



MEDICINA CLINICA

www.elsevier.es/medicinaclinica



Revisión

Anticoagulantes orales directos: puesta al día

Ana Isabel Franco Moreno*, Rosa María Martín Díaz y María José García Navarro

Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario de Torrejón, Torrejón de Ardoz, Madrid, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 23 de septiembre de 2017

Aceptado el 7 de noviembre de 2017

On-line el xxx

Palabras clave:

Tratamiento anticoagulante
Antagonistas de la vitamina K
Dabigatrán etexilato
Rivaroxabán
Apixabán
Edoxabán

R E S U M E N

Durante medio siglo los antagonistas de la vitamina K han sido la única opción disponible para la terapia anticoagulante oral. En los últimos años se han desarrollado anticoagulantes orales directos: un inhibidor directo de la trombina (dabigatrán etexilato) y 3 inhibidores directos del factor X activado (rivaroxabán, apixabán y edoxabán). Todos ellos han demostrado un beneficio-riesgo favorable, comparables en eficacia y seguridad a los anticoagulantes tradicionales antagonistas de la vitamina K, en la prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular, la profilaxis y el tratamiento del tromboembolismo venoso y el síndrome coronario agudo. En 2008 la Agencia Europea del Medicamento aprobó el primer anticoagulante oral directo, dabigatrán. Posteriormente, rivaroxabán, apixabán y edoxabán fueron autorizados. En este artículo se revisa la experiencia acumulada con cada uno de estos fármacos.

© 2017 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Direct oral anticoagulants: An update

A B S T R A C T

Vitamin K antagonists were the only choice for chronic oral anticoagulation for more than half a century. Over the past few years, direct oral anticoagulants have emerged, including one direct thrombin inhibitor (dabigatran etexilate) and three factor Xa inhibitors (apixaban, edoxaban and rivaroxaban). In randomised controlled trials comparing direct oral anticoagulants with traditional vitamin K antagonists, the direct oral anticoagulants all showed a favourable benefit-risk balance in their safety and efficacy profile, in prevention of thromboembolic events in patients with atrial fibrillation and in the prevention and treatment of venous thromboembolism and acute coronary syndrome. In 2008, dabigatran was the first direct oral anticoagulant approved by the European Medicine Agency. Subsequently, rivaroxaban, apixaban and edoxaban were also authorised. This article reviews the evidence related to the use of these drugs.

© 2017 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

El uso de anticoagulantes para la prevención y tratamiento de enfermedad tromboembólica es una práctica utilizada desde hace más de 60 años. Los fármacos antagonistas de la vitamina K (AVK) logran una reducción relevante en la disminución de eventos trombóticos, pero su manejo plantea dificultades de diversa índole: ventana terapéutica estrecha, variabilidad individual dosis-respuesta, múltiples interacciones con otros fármacos, con la

ingesta dietética de vitamina K o alcohol y la necesidad de controles periódicos para el ajuste de dosis, entre otras. Se han realizado avances significativos en el manejo de los AVK mediante unidades de control del tratamiento anticoagulante y con el automanejo por los propios pacientes^{1,2}. No obstante, en la práctica habitual siguen existiendo muchos problemas y se calcula que los AVK están implicados en gran número de ingresos hospitalarios, urgencias y complicaciones hemorrágicas³. La investigación para encontrar una alternativa a los AVK se ha concentrado en el desarrollo de un anticoagulante oral con amplio margen terapéutico y escasa variabilidad intraindividual e interindividual que pueda administrarse con una dosis fija, sin necesidad de monitorizar sistemáticamente la coagulación y con pocas interacciones. El anticoagulante ideal,

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: aifranco@torrejonsalud.com (A.I. Franco Moreno).

<https://doi.org/10.1016/j.medcli.2017.11.042>

0025-7753/© 2017 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

además, tendría que ser más seguro y eficaz que los AVK. En la actualidad existen 3 inhibidores directos del factor X activo (FXa) (rivaroxabán, apixabán y edoxabán) y un inhibidor directo de la trombina (dabigatrán) que salvan muchas de las desventajas inherentes a los AVK. Han demostrado ser al menos tan eficaces como los AVK en la prevención y tratamiento antitrombótico en diferentes situaciones⁴, con un mejor perfil de seguridad. Otros anticoagulantes como betrixabán, darexabán, TAK-442, LY517717, YM150, otamixabán o eribaxabán están actualmente en diferentes fases de desarrollo clínico.

Evidencia derivada de los ensayos clínicos

La eficacia y seguridad de los anticoagulantes orales de acción directa (ACOD) han sido estudiadas en diversos ensayos clínicos de fase III: en la prevención primaria del tromboembolismo venoso (TEV) en pacientes médicos hospitalizados, en la prevención primaria del TEV en pacientes sometidos a cirugía de reemplazo de cadera y cirugía de reemplazo de rodilla, en el tratamiento agudo de la trombosis venosa profunda (TVP) y de la embolia pulmonar (EP), en prevención secundaria de episodios tromboembólicos venosos, en la prevención de ictus y embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular (FA) no valvular (FANV), en pacientes con síndrome coronario agudo (SCA), en intervencionismo cardiaco percutáneo y en prevención cardiovascular. A continuación se presentan los resultados obtenidos por los distintos ACOD en los ensayos clínicos pivotaes.

