

Los nuevos anticoagulantes orales: una realidad

Luis Fernando García-Frade-Ruiz,¹ Emmanuel Solís-Ayala²

RESUMEN

Uno de los más grandes avances en la medicina de los últimos años se relaciona con la coagulación y el mejor entendimiento del origen del trombo y la generación de nuevos agentes antitrombóticos. Los inhibidores directos de la trombina, incluido al dabigatrán, muestran una relación lineal y dosis-dependiente con el tiempo de ecarina, mientras que la medición de la actividad anti-factor Xa es la mejor forma de realizar el adecuado monitoreo de los inhibidores directos del factor X, como: rivaroxabán y apixabán. No obstante las múltiples ventajas de los nuevos anticoagulantes y que en sus estudios hubo inferioridad frente a la enoxaparina, parecen aún no desplazar a ésta como primera recomendación para prevención de enfermedad tromboembólica venosa en la cirugía ortopédica mayor. Al ser la fibrilación auricular una arritmia cuya incidencia aumenta conforme más edad se tiene, los nuevos anticoagulantes se convierten en una opción adecuada de tratamiento para pacientes con múltiples enfermedades, por su baja interacción farmacológica y porque han comenzado a desplazar a la warfarina para esta indicación, inclusive en las guías.

Palabras clave: dabigatrán, rivaroxabán, apixabán, cirugía ortopédica mayor, fibrilación auricular no valvular.

ABSTRACT

Without a doubt, one of the greatest advances in medicine in recent years has been related to coagulation, not only understanding the etiology of thrombogenesis, but also in the development of new antithrombotic drugs. Direct inhibitors of thrombin such as dabigatran shows a straight and a dose dependent relationship with Ecarin clotting time; the measurement of anti-Xa activity is the best way of monitor direct inhibitors of X factor, such as rivaroxaban and apixaban. However the several advantages of the new anticoagulants compared to enoxaparin, seems to be not enough for putting aside enoxaparin as the first choice medication in the prevention of VTE in mayor orthopedic surgery. As atrial fibrillation increases its incidence with age, new anticoagulants became a good choice of treatment in the patient with multiple pathologies due to its low pharmacological interactions, and also, they are beginning to overcome warfarin for this pathology even in guidelines.

Key words: Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban, mayor orthopedic surgery, non valvular atrial fibrillation

El fenómeno trombótico, de manera general, es la principal causa de mortalidad en países del primer mundo y, también, en el nuestro. Sin duda, uno de los más grandes avances en la Medicina de los últimos años es el relacionado con la coagulación en lo que se refiere a su mejor entendimiento de la etiología del trombo

y con la generación de nuevos agentes antitrombóticos. Durante 60 años sólo se contó con los antagonistas de la vitamina K, como opciones de anticoagulantes orales. Sin embargo, su prescripción requiere monitoreo del grado de anticoagulación mediante la determinación frecuente del *INR* (*International Normalized Ratio*). Sus interacciones alimenticias y farmacológicas son innumerables, incluidos los medicamentos de uso frecuente en la práctica clínica; esto implica niveles de INR fuera del rango terapéutico. Esas características en los antagonistas de la vitamina K han provocado la necesidad de nuevos anticoagulantes orales, de los que comentaremos sus características generales en este artículo.

Los nuevos anticoagulantes orales

Entre los nuevos anticoagulantes orales existen dos grupos: los inhibidores directos de la trombina y los inhibidores directos del factor Xa. Entre los primeros está el ximela-

¹ Medicina Interna.

² Residente de Medicina Interna.
Hospital Ángeles del Pedregal, México, DF.

Correspondencia: Dr. Luis Fernando García-Frade Ruiz. Camino a Santa Teresa 1055, México 10700 DF. Correo electrónico: doctorfrade@gmail.com

Recibido: 15 de noviembre 2012. Aceptado: enero 2013.

Este artículo debe citarse como: García-Frade-Ruiz LF, Solís-Ayala E. Los nuevos anticoagulantes orales: una realidad. Med Int Mex 2013;29:171-178.

gatrán, que se retiró del mercado por su hepatotoxicidad y el etexilato de dabigatrán. Como inhibidores directos del factor Xa existen el rivaroxabán, apixabán, edoxabán, betrixabán, otamixabán, erixabán, LY517717 y el YM150.¹ De estos últimos, la mayor parte están en distintas fases de investigación, por lo que en este artículo se comentarán las características de dabigatrán, rivaroxabán y apixabán.

