acción de los inhibidores directos de trombina, en comparación con heparina.

Las hirudinas son potentes inhibidores específicos de la trombina, que forman un complejo reversible muy lento, debido a su unión en el sitio activo y en el exosito-1 de la trombina. Debido a esta unión bivalente, las hirudinas son los inhibidores más potentes de la trombina. Las hirudinas recombinantes (r-hirudinas) carecen del residuo de tirosina sulfatada en la posición 63 y, por tanto, se conocen como desulfatohirudinas o desirudinas. En comparación

con la hirudina, las desirudinas tienen una afinidad 10 veces menor por la trombina, pero siguen siendo potentes inhibidores.¹³

La **lepirudina** es una hirudina recombinante, derivada de levaduras, es bivalente debido a que se une simultáneamente al sitio activo y al exosito 1 formando un complejo no covalente e irreversible 1:1 con la trombina, inhibiendo así todos sus efectos biológicos. La lepirudina

se distribuye en el líquido extracelular y se caracteriza por una vida media inicial después de la infusión intravenosa de aproximadamente 10 minutos. Administrada por vía subcutánea, la concentración máxima se alcanza en 3 a 4 horas. Curiosamente, no se transporta en el sistema nervioso central o en la leche materna.³⁶ El metabolismo se produce por la liberación de aminoácidos por hidrólisis del fármaco original. La eliminación es principalmente por vía renal (sin cambios 35%); se caracteriza por una vida media de eliminación de 1-3 horas en voluntarios jóvenes sanos. Requiere ajuste de dosis en insuficiencia renal. En pacientes con depuración de creatinina <15 mL/min y en hemodiálisis, la vida media de eliminación se prolonga hasta dos días. En general, la vida media puede considerarse aproximadamente de una hora.

Su uso se asocia con hemorragia, debido a su fuerte y casi irreversible unión con la trombina. La dosis debe ser monitorizada y ajustada con base en el tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa) de 1.5 a 2.5 veces por encima del valor basal. El riesgo de hemorragia aumenta por encima de este rango sin un aumento significativo en su eficacia.³⁷ Actualmente, no existe ningún antídoto farmacológico disponible para revertir los efectos de la hirudina o sus derivados.

Desirudina. Las dificultades técnicas para aislar cantidades suficientes de hirudina también condujeron al desarrollo de la desirudina, otra hirudina recombinante. La desirudina alcanza su concentración máxima en 1 a 3 horas después de ser administrada por vía subcutánea, tiene una vida media de eliminación de aproximadamente dos horas, entre 80 a 90% de la eliminación es por vía renal y por metabolismo. La excreción urinaria total del fármaco sin cambios es de 40 al 50% de la dosis administrada. Se debe monitorizar el TTPa en pacientes con insuficiencia hepática o insuficiencia renal moderada, el TTPa no debe ser mayor de dos veces el basal, si se eleva por encima de ese rango, se reduce la dosis y si es necesario se suspende hasta que las concentraciones de TTPa retornen a menos de dos veces las basales. Además, se recomienda la reducción de dosis en pacientes con insuficiencia renal. No existe un antídoto específico para la desirudina; sin embargo, el efecto anticoagulante puede ser parcialmente revertido con concentrados plasmáticos ricos en trombina y las concentraciones de TTPa pueden reducirse con la administración intravenosa de desmopresina (0.3 mg/kg).³⁸

Bivalirudina. Es un inhibidor directo de trombina específico y reversible, que consiste en un polipéptido sintético bivalente de 20 aminoácidos. Inhibe directamente a la trombina por su unión específica en el sitio catalítico y en el exosito 1 de la trombina circulante y la unida al coágulo. La unión de la bivalirudina con la trombina es reversible debido a que la trombina rompe lentamente el enlace bivalirudina -Arg3-Pro4, lo que resulta en la recuperación de las funciones de sitio activo de trombina.³⁸ Esta unión reversible es un mecanismo para un mejor perfil de seguridad de la bivalirudina en comparación con hirudina y la heparina.³⁹ Al igual que los otros inhibidores directos de trombina aún no se dispone del antídoto específico para revertir sus efectos. La bivalirudina se elimina, principalmente, por proteólisis y por metabolismo hepático, con eliminación renal de aproximadamente 20%. Los pacientes con insuficiencia renal moderada (depuración de creatinina de 30-60 mL/min) y grave (10-29 mL/min) tienen disminución de 20% en la eliminación del fármaco. La vida media del fármaco en pacientes con función renal normal es aproximadamente de 25 minutos.³⁸ El tiempo de coagulación activado puede utilizarse para monitorizar el efecto anticoagulante de la bivalirudina.

La dosis recomendada es de 0.75 mg/kg en bolo intravenoso, seguida de una infusión intravenosa de 1.75 mg/kg/h mientras dura la coronariografía percutánea y se puede mantener hasta cuatro horas. Después de la infusión inicial de cuatro horas, la infusión se reduce a 0.2 mg/kg/h, y si es necesario se puede mantener hasta 20 horas.

Argatrobán. Es un inhibidor directo de trombina de bajo peso molecular (527 d) que se une de forma reversible al sitio activo de la trombina y, al igual que los otros inhibidores directos de trombina, no requiere de un cofactor (como la antitrombina III). El argatrobán también ejerce su acción antitrombótica induciendo otras reacciones, incluida la formación de fibrina, la activación de factores de coagulación V, VIII y XIII, la activación de la proteína C, y la agregación plaquetaria. Es selectivo para la trombina y tiene, además, un leve efecto en relación con proteasas de serina. El metabolismo principalmente es hepático por hidroxilación y aromatización. El metabolismo por la CYP3A4-5 a cuatro metabolitos conocidos desempeña un papel menor. El argatrobán inalterado es el componente principal de plasma. La concentración plasmática del metabolito M1 es de 0 a 20% del fármaco original y es tres a cinco veces más débil.⁴⁰ La vida media de eliminación es

de 39 a 51 minutos, pero se extiende hasta aproximadamente 181 minutos en la insuficiencia hepática, por lo que la dosis debe reducirse cuando se utiliza en este grupo de pacientes. El TTPa y el tiempo de coagulación activado pueden utilizarse para monitorizar el efecto anticoagulante del argatrobán. El agente se elimina, principalmente, a través de la secreción biliar y no es necesario el ajuste de dosis para la insuficiencia renal. La dosis inicial recomendada es de 2 mg/kg/min administrada por infusión IV. La dosificación suele titularse para mantener un TTPa de 1.5 a 3 veces el basal (sin exceder 100 segundos), con una dosis máxima recomendada de 10 mg/kg/min. En pacientes con insuficiencia hepática la dosis inicial es de 0.5 mg/kg/min.⁴¹ En pacientes críticamente enfermos con disfunción orgánica múltiple, la dosis inicial recomendada es de 0.2 mcg/kg/min.⁴²