Profilaxis en pacientes con proceso patológico médico agudo

Los estudios MAGELLAN⁵ (rivaroxabán) y ADOPT⁶ (apixabán) no demostraron beneficio frente a la heparina de bajo peso molecular en la prevención del TEV en pacientes hospitalizados por proceso patológico médico, debido a un incremento significativo de las hemorragias. Más recientemente, en el estudio APEX⁷, betrixabán (un inhibidor directo del factor Xa no disponible en nuestro medio) resultó superior en términos de reducción de TEV frente a enoxaparina, sin aumentar la tasa de hemorragias.

Prevención primaria del tromboembolismo venoso en pacientes sometidos a cirugía de reemplazo de cadera o cirugía de reemplazo de rodilla

En los estudios RENOVATE⁸ y RENOVATE II⁹ dabigatrán demostró ser igual de efectivo y seguro que enoxaparina en pacientes sometidos a artroplastia de cadera. Los mismos resultados se obtuvieron en los estudios REMODEL¹⁰ y REMOBILIZE¹¹, pero en pacientes con artroplastia de rodilla. Los estudios con rivaroxabán en pacientes con cirugía ortopédica son los estudios RECORD. RECORD 1¹² y 2¹³ se realizaron en pacientes con artroplastia de cadera y RECORD 3¹⁴ y 4¹⁵ en pacientes con artroplastia de rodilla. En todos los estudios RECORD rivaroxabán demostró ser más efectivo que enoxaparina para prevenir el TEV, con la misma seguridad en cuanto a hemorragias. Los estudios ADVANCE 1¹⁶ y ADVANCE 2¹⁷ compararon apixabán frente a enoxaparina en pacientes con artroplastia de rodilla. El estudio ADVANCE 3¹⁸ se realizó en pacientes con artroplastia de cadera. Tanto en cirugía de cadera como de rodilla apixabán resultó ser mejor que enoxaparina, con una seguridad similar. Dos estudios han evaluado la eficacia de edoxabán en la prevención del TEV en pacientes sometidos a una cirugía ortopédica: en STARS E-3¹⁹, en pacientes de Japón y Taiwán sometidos a cirugía de reemplazo de rodilla, y en el estudio STARS J-V²⁰ en pacientes japoneses sometidos a cirugía de reemplazo de cadera. En ambos estudios edoxabán redujo a la mitad la incidencia de TEV en comparación con enoxaparina.