Farmacocinética y farmacodinamia

La trombina es un agonista de la activación plaquetaria y decisiva en el paso de fibrinógeno a fibrina en la fase plasmática de la coagulación. El etexilato de dabigatrán inhibe, de forma directa y reversible, a la trombina; es hidrolizado por esterasas plasmáticas a su forma activa, posterior a su absorción intestinal. Para su adecuada absorción, el etexilato de dabigatrán requiere un medio ácido, por eso la cápsula contiene microesferas cubiertas por el fármaco y un centro de ácido tartárico. Esta característica explica la mayor incidencia de dispepsia *versus* warfarina y, si bien el uso concomitante con inhibidores de bomba de protones reduce la biodisponibilidad en cerca de 20%, no es clínicamente significativo y, por tanto, no es necesario ajustar la dosis.^{2,3}

El factor X constituye el punto en el que convergen las vías intrínseca y extrínseca de la fase plasmática de la coagulación, que conforma la vía común. Apixabán y rivaroxabán son inhibidores directos altamente selectivos del factor Xa. Los nuevos anticoagulantes orales tienen un rápido inicio de acción y vidas medias más cortas que los antagonistas de la vitamina K, lo que les confiere otra ventaja cuando los pacientes requieren ser intervenidos quirúrgicamente.

Para la dosis de rivaroxabán de 10 mg, la absorción oral es casi completa y la biodisponibilidad oral alta (80-100%), con independencia de las condiciones de ayuno-alimento. Para el comprimido de 20 mg, en condiciones de ayuno y por el grado reducido de absorción, se determinó una biodisponibilidad oral de 66%, por lo que los comprimidos de 15 y 20 mg deben tomarse con alimentos.

Eliminación e interacciones

El 80% de dabigatrán se elimina por la orina, mientras que sólo 33 y 25% de rivaroxabán y apixabán, respectivamente; el resto los convierte el citocromo P450 a sus metabolitos inactivos. Los tres anticoagulantes son sustratos de la

glicoproteína-p (p-gp) lo que provoca que fármacos como el verapamilo, claritromicina y amiodarona interactúen de manera principal con el dabigatrán, por eso esta última requiere ajuste de la dosis en los pacientes que serán intervenidos quirúrgicamente. Rivaroxabán interactúa con ketoconazol y ritonavir, los que aumentan la concentración del anticoagulante.²

El dabigatrán se une menos a las proteínas plasmáticas, en comparación con rivaroxabán y apixabán y, por lo mismo, puede dializarse, lo que brinda una ventaja en casos de hemorragia severa.²

En el Cuadro 1 se muestran las características farmacocinéticas de los nuevos anticoagulantes orales. Es fundamental conocer su vida media y de eliminación.

Cuadro 1. Características farmacocinéticas de los nuevos anticoagulantes orales

	<i>Dabigatrán</i>	<i>Rivaroxabán</i>	<i>Apixabán</i>
Prodroga	Etexilato de dabigatrán	No	No
Pico máximo h	0.5-2	2-4	3-4
Vida media plasmática h	12-14	9-13	8-15
Eliminación renal	80%	33%	25%
Hígado CYP3A4	No	Si	Si
Sustrato gp-p	Si	Si	Si
Unión a proteínas	35%	95%	87%

Fuente: referencia 2

Nuevos anticoagulantes orales y tiempo de coagulación

El tiempo de protrombina (TP/INR) mide la vía extrínseca o dependiente de un factor tisular y, por lo mismo, es sensible a la deficiencia de factores de vitamina K dependientes (II, VII, IX y X), de los que su activación se ve inhibida por los antagonistas de la vitamina K y en donde el INR refleja el grado de anticoagulación sólo de esos fármacos. Sin embargo, el tiempo de protrombina no es útil para estimar el grado de anticoagulación con los nuevos anticoagulantes orales. El tiempo parcial de tromboplastina mide las vías intrínseca y común de la fase plasmática de la coagulación y, así, la integridad de todos los factores, excepto del VII y XIII. El tiempo parcial de protrombina no se muestra lineal a ciertas concentraciones de dabigatrán, por lo que puede ser una herramienta cualitativa más no cuantitativa del inhibidor directo de la trombina. Si bien rivaroxabán también modifica el

tiempo parcial de protrombina, éste tampoco es sensible para su adecuado monitoreo. El tiempo de trombina mide el paso de fibrinógeno a fibrina y, por tanto, se altera en presencia del inhibidor directo de la trombina. Un tiempo de trombina en rango normal puede traducir poca o nula existencia de dabigatrán.²

Los inhibidores directos de la trombina, incluido dabigatrán, tienen una relación lineal y dosis dependiente con el tiempo de ecarina (*ECT*). Éste proporciona información basada en las concentraciones plasmáticas de dabigatrán; sin embargo, aún no se comercializa.²

Apixabán es un inhibidor directo del factor Xa, similar a rivaroxabán, que también modifica los tiempos de coagulación; sin embargo, es la medición de la actividad anti-factor Xa la manera de realizar el adecuado monitoreo de ambos anticoagulantes.²

Las ventajas de los nuevos anticoagulantes orales en relación con los antagonistas de la vitamina K son sus dosis fijas, su efecto anticoagulante predecible y que no requieren monitoreo con estudios de laboratorio.