Ximelagatrán. Es un profármaco que fue especialmente diseñado para superar la escasa biodisponibilidad oral de su fármaco activo, el melagatrán; contiene dos residuos protectores, un grupo hidroxilo y otro grupo éster, creando un gran aumento de la lipofiliidad y del coeficiente de permeabilidad a través de las células epiteliales, dejando una biodisponibilidad oral de aproximadamente 18 a 24% en seres humanos con baja variabilidad interindividual en las concentraciones plasmáticas resultantes de melagatrán. Tras la absorción, el ximelagatrán se convierte en melagatrán por la reducción de la hidroxiamidina a etilmelagatrán seguida de la hidrólisis a melagatrán; o por hidrólisis en hidroxilmelagatrán seguido por reducción a melagatrán.⁴³ El melagatrán ya no es metabolizado y, posteriormente, se excreta sobre todo por vía renal. El ximelagatrán, por sí mismo, y el hidroxilmelagatrán tienen actividad anticoagulante mínima.⁴⁴ El melagatrán es una molécula pequeña, con un peso molecular de 429 d.⁴⁵ Los parámetros farmacocinéticos del melagatrán tras la administración del ximelagatrán oral se han medido utilizando melagatrán parenteral como elemento de comparación, la biodisponibilidad es independiente de la dosis.⁴⁴ El ximelagatrán se absorbe rápidamente, con concentraciones máximas alcanzadas alrededor de una hora después de su administración.⁴⁶ Enseguida de la administración de ximelagatrán oral, el tiempo promedio hasta la concentración máxima de melagatrán en plasma es de 1.8 a 3.3 horas. El volumen de distribución es de 2 a 2.5 L/kg. La eliminación plasmática es de 23 a 34 L/h (y con insuficiencia renal es de aproximadamente 48 L/h),

y la vida media de eliminación es entre 2.6 y 4.8 horas (alrededor de nueve horas en insuficiencia renal).⁴³ La insuficiencia hepática leve a moderada no tiene efecto significativo sobre la farmacocinética o la farmacodinamia del ximelagatrán.⁴⁷ Con excepción de los pacientes con insuficiencia renal grave o con peso corporal muy bajo, no se necesita la reducción de la dosis. El ximelagatrán y el melagatrán no los metabolizan las enzimas microsomaes hepáticas conocidas. La ingestión de etanol no altera la farmacocinética o la farmacodinamia del ximelagatrán.⁴³ Uno de los principales problemas de seguridad asociados con el uso de ximelagatrán es el potencial desarrollo de toxicidad hepática inducida por fármacos. En varios ensayos se han reportado alteraciones en las pruebas de función hepática (concretamente aumento en la alanina y la aminotransferasa de más de tres veces el límite superior normal) con ximelagatrán.

El ximelagatrán fue el primer agente oral, en los últimos 50 años, para tratar de superar los principales problemas clínicos que origina la warfarina. Sin embargo, sus ventajas no superan los riesgos en comparación con los anticoagulantes tradicionales.

Dabigatrán. Es otro inhibidor directo de trombina oral emergente, de bajo peso molecular (actualmente en desarrollo clínico). Por la pobre biodisponibilidad oral del dabigatrán se desarrolló el profármaco activo por vía oral (dabigatrán etexilato). Al igual que el melagatrán, el etexilato es un inhibidor de la trombina específico, competitivo y reversible. La biodisponibilidad del dabigatrán es de 3.5 a 5%.⁴⁸ El agente se elimina por vía renal; en pacientes con insuficiencia renal se recomienda disminuir la dosis. El metabolismo del dabigatrán es independiente del sistema enzimático citocromo P450.⁴⁹ La vida media de eliminación es de 14 a 17 horas, y en comparación con el ximelagatrán, la administración de una dosis al día puede ser un enfoque apropiado. Al igual que el ximelagatrán, el dabigatrán puede administrarse en varias dosis sin monitorización de la anticoagulación. En algunos estudios se reportó elevación de enzimas hepáticas.

Rivaroxban. El rivaroxabán es un nuevo inhibidor directo de trombina con buena biodisponibilidad por vía oral. Se indica para la prevención de tromboembolismo venoso en enfermos en reemplazo total de cadera y rodilla. En cuatro ensayos clínicos, denominados RECORD, se demostró que el ribaroxabán fue más efectivo que la heparina de bajo peso molecular como tromboprolíptico en cirugía ortopédica de reemplazo articular, sin que hu-

quiera mayor riesgo de hemorragia. Tiene varias ventajas en relación con los anticoagulantes orales y la heparina de bajo peso molecular, entre los que destacan su fácil administración, una dosis fija de 10 mg cada 24 horas y que no requiere pruebas de coagulación y ajuste de dosis. Otras potenciales indicaciones son la fibrilación auricular y los síndromes coronarios agudos.^{50,51}

Indicaciones terapéuticas

La indicación y estudio de los inhibidores directos de trombina se ha enfocado, principalmente, en profilaxis de trombosis venosa profunda, trombocitopenia por heparina, y en pacientes en angioplastia coronaria percutánea. (Cuadro 5)

Trombocitopenia inducida por heparina

Se caracteriza por la formación de anticuerpos tipo IgG secundaria a la administración de heparina que se unen a las plaquetas y producen inmunocomplejos que llevan a una activación plaquetaria intravascular con disminución de la vida media de la plaqueta. Estos anticuerpos también producen una activación del endotelio, con generación subsecuente de trombina.⁵² Todo esto, en conjunto, produce un ambiente procoagulante que aumenta el riesgo de complicaciones tromboembólicas. La lepirudina está indicada en pacientes con trombocitopenia inducida por heparina para prevenir más complicaciones tromboembólicas. Su efectividad se ha documentado con base en tres estudios prospectivos. En el trabajo efectuado por Greinacher⁵³

Cuadro 5. Principales estudios con inhibidores directos de trombina (inhibidores directos de trombina)

Estudio	n	Inhibidores directos de trombina	Control	Principales hallazgos
Trombocitopenia por Heparina				
HAT-1 (53)	82 pacientes	Lepirudina	Histórico	↓Tasa de mortalidad (10% vs 23%)
HAT-2 (54)	112 pacientes	Lepirudina	Histórico	↑Eventos hemorrágicos (RR 2.57)
HAT-3 (55)	209 pacientes	Lepirudina	Histórico	Complicaciones tromboembólicas 21% casos
Lewis et.al. (58)	418 pacientes	Argatrobán	Histórico	↓tasa de amputaciones y trombosis (28 vs 38%)
Lewis et.al. (59)	304 pacientes	Argatrobán	Histórico	↓eventos trombóticos (25.6 vs 38.8%) TTP logrado de forma más rápido con inhibidores directos de trombina
Tromboprolifaxis en Cirugía Ortopédica				
Eriksson et.al. (62)	445 pacientes	Desirudina	Heparina	Mejor tromboprolifaxis por inhibidores directos de trombina (7 vs 23%)
Eriksson et.al. (63)	2079 pacientes	Desirudina	Enoxaparina	Mejor tromboprolifaxis por inhibidores directos de trombina (18.5 vs 25.5%)
BISTRO-II (64)	1464 pacientes	Dabigatrán	Enoxaparina	Mejor tromboprolifaxis por inhibidores directos de trombina a ↑dosis
RE-MODEL (65)	2000 pacientes	Dabigatrán	Enoxaparina	Mejor tromboprolifaxis por inhibidores directos de trombina a ↑dosis
RE-NOVATE (66)	3494 pacientes	Dabigatrán	Enoxaparina	Semejante tromboprolifaxis por inhibidores directos de trombina (36 vs 37%)
RE-MOBILIZE (67)	1896 pacientes	Dabigatrán	Enoxaparina	Semejante tromboprolifaxis por inhibidores directos de trombina (6.0 vs 6.7%)
RECORD (50)	2531 pacientes	Rivaroxabán	Enoxaparina	↓eventos hemorrágicos por inhibidores directos de trombina (0.6 vs 1.4%)
RECORD (51)	4541 pacientes	Rivaroxabán	Enoxaparina	Mejor tromboprolifaxis por inhibidores directos de trombina (1 vs 2.6%) Mejor tromboprolifaxis por inhibidores directos de trombina (0.2% vs 2%)
Cardiopatía Isquémica				
HERO-2 (78)	17073 pacientes	Bivalirudina	Heparina	No inferioridad de inhibidores directos de trombina vs heparina para reinfarto
Bittl et.al. (79)	4312 pacientes	Bivalirudina	Heparina	↓eventos hemorrágicos (3.5 vs 9.3%)
REPLACE-1 (82)	1056 pacientes	Bivalirudina	Heparina	Tendencia a favor inhibidores directos de trombina en mortalidad / reinfarto
REPLACE-2 (83)	6010 pacientes	Bivalirudina	Heparina y Enoxaparina	Tratamiento más eficiente económicamente
ACUITY (84)	13816 pacientes	Bivalirudina	Heparina y Enoxaparina	inhibidores directos de trombina no inferior a heparina

donde se realizó un seguimiento de 82 pacientes de forma prospectiva, se observó una significativa reducción en la tasa de mortalidad y de complicaciones tromboembólicas cuando se utilizó lepirudina y comparó con pacientes control (10 contra 23% en el día siete y 25 contra 52% al día 35). El segundo estudio HAT⁵⁴ fue de un seguimiento de 112 pacientes con trombocitopenia asociada con heparina y encontró una tendencia no significativa a favor de lepirudina; sin embargo, sí hubo mayor número de eventos de sangrado en el grupo que recibió el fármaco en comparación con los que no lo recibieron (44.6 vs 27.2% al día 35 con RR 2.57 y P=0.0001). Para estudiar esta tasa de complicaciones se desarrolló un tercer estudio HAT⁵⁵ con un seguimiento a 209 pacientes y que mostró complicaciones tromboembólicas en 21% de los casos. Un metanálisis de los tres estudios (HAT-1, HAT-2 y HAT-3 con un total de 403 pacientes)⁵⁶ demostró que, comparado con controles, se reducía la tasa de complicaciones (29.7 vs 52.1%), principalmente debido a la disminución en la tasa de nuevos eventos tromboembólicos (11.9 vs 32.1%). Debido a que se observaron más eventos de sangrado importante en el grupo tratado con lepirudina (29.4 vs 9.1% con P=0.0148), se realizó un estudio observacional con 181 pacientes para determinar los factores predictivos para trombosis y eventos de sangrado mayor en los tratados con el fármaco.⁵⁷ Estos autores encontraron que la lepirudina a dosis mayores de 0.07 mg/kg/h y duración larga de tratamiento e insuficiencia renal son datos positivos predictivos de evento hemorrágico: por eso sugieren una dosis menor a la 0.15 mg/kg/h recomendada.

Otro de los inhibidores directos de trombina utilizado para el tratamiento de este grupo de pacientes es el argatrobán. Lewis⁵⁸ realizó un estudio prospectivo con 418 pacientes con trombocitopenia inducida por heparina que recibieron argatrobán comparado con 185 controles. Observaron una disminución en la tasa de amputaciones y trombosis con el medicamento (28 vs 38% con P=0.04) sin un gran número de eventos hemorrágicos. Otra investigación de Lewis⁵⁹ confirmó los hallazgos, al reportar disminución de los eventos tromboembólicos (25.6 vs 38.8% con P=0.014). También se reportó que argatrobán lograba un TTP terapéutico más rápido (4 a 5 horas) y aumento más rápido de las cifras de plaquetas.