En el Cuadro 2 se muestra la utilidad del tiempo de coagulación de cada uno de los nuevos anticoagulantes orales.

Tratamiento de los efectos adversos

Por ahora no se dispone de un antídoto específico para alguno de los tres nuevos anticoagulantes orales; sin embargo, en la actualidad se investiga un antídoto para dabigatrán con anticuerpos monoclonales.

En el caso de dabigatrán puede recurrirse al carbón activado, siempre que éste se hubiera ingerido en las dos horas previas. Como dabigatrán tiene baja unión a las proteínas plasmáticas puede dializarse en caso de hemorragia clínicamente significativa, porque 62% del producto se remueve a las dos horas y 68% a las cuatro horas del

procedimiento. Existen reportes de la recomendación de utilizar concentrados de complejo de protrombina (PCC) y factor VII recombinante (VIIa).²

Para rivaroxabán también puede utilizarse carbón activado, para disminuir su absorción gastrointestinal; sin embargo, a diferencia de dabigatrán, ni rivaroxabán ni apixabán pueden dializarse por su alta unión a las proteínas plasmáticas. Para ambos anticoagulantes, quizá los concentrados de complejo de protrombina puedan ser de utilidad.²

Estudios clínicos

Todos los nuevos anticoagulantes orales se han estudiado de manera sistemática y secuencial en la prevención de la enfermedad tromboembólica venosa, en reemplazo total de cadera y de rodilla, posteriormente en fibrilación auricular no valvular, después en enfermedad tromboembólica venosa establecida (trombosis venosa profunda y tromboembolia pulmonar), en prevención secundaria de enfermedad tromboembólica venosa y actualmente todos se encuentran en fase III de estudio en enfermedad coronaria. Enseguida se muestran algunos resultados de estudios fase III finalizados más relevantes en relación con la cirugía ortopédica mayor y la fibrilación auricular no valvular con dabigatrán, rivaroxabán y apixabán.

Los nuevos anticoagulantes orales en cirugía ortopédica mayor

Por lo que se refiere a la prevención de enfermedad tromboembólica venosa en reemplazo total de cadera y de rodilla, los tres anticoagulantes se compararon con enoxaparina. Los estudios RE-MODEL y RE-NOVATE son de dabigatrán, RECORD de rivaroxabán y ADVANCE de apixabán.⁴⁻¹¹ Los tres nuevos anticoagulantes orales no mostraron inferioridad frente a la heparina de bajo peso molecular, por eso la Food and Drug Administration (*FDA*) aprobó la prescripción de rivaroxabán para esta indicación y la comunidad Europea al apixabán.

¿Qué recomiendan las guías en cirugía ortopédica mayor?

La novena edición de las guías del American College of Chest Physicians (ACCP), publicadas en el año 2012, hacen la siguiente recomendación:

“En pacientes a quienes se hará reemplazo total de cadera o de rodilla se sugiere la heparina de bajo peso molecular, en vez de otros agentes y como alternativas:

Cuadro 2. Pruebas de laboratorio: nuevos anticoagulantes orales

Utilidad	Dabigatrán	Rivaroxabán	Apixabán
Fuerte	TEC	Anti-factor Xa	Anti-factor Xa
	TT		
	TPT	TPT,TP	
Débil	TP/INR		

TEC: tiempo de ecarina, TT: tiempo de trombina, TPT: tiempo parcial de tromboplastina, TP: tiempo de protrombina, INR: International Normalized Ratio.

Fuente: referencia 2

fondaparinux, apixabán, dabigatrán, rivaroxabán (todos Grado 2B), dosis ajustada de antagonistas de la vitamina K o aspirina (todos Grados 2C).¹²

“En pacientes que van a cirugía ortopédica mayor y declinan o no cooperan con las inyecciones, se recomienda apixabán o dabigatrán (alternativamente rivaroxabán o dosis ajustadas de antagonistas de la vitamina K si apixabán o dabigatrán no están disponibles) más que formas alternativas de profilaxis (todos Grado 1B).¹²

Nuevos anticoagulantes orales para pacientes con fibrilación auricular no valvular

Los tres anticoagulantes ya finalizaron sus estudios fase III en prevención de evento vascular cerebral y embolismo sistémico, en pacientes con fibrilación auricular no valvular; enseguida se mencionan las características más relevantes.