Trombopprofilaxis en cirugía ortopédica

Durante los procedimientos quirúrgicos se establece un estado protrombótico con base en la alteración de alguno

de los integrantes de la triada de Virchow (estasis venosa, lesión endotelial e hipercoagulabilidad). La ACCP⁶⁰ (*American College of Chest Physicians*) ha establecido la importancia de la evaluación del riesgo tromboembólico venoso con base en escalas y, de esta manera, guiar la trombopprofilaxis. En la categoría de mayor riesgo se encuentran los procedimientos ortopédicos, como la cirugía de cadera y rodilla que implican una tasa de trombosis venosa profunda sintomática de hasta 10% a los tres meses de cirugía.⁶¹ Para intentar disminuir la tasa de eventos se indica desirudina para prevenir la trombosis venosa profunda en pacientes a quienes se hace reemplazo de cadera. Este fármaco se ha comparado con heparina no fraccionada y heparina de bajo peso molecular con resultados favorables. En el estudio realizado por Eriksson⁶² se asignaron al azar 445 pacientes a recibir desirudina (15 mg SC cada 12 h) o heparina (5000 U SC cada 8 h) con la primera dosis de forma preoperatoria. De acuerdo con los resultados de este estudio la desirudina fue superior para la prevención de eventos trombóticos ya que sólo 7% de los pacientes que recibieron dicho medicamento tuvieron trombosis venosa profunda en comparación con 23% del grupo de heparina (P<0.0001). Dos hallazgos llamaron la atención en este estudio, primero fue que no se reportaron eventos de tromboembolia pulmonar durante el periodo en que se administraron los medicamentos, pero en el periodo de seguimiento (seis semanas) sí se observaron cuatro eventos, todos en el grupo que recibió heparina. No hubo diferencia significativa entre los dos grupos con respecto a sangrado significativo o transfusiones. Eriksson⁶³ realizó otro estudio que mostró la superioridad de la desirudina para el mismo grupo de pacientes al compararlo contra enoxaparina. Se asignaron al azar 2,079 pacientes a recibir desirudina (15 mg SC cada 12 h) o enoxaparina (40 mg SC cada día), con la primera dosis aplicada en el preoperatorio. La tasa de eventos tromboembólicos fue menor en el grupo de la desirudina (18.4 vs 25.5% con P<0.0001 y una reducción relativa de riesgo del 28%) con un perfil de seguridad similar.

Un inhibidor de trombina que ha sido estudiado recientemente es el dabigatrán. Eriksson,⁶⁴ en su estudio BISTRO-II, comparó dabigatrán a distintas dosis (50, 150 y 225 mg cada 12 horas o 300 mg cada 24 h) contra enoxaparina (40 mg/24 h) en 1464 pacientes a quienes se operó de la cadera y la rodilla. Observó que en el grupo de dabigatrán la tasa de eventos trombóticos disminuía

conforme se aumentaba la dosis (28.5%, 17.4%, 16.6% y 13.1% en los grupos con 50 mg, 150 mg dos veces al día y 300 mg y 225 mg al día, respectivamente), mientras que en el grupo con enoxaparina la tasa fue de 24%. Se han publicado otros estudios que sostienen la no-inferioridad del dabigatrán comparado con enoxaparina, como el RE-MODEL,⁶⁵ RE-NOVATE⁶⁶ y el RE-MOBILIZE.⁶⁷ El primer estudio incluyó 2,000 pacientes operados de rodilla y comparó dabigatrán (150 y 220 mg) contra enoxaparina (40 mg), ambos con reducción similar en la tasa de eventos tromboticos (36.4 vs 37.7%). El segundo tomó 3,494 pacientes operados de la cadera y comparó dabigatrán (150 y 220 mg) contra enoxaparina (40 mg) con tasas similares de eventos tromboticos (8.6 y 6.0%, respectivamente contra 6.7% de enoxaparina) y sin diferencia significativa de complicaciones hemorrágicas. El tercero reportó 1,896 pacientes operados de la rodilla y comparó dabigatrán (150 y 220 mg) contra enoxaparina (30 mg dos veces al día) y, aunque reportó una leve inferioridad del inhibidor de trombina contra la dosis doble de enoxaparina en cuanto a tasa de eventos tromboticos (34 y 31% vs 25%), se observó un aumento en complicaciones hemorrágicas en el grupo de la heparina de bajo peso molecular (1.4 vs 0.6% de dabigatrán). Un análisis de los tres estudios (RE-NOVATE, RE-MOBILIZE y RE-MODEL) sugiere que el dabigatrán es comparable con la enoxaparina para la prevención de eventos tromboembólicos asociados con procedimientos ortopédicos mayores y que se relaciona con una infrecuente elevación de enzimas hepáticas durante los 6 a 15 días posteriores a la cirugía.^{68,69}

Un agente ampliamente estudiado en pacientes quirúrgicos fue el ximelagatrán, que en estudios de fase III demostró ser igual de efectivo que la warfarina y enoxaparina para el tratamiento y prevención de trombosis venosa profunda.⁷⁰⁻⁷³ Sin embargo, datos obtenidos a largo plazo mostraron que dicho medicamento estaba asociado con elevación importante de enzimas hepáticas.⁷⁴ Debido a tal complicación, la compañía que producía el medicamento lo retiró del mercado mundial en febrero del 2006.

Hace poco se publicó un análisis de Cochrane⁷⁵ donde se compararon los inhibidores directos de trombina contra antagonistas de vitamina K y heparinas de bajo peso molecular en pacientes sometidos a cirugía ortopédica, y se encontró que, aunque este nuevo grupo de medicamentos es igual de efectivo que tratamientos establecidos, se asocia con tasas de sangrado y mortalidad ligeramente más

elevadas en comparación con las heparinas de bajo peso molecular, pero sin diferencia en comparación con warfarina, por lo que los autores recomiendan que se requieren más estudios para determinar cuál es la mejor opción.

Cardiopatía isquémica

Como parte de la atención de los pacientes con síndrome coronario agudo (infarto agudo de miocardio con o sin elevación del segmento ST y angina inestable) está indicado como medida anticoagulante y antiplaquetaria (aspirina, clopidogrel y heparina) para disminuir el riesgo de isquemia miocárdica subsecuente.⁷⁶ El papel de los inhibidores directos de trombina en esta enfermedad fue analizado por Yusuf,⁷⁷ por medio de un metanálisis de once estudios aleatorizados (con un total de 35,970 pacientes) donde se asignó a recibir un inhibidor directo de trombina o heparina no fraccionada durante los siete primeros días del evento con seguimiento hasta 30 días. En comparación con la heparina, los inhibidores directos de trombina disminuyen la incidencia de infarto agudo de miocardio (7.4 vs 8.4%) con mayor ventaja observada con bivalirudina. Este mismo medicamento fue estudiado por White⁷⁸ en el estudio HERO-2, donde se tomaron pacientes con infarto de miocardio con elevación del segmento ST y que recibieron fibrinólisis (con estreptocinasas) y se asignaron al azar a recibir bivalirudina o heparina no fraccionada. Este estudio no demostró diferencia significativa entre los dos agentes con respecto a muerte a 30 días, pero sí se observó una tendencia significativa a favor del inhibidor directo de trombina con respecto a protección de reinfarcto en las primeras 96 horas del evento. Sin embargo, es importante destacar que dichos estudios compararon bivalirudina contra heparina no fraccionada, y se ha demostrado que la heparina de bajo peso molecular, como la enoxaparina, es más efectiva para disminuir las tasas de muerte y reinfarcto al miocardio.^{79,80}

Un grupo donde se observaron ventajas con los inhibidores directos de trombina fue en los pacientes a quienes se hizo intervención coronaria percutánea. El trabajo de Bittl⁸¹ evaluó la bivalirudina contra la heparina no fraccionada en 4,312 pacientes con infarto de miocardio sin elevación del segmento ST a quienes se practicó angiografía. Comparado con heparina, la bivalirudina disminuyó la tasa de muerte, reinfarcto o necesidad de un nuevo cateterismo a los siete días (6.2 vs 7.9% con $P=0.039$) y a los 90 días (15.7 vs 18.5% con $P=0.012$), pero el hallazgo más importante fue en las

complicaciones, puesto que los inhibidores directos de trombina se asociaron con menor tasa de eventos hemorrágicos (3.5 vs 9.3% a los siete días con $P < 0.001$). Con base en estos hallazgos se diseñó el estudio REPLACE-1 por Lincoff⁸² en el que se asignó al azar a 1,056 pacientes revascularizados a recibir heparina (70 U/kg bolo) o bivalirudina (0.75 mg/kg bolo seguido de 1.75 mg/kg/h en infusión durante el procedimiento). Aunque los resultados no fueron clínicamente significativos, se observó una tendencia que favoreció a la bivalirudina con respecto a muerte, reinfarto o necesidad de revascularización en las primeras 48 h (5.6 vs 6.9% con $P = 0.40$). Para determinar el efecto de combinar inhibidores directos de trombina con inhibidores de glicoproteína IIb/IIIa (particularmente en pacientes en quienes se buscaba mayor protección contra isquemia y sangrado) se diseñó el REPLACE-2.⁸³ Se asignaron al azar 6,010 pacientes a quienes se efectuó intervención coronaria percutánea a recibir bivalirudina (0.75 mg/kg bolo seguido de 1.75 mg/kg/h durante el procedimiento) con abciximab en caso de requerirlo contra heparina con abciximab planeada. De nuevo, los resultados no difirieron de forma estadísticamente significativa con respecto a la eficiencia para prevenir muerte, infarto, revascularización; sin embargo, en esta ocasión se observó menor riesgo de sangrado importante con bivalirudina junto con los inhibidores de glicoproteína IIb/IIIa (que solo se utilizaron en 7.2% de los pacientes que recibieron el inhibidor directo de trombina). Un análisis económico del REPLACE-2⁸⁴ concluyó que comparado con heparina más inhibidores de glicoproteína IIB/IIIA, bivalirudina más inhibidores confería la misma protección contra eventos isquémicos pero con ahorros de entre 375 y 400 dólares por paciente.

En el estudio ACUITY, Stone⁸⁵ asignó al azar a 13,816 pacientes con síndrome coronario agudo a recibir uno de tres regímenes antitrombóticos, heparina no fraccionada o enoxaparina más un inhibidor de glicoproteína IIB/IIIA (grupo 1), bivalirudina más un inhibidor de glicoproteína IIB/IIIA (grupo 2) o bivalirudina sola (grupo 3). Los resultados demostraron que la bivalirudina por sí sola no es inferior a la heparina con respecto a mortalidad, isquemia o necesidad de revascularización, pero no así para complicaciones hemorrágicas (3.0 vs 5.7% con $P < 0.001$). De acuerdo con estos resultados, la FDA aprobó la bivalirudina en pacientes con angina inestable sometidos a intervención coronaria percutánea con el uso provisional de inhibidores de glicoproteína IIB/IIIA.

El ximelagatrán se evaluó en pacientes con cardiopatía isquémica y en fibrilación auricular como una alternativa a la acenocumarina para anticoagulación a largo plazo. El estudio ESTEEM⁸⁶ demostró que su indicación a pacientes con cardiopatía isquémica disminuía las tasas de mortalidad, infarto de miocardio y eventos severos de isquemia, lo que inicialmente fue alentador. De la misma forma, los estudios SPORTIF-III y SPORTIF-V^{87,88} reportaron buena eficiencia con respecto a protección contra eventos tromboembólicos en pacientes con fibrilación auricular sin mayor riesgo de sangrado (en comparación con acenocumarina). Sin embargo, ese medicamento se asoció con elevación de enzimas hepáticas, por eso se decidió retirarlo del mercado.

CONCLUSIONES

Los inhibidores directos de trombina son una nueva clase de medicamentos anticoagulantes que inhiben la trombina circulante y la unida a fibrina. No requieren de cofactores como la antitrombina, no son inhibidos por el factor plaquetario 4, y no causan TIH. Su mecanismo de acción final es semejante pero difieren en sus propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas. En la actualidad existen diferentes estudios que han evaluado su perfil y eficacia terapéutica en la trombopprofilaxis y en la anticoagulación completa y que son de gran utilidad para normar la toma de decisiones.