En RE-LY se estudiaron dos dosis de dabigatrán, mientras que en ROCKET AF y en ARISTOTLE se estudiaron rivaroxabán y apixabán *versus* warfarina.

Características y resultados de los estudios

RE-LY involucró a 18,113 pacientes que recibieron una de tres opciones: dabigatrán 110 mg dos veces al día (Dd), dabigatrán 150 mg Dd o dosis ajustadas de warfarina (INR 2.0-3.0). El promedio en la clasificación de CHADS-2 fue de 2.1. El 20.1% de los pacientes tenía antecedentes de evento vascular cerebral isquémico o isquemia cerebral transitoria (ICT). El punto primario de eficacia (evento vascular cerebral o embolismo sistémico) ocurrió en 183 pacientes con dabigatrán 110 mg Dd (1.54%/año), en 134 pacientes con dabigatrán 150 mg Dd (1.11%/año) y en 202 pacientes con warfarina (1.71%/año). Dabigatrán a ambas dosis no fue inferior a la warfarina y la dosis de 150 mg Dd fue, incluso, superior. La hemorragia mayor se presentó en 342 pacientes con dabigatrán 110 mg Dd (2.87%/año), en 399 pacientes con dabigatrán 150 mg Dd (3.32%/año) y en 421 pacientes con warfarina (3.57%/año).^{13,16-19}

Conclusión

RE-LY mostró que dabigatrán a la dosis de 110 mg Dd no fue inferior a la warfarina en la prevención de evento vascular cerebral isquémico y embolismo sistémico en pacientes con fibrilación auricular no valvular, mientras

que dabigatrán 150 mg Dd fue superior a la warfarina, sin diferencia en el riesgo de hemorragia mayor.^{13,16-19}

ROCKET AF involucró a 14,264 pacientes tratados con rivaroxabán 20 mg una vez al día (Ud) (15 mg Ud en pacientes con depuración de creatinina entre 30 y 49 mL/min) o dosis ajustada de warfarina, (INR 2.0-3.0). El promedio en la clasificación de CHADS fue de 3.5. La mayoría de los pacientes (54.8%) tuvo evento vascular cerebral previo, ICT o embolismo sistémico. El punto primario de eficacia (evento vascular cerebral isquémico o embolismo sistémico) ocurrió en 188 pacientes con rivaroxabán (1.7%/año) y en 241 pacientes con warfarina (2.2%/año). La hemorragia mayor y no mayor clínicamente relevante ocurrió en 1,475 pacientes con rivaroxabán y en 1,449 pacientes con warfarina.^{14,16-19}

Conclusión

ROCKET AF mostró que rivaroxabán no fue inferior a la warfarina en la prevención de evento vascular cerebral o embolismo sistémico en pacientes con fibrilación auricular no valvular, sin diferencia en el riesgo de sangrado mayor y no mayor clínicamente relevante.^{14,16-19}

ARISTOTLE incluyó a 18,201 pacientes que recibieron apixabán 5 mg Dd (2.5 mg Dd con más de dos de los siguientes criterios: edad ≥ 80 años, peso corporal ≤ 60 kg o creatinina sérica ≥ 1.5 mg/dL) o dosis ajustadas de warfarina (INR 2.0-3.0). El promedio en la clasificación de CHADS-2 fue de 2.1. El 19% de los pacientes tenía antecedente de evento vascular cerebral isquémico o ICT. El punto primario de eficacia (evento vascular cerebral isquémico o embolismo sistémico) ocurrió en 212 pacientes con apixabán (1.27%/año) y en 265 pacientes con warfarina (1.6%/año). La hemorragia mayor ocurrió en 327 pacientes con apixabán (2.13%/año) y en 462 pacientes con warfarina (3.09%/año).¹⁵⁻¹⁹

Conclusión

ARISTOTLE mostró que apixabán fue superior a la warfarina en la prevención de evento vascular cerebral isquémico o embolismo sistémico en pacientes con fibrilación auricular no valvular, con menores sangrado y mortalidad.¹⁵⁻¹⁹

En las Figuras 1-7 se muestran los resultados de los tres estudios clínicos.

¿Qué recomiendan las guías en fibrilación auricular no valvular?

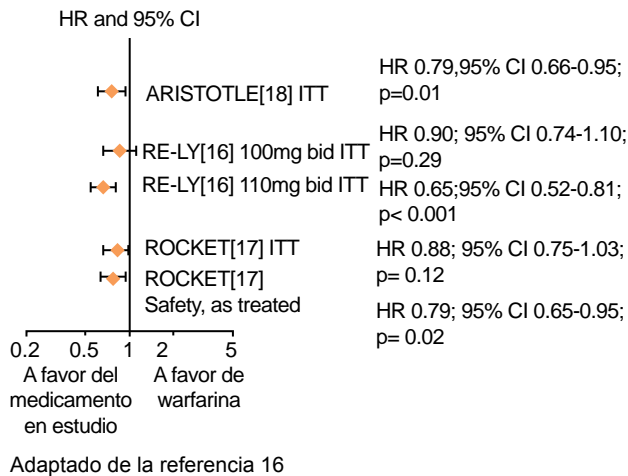


Figura 1. Eficacia en los objetivos primarios

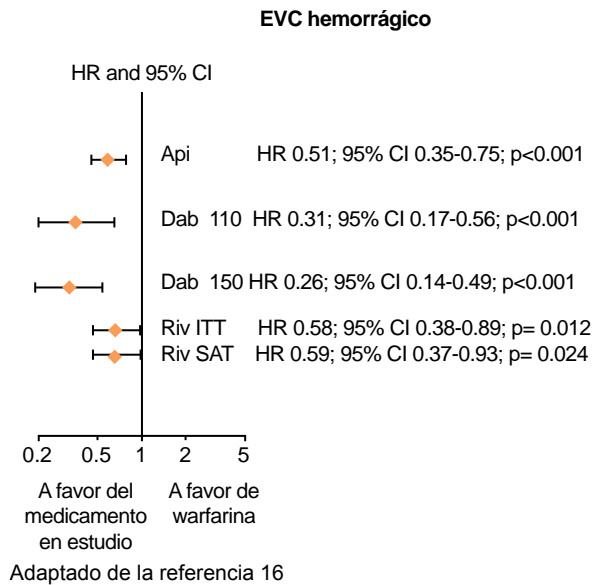


Figura 3. Complicaciones hemorrágicas

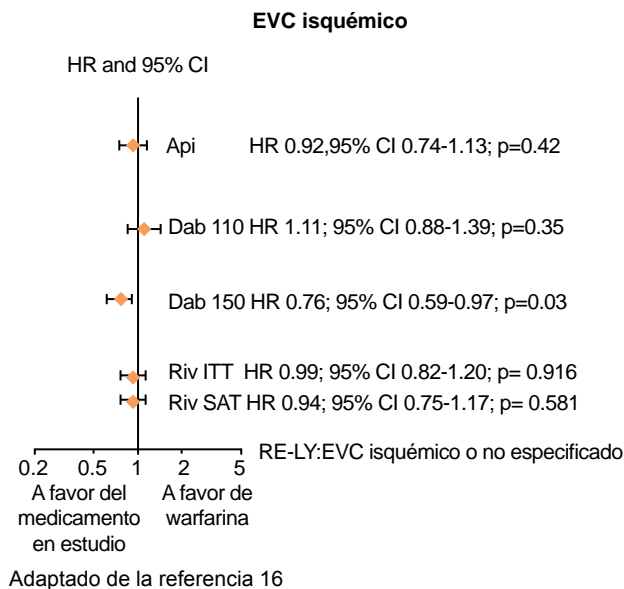


Figura 2. Eficacia en evento vascular cerebral isquémico

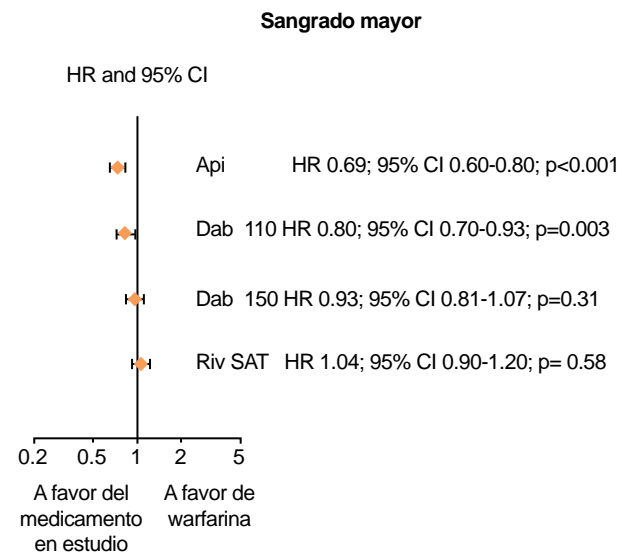
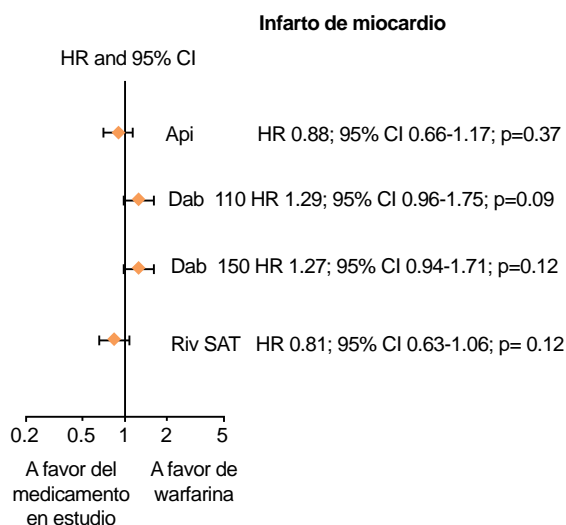