REFERENCIAS

1. Lowe GD. Common risk factors for both arterial and venous thrombosis. *Br J Haematol* 2008;140:488-495.
2. Ageno W, Dentali F. Venous thromboembolism and arterial thromboembolism. Many similarities, far beyond thrombosis per se. *Thromb Haemost* 2008;100:181-183.
3. Phillips DR, Conley PB, Sinha U, Andre P. Therapeutic approaches in arterial thrombosis. *J Thromb Haemost* 2005;3:1577-1582.
4. Kearon C. Natural history of venous thromboembolism. *Circulation* 2003;107:122-130.
5. Mann KG, Butenas S, Brummel K. The dynamics of thrombin formation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23:17-25.
6. Hirsh J, Guyatt G, Albers GW, Harrington R, Schünemann HJ, American College of Chest Physician. Antithrombotic and thrombolytic therapy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th ed). *Chest* 2008;133:110S-112S.
7. Furie B, Furie BC. Molecular and cellular biology of blood coagulation. *N Engl J Med* 1992;326:800-806.

8. Kearon C, Kahn SR, Agnelli G, Goldhaber S, et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th ed). *Chest* 2008;133:454S-545S.
9. Hirsh J. Heparin. *N Engl J Med* 1991;324:1565 - 1574.
10. Bates SM, Weitz JL. The mechanism of action of thrombin inhibitors. *J Invasive Cardiol* 2000; 12:27-32.
11. Nutescu EA, Wittkowsky AK. Direct thrombin inhibitors for anticoagulation. *Ann Pharmacother* 2004;38:99-109.
12. Direct Thrombin Inhibitor Trialists' Collaborative Group. Direct thrombin inhibitors in acute coronary syndromes: principal results of a meta-analysis based on individual patients' data. *Lancet* 2002; 359:294-302.
13. Nutescu EA, Shapiro NL, Chevalier A. New Anticoagulant Agents: Direct Thrombin Inhibitors. *Cardiol Clin* 2008; 26: 169-187.
14. Markwardt F. Development of direct thrombin inhibitors in comparison with glycosaminoglycans. *Semin Thromb Hemost* 2001;27:523- 530.
15. Wallis RB. Hirudins: from leeches to man. *Semin Thromb Hemost* 1996;22:185-196.
16. Markwardt F. Antithrombotic agents from hematophagous animals. *Clin Appl Thromb Hemost* 1996;2:75-82.
17. Dodt J, Otte M, Strube KH, Friedrich T. Thrombin inhibitors of bloodsucking animals. *Semin Thromb Hemost* 1996;22:203.
18. Adams SL. The medicinal leech: historical perspectives. *Semin Thromb Hemost* 1989;15:261 -264.
19. Lefkovits J, Topol E J. Direct thrombin inhibitors in cardiovascular medicine. *Circulation* 1994;90:1522 -1536.
20. Engelmann F, Stode C. Über die bedeutung des blulegelextraktes für die therapie der eklampsie. *Munchner Medizinische Wochenschrift* 1909;43:2203.
21. Frenkel EP, Shen YM, Haley BB. The direct thrombin inhibitors: their role and use for rational anticoagulation. *Hematol Oncol Clin North Am* 2005;19: 119-145.
22. Stubbs MT, Oschkinat H, Mayr I, Huber R, Angliker H, et al. The interaction of thrombin with fibrinogen. A structural basis for its specificity. *Eur J Biochem* 1992;206:187 - 195.
23. Di Nisio M, Middeldorp S, Büller HR. Direct Thrombin Inhibitors. *N Engl J Med* 2005;353:1028-1040.
24. Lefkovits J, Topol EJ. Direct thrombin inhibitors in cardiovascular medicine. *Circulation* 1994;90:1522-1536.
25. Rydel TJ, Ravichandran KG, Tulinsky A, Bode W, Huber R, et al. The structure of a complex of recombinant hirudin and human α -thrombin. *Science* 1990;249:277-280.
26. Maraganore JM, Bourdon P, Jablonski J, Ramachandran KL, Fenton JW II. Design and characterization of Hirulogs: a novel class of bivalent peptide inhibitors of thrombin. *Biochemistry* 1990;29:7095-7101.
27. Parry MA, Maraganore JM, Stone SR. Kinetic mechanism for the interaction of Hirulog with thrombin. *Biochemistry* 1994;33: 14807-14814.
28. Hauptmann J, Sturzebecher J. Synthetic inhibitors of thrombin and factor Xa: from bench to bedside. *Thromb Res* 1999;93: 203-241.
29. Gustafsson D, Elg M. The pharmacodynamics and pharmacokinetics of the oral direct thrombin inhibitor ximelagatrán and its active metabolite melagatrán: a mini-review. *Thromb Res* 2003;109:Suppl 1:S9-S15.
30. Sarich TC, Wolzt M, Eriksson UG, Mattsson C, Schmidt A, et al. Effects of ximelagatrán, an oral direct thrombin inhibitor, r-hirudin and enoxaparin on thrombin generation and platelet activation in healthy male subjects. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:557-564.
31. Fischer KG. Hirudin in renal insufficiency. *Semin Thromb Hemost* 2002;28:467-482.
32. Robson R, White H, Aylward P, Frampton C. Bivalirudin pharmacokinetics and pharmacodynamics: effect of renal function, dose and gender. *Clin Pharmacol Ther* 2002;71:433-439.
33. Chew DP, Bhatt DL, Kimball W, Henry TD, et al. Bivalirudin provides increasing benefit with decreasing renal function: a meta-analysis of randomized trials. *Am J Cardiol* 2003;92:919-923.
34. Swan SK, Hursting MJ. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of argatroban: effects of age, gender, and hepatic or renal dysfunction. *Pharmacotherapy* 2000;20:318-329.
35. Fager G, Cullberg M, Eriksson-Lepkowska M, Frison L, Eriksson UG. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of melagatrán, the active form of the oral direct thrombin inhibitor ximelagatrán, are not influenced by acetylsalicylic acid. *Eur J Clin Pharmacol* 2003;59:283-289.
36. Greinacher A, Lubenow N. Recombinant hirudin in clinical practice. *Circulation* 2001;103:1479.
37. Nutescu EA, Shapiro NL, Chevalier A, Amin AN. A pharmacologic overview of current and emerging anticoagulants. *Cleve Clin J Med* 2005;72(Suppl 1):S2-6.
38. Warkentin TE. Bivalent direct thrombin inhibitors: hirudin and bivalirudin. *Best Pract Res Clin Haematol* 2004;17:105-125.
39. Lui HK. Dosage, pharmacological effects and clinical outcomes for bivalirudin in percutaneous coronary intervention. *J Invasive Cardiol* 2000;12(Suppl F):41-52.
40. Monreal M, Costa J, Salva P. Pharmacological properties of hirudin and its derivatives. *Drug Ther (NY)* 1996;8:171-182.
41. LaMonte MP, Brown PM, Hursting MJ. Alternative parenteral anticoagulation with argatroban, a direct thrombin inhibitor. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2005;3:31-41.
42. Beinderlinden M, Treschan TA, Gorlinger K, Peters J. Argatroban anticoagulation in critically ill patients. *Ann Pharmacother* 2007;41:749-754.
43. Gustafsson D, Elg M. The pharmacodynamics and pharmacokinetics of the oral direct thrombin inhibitor ximelagatrán and its active metabolite melagatrán: a mini-review. *Thromb Res* 2003;109: S9-15.
44. Eriksson UG, Bredberg U, Hoffman KJ, Thuresson A, et al. Absorption, distribution, metabolism, and excretion of ximelagatrán, an oral direct thrombin inhibitor, in rats, dogs, and humans. *Drug Metab Dispos* 2003;31:294-305.
45. Eriksson UG, Bredberg U, Gislen K, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of ximelagatrán, a novel oral direct thrombin inhibitor, in young healthy male subjects. *Eur J Clin Pharmacol* 2003;59:35-43.
46. Wolzt M, Wollbratt M, Svensson M, Wähländer K, et al. Consistent pharmacokinetics of the oral direct thrombin inhibitor ximelagatrán in patients with nonvalvular atrial fibrillation and in healthy subjects. *Eur J Clin Pharmacol* 2003;59:537-543.
47. Wähländer K, Eriksson-Lepkowska M, Frison L, Fager G, Eriksson UG. No influence of mild-to-moderate hepatic impairment on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of ximelagatrán, an oral direct thrombin inhibitor. *Clin Pharmacokinet* 2003;42:755-764.
48. Stangier J, Eriksson BI, Dahl OE, Ahnfelt L, Nehmiz G, et al. Pharmacokinetic profile of the oral direct thrombin inhibitor