Figura 4. Complicaciones hemorrágicas mayores

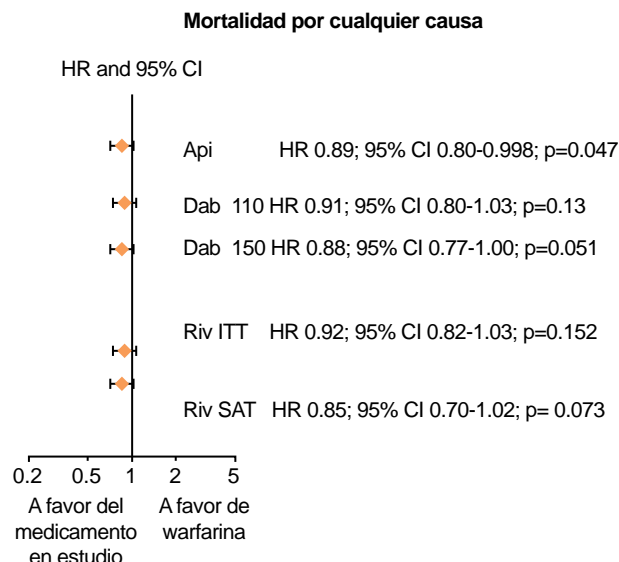
La novena edición de las guías del American College of Chest Physicians (ACCP), publicadas en el año 2012, recomienda:

“Para pacientes con fibrilación auricular, incluidos los que tienen la forma paroxística, con recomendaciones a

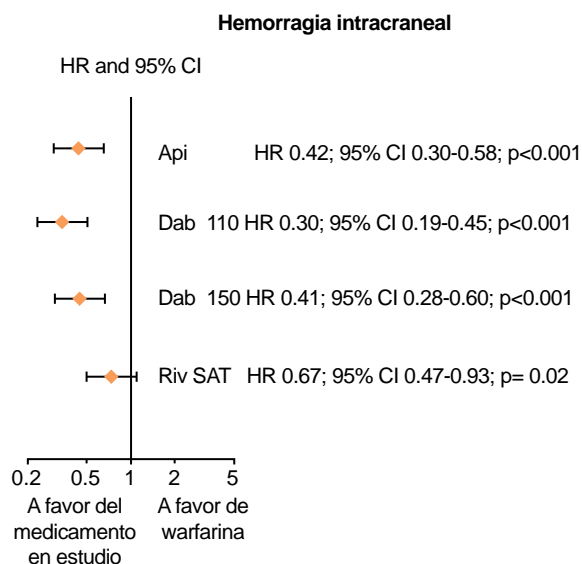
favor de anticoagulación oral, se sugiere dabigatrán 150 mg dos veces al día más que dosis ajustada de antagonistas de la vitamina K (INR 2.0-3.0) (Grado 2B).”¹²



Adaptado de la referencia 16

Figura 5. Resultados en infarto de miocardio

Adaptado de la referencia 16

Figura 7. Resultados de mortalidad por cualquier causa

Adaptado de la referencia 16

Figura 6. Hemorragia intracraneal**Indicaciones, dosis y poblaciones especiales**

Rivaroxabán cuenta con la aprobación de la FDA en cirugía ortopédica mayor y en fibrilación auricular no valvular y, recientemente, para enfermedad tromboembólica venosa establecida, mientras que dabigatrán está aceptado en casos de fibrilación auricular no valvular.

Dabigatrán

La dosis de dabigatrán en reemplazo total de cadera o de rodilla es de 110 mg de 1 a 4 horas después de la cirugía, una vez que se alcance la adecuada hemostasia, y se continúa con 220 mg una vez al día.

Dabigatrán está contraindicado en pacientes con depuración de creatinina menor de 30 mL/min.

Población especial en cirugía ortopédica: mayores de 75 años de edad, depuración de creatinina de 30-50 mL/min y los tratados con amiodarona deben recibir 75 mg 1 a 4 horas después de la cirugía y continuar con 150 mg una vez al día.

De acuerdo con la última recomendación de las guías del ACCP, los pacientes deben recibir tratamiento profiláctico durante 35 días posteriores a la cirugía.¹²

La dosis de dabigatrán recomendada en México para pacientes con fibrilación auricular no valvular es la siguiente:

Dabigatrán 150 mg cada 12 horas.

Población especial en fibrilación auricular no valvular: mayores de 80 años de edad, riesgo elevado de sangrado, insuficiencia renal moderada (depuración de creatinina 30-50 mL/min) y los tratados con verapamilo deben recibir 110 mg cada 12 horas.

Rivaroxabán

La dosis de rivaroxabán en reemplazo total de cadera o de rodilla es de 10 mg 6 a 10 horas después de la cirugía, luego de alcanzar la adecuada hemostasia.²

Rivaroxabán no se recomienda para pacientes con depuración de creatinina menor de 15 mL/min.

La dosis habitual recomendada de rivaroxabán para pacientes con fibrilación auricular no valvular es de 20 mg una vez al día. En pacientes con insuficiencia renal moderada (depuración de creatinina menor de 50-30 mL/min) la dosis recomendada es de 15 mg una vez al día.²

Los comprimidos de rivaroxabán de 15 y 20 mg deben tomarse junto con los alimentos.

Análisis

El advenimiento de los nuevos anticoagulantes orales ha dejado en claro la baja práctica de la tromboprofilaxis que hasta el momento se realizaba en cirugía ortopédica mayor y en la fibrilación auricular, además de la baja detección de esta última en nuestro país.

A pesar de las múltiples ventajas de los nuevos anticoagulantes orales y que en sus estudios no mostraron inferioridad frente a la enoxaparina, parecen aún no desplazar a ésta como primera indicación en prevención de la enfermedad tromboembólica venosa en la cirugía ortopédica mayor, siempre y cuando se extienda la tromboprofilaxis en el paciente como ambulatorio.¹²

Los nuevos anticoagulantes orales ofrecen distintas ventajas sobre los antagonistas de la vitamina K y no obstante la superioridad mostrada por algunos de ellos en los estudios de fibrilación auricular no valvular, parece no existir aún indicación para cambiar al paciente con INR estable en rango terapéutico de forma crónica a alguno de los nuevos productos, si bien para el resto de esta población los antagonistas de la vitamina K ya han sido desplazados, inclusive en las guías.¹²

En los tres estudios analizados de fibrilación auricular no valvular se utilizó la clasificación de CHADS-2 para la estratificación de riesgo tromboembólico, en la que un paciente con CHADS-2=0 puede recibir aspirina o nada; sin embargo, al comenzar a utilizarse de manera universal la clasificación de CHA-2DS-2-VASc mayor número de pacientes tendrán indicación para anticoagulación.¹⁸

La clasificación de HAS-BLED se creó para estimar el riesgo de sangrado en los pacientes que reciben antagonistas de la vitamina K; sin embargo, hoy se utiliza para los

nuevos anticoagulantes orales en ausencia de una nueva clasificación específica para ellos.¹⁸

Debido a la ausencia, por el momento, de estudios cara a cara, es difícil realizar una comparativo entre los tres nuevos anticoagulantes orales debido a lo heterogéneo de las poblaciones estudiadas en el caso de la fibrilación auricular no valvular; sin embargo, parece que nos encontramos en un momento en el que debido al gran número de nuevos anticoagulantes orales es importante que observemos detenidamente sus características generales, sus resultados en grandes estudios clínicos, sus indicaciones, dosis, tratamiento de posibles complicaciones, interacciones farmacológicas, función renal, poblaciones especiales, aprobación por la FDA, precauciones y recomendaciones por las distintas guías, de tal forma que utilicemos el mejor de ellos para un paciente determinado y obtengamos el menor número posible de efectos adversos.

Debido a que la mayor parte de dabigatrán se elimina por la orina, es indispensable medir de forma específica la depuración de creatinina antes de su prescripción, además de realizar el análisis de forma frecuente, ya que la función renal se puede ver afectada en varios escenarios, como la deshidratación, etc.

Las dosis mencionadas de dabigatrán en fibrilación auricular no valvular en pacientes con deterioro de la función renal son las recomendadas en nuestro país, debido a que la dosis aceptada por la FDA para esta población no fue estudiada en el RE-LY.