- dabigatrán etexilate in healthy volunteers and patients undergoing total hip replacement. *J Clin Pharmacol* 2005;45:555-563.
49. Blech S, Ebner T, Ludwig-Schwellinger E, Stangier J, Roth W. The Metabolism and Disposition of the Oral Direct Thrombin Inhibitor, Dabigatrán, in Humans. *Drug Metabolism and Disposition* 2008; 36:386-399.
 50. Lassen MR, Ageno W, Borris LC, Lieberman JR, Rosencher N, Bandel TJ, et al. Rivaroxabán versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty. *N Engl J Med* 2008;358: 2776-2786.
 51. Eriksson BI, Borris LC, Friedman RJ, Hass S, Huisman MV, Kakkar AK, et al. Rivaroxabán versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total hip arthroplasty. *N Engl J Med* 2008; 358: 2765-2775
 52. Arepally GM, Ortel TL. Heparin-Induced Thrombocytopenia. *N Engl J Med* 2006; 355:809-817.
 53. Greinacher A, Volpel H, Janssens U, Hach-Wunderle V, et al. Recombinant Hirudin (lepirudin) provides safe and effective anticoagulation in patients with heparin-induced thrombocytopenia: A Prospective Study. *Circulation* 1999;99: 73-80.
 54. Greinacher A, Janssens U, Berg G, Bock M, et al. Lepiduridin (recombinant hirudin) for parenteral anticoagulation in patients with heparin-induced thrombocytopenia. Heparin-Associated Thrombocytopenia (HAT) Study Investigators. *Circulation* 1999;100:587-593.
 55. Lubenow N, Eichler P, Lietz T, Greinacher A. Lepiduridin in patients with Heparin-Induced Thrombocytopenia. Results of the third prospective study (HAT-3) and a combined analysis of HAT-1, HAT-2 and HAT 3. *J Thromb Haemost* 2005; 3:2428-2436.
 56. Tardy B, Lecompte T, Boelhen F, Tardy-Poncet B, et al. Predictive factors for thrombosis and major bleeding in an observational study in 181 patients with heparin-induced thrombocytopenia treated with lepirudin. *Blood* 2006;108:1492-1496.
 57. Lewis BE, Wallis DE, Leya F, Hursting MJ, Argatroban Anticoagulation in Patients with Heparin Induced Thrombocytopenia. *Arch Intern Med* 2003;163: 1849-1856.
 58. Lewis BE, Wallis DE, Berkowitz SD, Matthai WH, et al. Argatroban Anticoagulation Therapy in Patients with Heparin Induced Thrombocytopenia. *Circulation* 2001;103:1838-1843.
 59. Keegan SP, Patrick DM, Ernst NE, Mueller EW. Prevention of Perioperative Venous Thromboembolism. *International Anesthesiology Clinics* 2009;47:55-64.
 60. Geerts WH, Pineo FG, Heit JA, Bergqvist D, Lassen MR, et al. Prevention of Venous Thromboembolism: The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004;126(Supp):338S-400S.
 61. Eriksson BI, Ekman S, Lindbratt S, Baur M, et al. Prevention of thromboembolism with use of recombinant hirudin: results of a double blind, multicenter trial comparing the efficacy of desirudin with that of unfractionated heparin in patients having total hip replacement. *J Bone Joint Surg Am* 1997; 79:326-333.
 62. Eriksson BI, Wille-Jørgensen P, Kalebo P, Mouret P, et al. A comparison of recombinant hirudin with a low-molecular weight heparin to prevent thromboembolic complications after total hip replacement. *N Eng J Med* 1997;337:1329-1335.
 63. Eriksson BI, Dahl OE, Buller HR, Hattiarachchi R, et al. A new oral direct thrombin inhibitor, dabigatrán etexilate, compared with enoxaparin for prevention of thromboembolic events following total hip or knee replacement: the BISTRO-II randomized trial. *J Thromb Haemost* 2005;3:103-111.
 64. Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, Kurth AA, et al. Oral dabigatrán etexilate vs subcutaneous enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement: the RE-MODEL randomized trial. *J Thromb Haemost* 2007;5:2178-2185.
 65. Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, Kurth AA, et al. Dabigatrán etexilate versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip replacement: a randomized, double-blind, non inferiority trial. *Lancet* 2007; 370:949-956.
 66. The RE-MOBILIZE Writing Committee. The oral thrombin inhibitor dabigatrán etexilate vs the North American enoxaparin regimen for the prevention of venous thromboembolism after knee arthroplasty surgery. *J Arthroplasty* 2009; 24: 1-9
 67. Merli G, Spyropoulos AC, Caprini JA. Use of emerging oral anticoagulants in clinical practice. Translating results from clinical trials to orthopedic and general surgical patient populations. *Ann Surg* 2009; 250: 219-228
 68. Friedman RJ, Dahl OE, Rosencher N, Caprini JA, et al. Dabigatrán versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after hip or knee arthroplasty: A pooled analysis of three trials. *Thrombosis Reserch, Article in Press* May 2010.
 69. Colwell CW, Berkowitz SD, Davidson BL, Lotke PA, et al. Comparison of Ximelagatrán, an oral direct thrombin inhibitor, with enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism following total hip replacement: a randomized, double blind study. *J Thromb Haemost* 2003;1:2119-2130.
 70. Francis CW, Davidson BL, Berkowitz SD, Lotke PA, et al. Ximelagatrán versus warfarin for the prevention of venous thromboembolism after total knee arthroplasty: a randomized double-blind trial. *Ann Intern Med* 2002;137:648-655.
 71. Francis CW, Berkowitz SD, Comp PC, Lieberman JR, et al. Comparison of Ximelagatrán with warfarin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement. *N Eng J Med* 2003;349:1703-1712.
 72. Fressinger JN, Huisman MV, Davidson BL, Bounameaux H, et al. Ximelagatrán vs low molecular weight heparin and warfarin for the treatment of deep vein thrombosis: a randomized trial. *JAMA* 2005;293:681-689.
 73. Keisu M, Andersson TB. Drug-induced Liver Injury in Humans: the case of Ximelagatrán. *Handb Exp Pharmacol* 2010;196:407-418.
 74. Agnelli G, Eriksson BI, Cohen AT, Bergqvist D, et al. Safety assessment of new antithrombotic agents: Lessons from the EXTEND Study on Ximelagatrán. *Thrombosis Research* 2009;123:488-497.
 75. Salazar CA, Malaga G, Malasquez G. Direct Thrombin Inhibitors versus Vitamin K Antagonists or Low Molecular Weight Heparins for prevention of venous thromboembolism following total hip or knee replacement (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, 4: CD005981
 76. Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, Bates ER, et al. ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients with ST elevation Myocardial Infarction: A Report of the American Collage of Cardiology / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:E1-E211.
 77. The Direct Thrombin Inhibitor Trialist's Collaborative Group. Direct Thrombin Inhibitors in Acute Coronary Syndromes: Prin-