En relación con el tratamiento de la enfermedad tromboembólica venosa establecida, rivaroxabán fue aprobado recientemente por la FDA para esta indicación de acuerdo con los resultados del estudio EINSTEIN,²⁰ mientras que dabigatrán cuenta con el estudio RE-COVER.²¹

En relación con la seguridad de dabigatrán se comenta que los eventos de sangrado no pueden ser apropiadamente interpretados sin conocer cuántos pacientes han sido tratados con el anticoagulante y cuántos podrían haber experimentado un sangrado si hubieran sido tratados con warfarina en vez de dabigatrán.²²

CONCLUSIÓN

Los nuevos anticoagulantes orales representan un gran avance en la medicina. Su dosificación fija y la no necesidad de monitoreo por laboratorio facilita la adecuada tromboprofilaxis ambulatoria, que no siempre se realizaba

en el paciente llevado a cirugía ortopédica mayor, siempre que no desee las inyecciones subcutáneas. Al ser la fibrilación auricular una arritmia con incidencia incrementada conforme se aumenta la edad, los nuevos anticoagulantes orales se convierten en una adecuada opción de tratamiento para el paciente con múltiples enfermedades debido a su baja interacción farmacológica. El advenimiento de los nuevos anticoagulantes orales obliga a realizar mayor detección de factores trombogénicos (como la FA paroxística), a una adecuada estratificación de riesgo y a la prudente selección del mejor anticoagulante para un paciente determinado, con el fin de disminuir la creciente incidencia de fenómenos trombóticos y eventos hemorrágicos no deseados.

REFERENCIAS

- García-Frade. Agentes antitrombóticos. En: Manual de trombosis y terapia antitrombótica. García-Frade LF. 2ª ed. México: Alfil, 2011.
- Palladino M, Thomson L, Swift B, et al. Implementing the new oral anticoagulants into the hospital formulary. *Am J Hematol* 2012.
- Ordovás JP, Climent E, Jover A. Farmacocinética y farmacodinamia de los nuevos anticoagulantes orales. *Farm Hosp* 2009;33(3):125-133.
- Lassen M, Raskob G, Gallus A, et al. Apixaban versus enoxaparina for thromboprophylaxis after knee replacement (ADVANCE-2): a randomized double-blind trial. *Lancet* 2010;375:807-815.
- Eriksson B, Borris L, Friedman R, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty. *N Engl J Med* 2008;358:2765-2775.
- Kakkar A, Brenner B, Dahl O, et al. Extended duration rivaroxaban versus short-term enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total hip arthroplasty: a double blind, randomized controlled trial. *Lancet* 2008;372:31-39.
- Lassen M, Ageno W, Borris L, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty. *N Engl J Med* 2008;358:2776-2786.
- Turpie A, Bauer K, Davidson B, et al. Comparison of rivaroxaban-an oral direct Factor Xa inhibitor-and subcutaneous enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee replacement (RECORD4: a phase III study). *European Federation of National Associations of Orthopedics and Traumatology 2008 Meeting*, 29 May-1 June 2008, Nice, France Abstract F85.
- Eriksson B, Dahl O, Rosenschon N, et al. Dabigatran etexilate versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip replacement: a randomized, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet* 2007;370:949-956.
- Eriksson B, Dahl O, Rosenschon N, 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;5:2178-2185.
- Wittkowsky A. New oral anticoagulants: a practical guide for clinicians. *J Thromb Thrombolysis* 2010;29:182-91.
- Guyatt G, Akl E, Crowther M, et al. *Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis*, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141:7S-47S.
- Connolly S, Ezekowitz M, Phil, et al. Dabigatran versus Warfarin in patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1131-1159.
- Patel M, Mahaffey K, Garg J, et al. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2011.
- Granger C, Alexander J, McMurray J, et al. Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2011.
- Tendera M, Syzdó M, Parma Z. ARISTOTLE RE-LYs on the ROCKET. What's new in stroke prevention in patients with atrial fibrillation? *Cardiol J* 2012;19: 4-10.
- Tan Ru San, Mark Yan Yee Chan, TeoWee Siong, et al. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation: Understanding the New Oral Anticoagulants Dabigatran, Rivaroxaban, and Apixaban. *Thrombosis* 2012;1-10.
- Banerjee A, Lane D, Torp-Pedersen C, et al. Net clinical benefit of new oral anticoagulants (dabigatran, rivaroxaban, apixaban) versus no treatment in a "real world" atrial fibrillation population: A modelling analysis based on a nationwide cohort study. *Thromb Haemost* 2012;107:1-6.
- Hvilsted L, Bjerregaard T, Graungaard T, et al. Primary and secondary prevention with new oral anticoagulant drugs for Stroke prevention in atrial fibrillation: indirect comparison analysis. *BMJ* 2012;345:e7097.
- The EINSTEIN Investigators. Oral Rivaroxaban for Symptomatic Venous Thromboembolism. *N Engl J Med* 2010.
- Schulman S, Kearon C, Kakkar A, et al. Dabigatran versus Warfarin in the Treatment of Acute Venous Thromboembolism. *N Engl J Med* 2009;361:2342-2362.
- Eikelboom J, Quinlan D, Connolly S, et al. Dabigatran efficacy-safety assessment for stroke prevention in patients with atrial fibrillation. *J Thromb Haemost* 2012;10:966-968.