- cipal results of a meta-analysis based on individual patient's data. *Lancet* 2002;359:294-302.
78. White H, Hirulog and Early Reperfusion or Occlusion (HERO)-2 Trial Investigators. Thrombin-specific anticoagulation with bivalirudin versus heparin in patients receiving fibrinolytic therapy for acute myocardial infarction: the HERO-2 randomised trial. *Lancet* 2001;358:1855-1863.
 79. Petersen JL, Mahaffey KW, Hasselblad V, Antman EM, et al. Efficacy and bleeding complications among patients randomized to enoxaparin or unfractionated heparin for antithrombin therapy in non-ST segment elevation acute coronary syndromes: a systematic overview. *JAMA* 2004;292:89-96.
 80. Antman EM, Cohen M, Radley D, McCabe C, et al. Assessment of the treatment effect of enoxaparin for unstable angina/non-Q wave myocardial infarction: TIMI 11B-ESSENCE meta-analysis. *Circulation* 1999;100:1602-1608.
 81. Bittl JA, Chaitmann BR, Feit F, Kimball W, Topol EJ. Bivalirudin versus heparin during coronary angioplasty for unstable or postinfarction angina: final report reanalysis of the Bivalirudin Angioplasty Study. *Am Heart J* 2001;142:952-959.
 82. Lincoff AM, Bittl JA, Kleiman NS, Sarembock IJ, et al. Comparison of Bivalirudin versus Heparin during percutaneous coronary intervention. The Randomized Evaluation of PCI Linking Angiomax to Reduced Clinical Events (REPLACE)-1 Trial. *Am J Cardiol* 2004;93:1092-1096.
 83. Lincoff AM, Bittl JA, Harrington RA, Feit F, et al. Bivalirudin and provisional glycoprotein IIb/IIIa blockade compared with heparin and planned glycoprotein IIb/IIIa blockade during percutaneous coronary intervention. REPLACE-2 randomized trial. *JAMA* 2003;289:853-863.
 84. Cohen DJ, Lincoff AM, Lavelle TA, Chen HL, Bakhai A, et al. Economic evaluation of bivalirudin with provisional glycoprotein IIb/IIIa inhibition versus heparin with routine glycoprotein IIb/IIIa inhibition for percutaneous coronary intervention: results for the REPLACE-2 trial. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1792-1800.
 85. Stone GW, McLaurin BT, Cox DA, Bertrand ME, et al. Bivalirudin for patients with acute coronary syndromes. *N Eng J Med* 2006;355:2203-2216.
 86. Wallentin L, Wilcox RG, Weaver WD, Emanuelsson H, et al. Oral Ximelagatran for secondary prophylaxis after myocardial infarction: the ESTEEM randomized controlled trial. *Lancet* 2003;362:789-797.
 87. Olsson SB. Stroke prevention with the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation (SPORTIF-III) randomized controlled trial. *Lancet* 2003;362:1691-1698.
 88. Albers GW, Diener HC, Frison L, Grind M, et al. Ximelagatran vs Warfarin for stroke prevention in patients with nonvalvular atrial fibrillation: a randomized trial. *JAMA* 2005;293:690-698.