Tratamiento agudo y prevención secundaria del tromboembolismo venoso

En los estudios RECOVER²¹, RECOVER II²² y REMEDY²³ se compararon la eficacia y seguridad de dabigatrán frente a warfarina en pacientes con TVP y/o EP agudos tratados al menos 6 meses. Los resultados de estos estudios demostraron no inferioridad de dabigatrán para las recurrencias trombóticas y para las hemorragias graves, con una reducción significativa de todas las hemorragias. En el estudio EINSTEIN DVT²⁴ se comparó rivaroxabán con el tratamiento estándar (enoxaparina y warfarina) en pacientes con TVP. La mayoría de los pacientes en ambos brazos recibió tratamiento durante 6 meses o un año. Rivaroxabán demostró ser igual de efectivo y seguro que la combinación de enoxaparina y warfarina. Después, los pacientes que habían completado tratamiento de 6 a 12 meses, y en los que persistían factores de riesgo para trombosis, se incluyeron en el estudio EINSTEIN EXT²⁵. Los pacientes se aleatorizaron a recibir profilaxis extendida con rivaroxabán 20 mg/día en monodosis o placebo. Rivaroxabán fue claramente superior al placebo, reduciendo en un 82% el riesgo de recurrencia del TEV, sin diferencias en la tasa de hemorragia mayor. En el ensayo clínico EINSTEIN-PE²⁶ se evaluó rivaroxabán en el tratamiento de la EP. En cuanto a eficacia rivaroxabán alcanzó el criterio especificado para la no inferioridad frente al tratamiento convencional (enoxaparina y warfarina), sin diferencias entre ambos grupos para el riesgo de hemorragia clínicamente relevante, pero sí en el riesgo de hemorragia mayor a favor de rivaroxabán. Recientemente, se han publicado los resultados del estudio EINSTEIN CHOICE²⁷, que comparó rivaroxabán frente a ácido acetil salicílico en la prevención secundaria del TEV. Participaron 3.396 pacientes que habían completado de 6 a 12 meses de tratamiento anticoagulante por un episodio agudo de TEV, en los cuales se decidió continuar con el tratamiento antitrombótico. Fueron aleatorizados para recibir 10 mg de rivaroxabán, 20 mg de rivaroxabán o 100 mg de ácido acetil salicílico una vez al día. El objetivo primario de eficacia fue el TEV recurrente sintomático fatal o no fatal, así como la muerte inexplicada, en la que no se pudo descartar la EP; y el objetivo primario de seguridad la hemorragia mayor. El objetivo primario de eficacia ocurrió en 17 de 1.107 pacientes (1,5%) en tratamiento con 20 mg de rivaroxabán, en 13 de 1.127 pacientes (1,2%) en tratamiento con 10 mg de rivaroxabán y en 50 de 1.131 pacientes (4,4%) en tratamiento con ácido acetil salicílico. El riesgo relativo (RR) para rivaroxabán 20 mg frente a ácido acetil salicílico fue 0,34 (IC 95%: 0,20-0,59; $p < 0,001$), y para el grupo de rivaroxabán 10 mg frente a ácido acetil salicílico de 0,26 (IC 95%: 0,14-0,47; $p < 0,001$). La incidencia de hemorragia mayor fue de 0,5% en el grupo que recibió tratamiento con rivaroxabán 20 mg, 0,4% en el grupo tratado con rivaroxabán 10 mg y 0,3% en los pacientes que recibieron ácido acetil salicílico. Apixabán fue analizado en el programa clínico AMPLIFY²⁸ para demostrar su eficacia y seguridad para el tratamiento de la TVP y/o EP agudos, y en el estudio AMPLIFY-EXT²⁹ en la prevención de las recurrencias. En el estudio AMPLIFY apixabán demostró ser no inferior al tratamiento convencional (enoxaparina y warfarina) en la variable primaria compuesta por TEV sintomático recurrente o muerte relacionada con el TEV. La eficacia de apixabán fue constante en pacientes con TVP y EP. En el estudio apixabán fue estadísticamente superior frente a warfarina en la variable principal de seguridad por hemorragia mayor. En el estudio AMPLIFY-EXT apixabán fue superior a placebo en la variable primaria de TEV sintomático recurrente o muerte por cualquier causa. La variable de seguridad primaria, la hemorragia mayor, no fue estadísticamente distinta de la del placebo. En el estudio Hokusai-VTE³⁰ edoxabán demostró la no inferioridad frente a warfarina en la prevención de TEV recurrente sintomático en pacientes con TVP y/o EP agudos tratados de 3 a 12 meses, con menos incidencia de hemorragia mayor o no mayor, pero clínicamente relevante.

Prevención de ictus y embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular

El estudio RE-LY fue el primero en el que se demostró que un fármaco anticoagulante oral presentaba un beneficio y una seguridad superiores a los de warfarina en pacientes con FANV³¹. Posteriormente, en los estudios ROCKET AF³², ARISTOTLE³³ y ENGAGE AF-TIMI 48³⁴ se obtuvieron resultados favorables para rivaroxabán, apixabán y edoxabán, respectivamente.

Prevención secundaria del síndrome coronario agudo

En el ensayo ATLAS ACS TIMI 51³⁵ se asignó aleatoriamente a 15.526 pacientes con SCA reciente para recibir 2 dosis diarias de 2,5 mg o 5 mg de rivaroxabán o placebo durante una media de 13 meses. El objetivo primario de eficacia fue la combinación de muerte por causa cardiovascular, infarto de miocardio o ictus. Rivaroxabán redujo significativamente el objetivo primario de eficacia, en comparación con el placebo, tanto para la dosis de 2,5 mg como de 5 mg. La dosis de 2 veces al día de 2,5 mg de rivaroxabán redujo las tasas de muerte por causas cardiovasculares con un beneficio de supervivencia que no se vio con la dosis de 5 mg/12 h. En comparación con el placebo rivaroxabán aumentó la incidencia de hemorragias graves y hemorragia intracraneal, sin aumento significativo de las hemorragias mortales.

Intervencionismo cardiaco percutáneo

En el estudio PIONEER AF-PCI³⁶ se analizó la seguridad y eficacia de rivaroxabán frente a warfarina junto a tratamiento antiagregante en pacientes con FA sometidos a intervencionismo coronario. Se establecieron 3 estrategias: 15 mg de rivaroxabán al día junto a inhibidor P2Y12 durante 12 meses (grupo 1); 2,5 mg de rivaroxabán cada 12 horas con doble antiagregación durante uno, 6 o 12 meses (grupo 2); y warfarina más doble antiagregación durante uno, 6 o 12 meses (grupo 3). El objetivo primario de seguridad fue la hemorragia mayor, y los objetivos de eficacia la trombosis del *stent*, la aparición de infarto de miocardio o de ictus y la muerte por causa cardiovascular. En cuanto al evento de seguridad las hemorragias mayores se produjeron en un 16,8% en el grupo 1, 18,0% en el grupo 2 y 26,7% en el grupo 3 (RR: 0,59 para el grupo 1 frente al grupo 3; IC 95%: 0,47-0,76; $p < 0,001$; RR: 0,63 para el grupo 2 frente al grupo 3; IC 95%: 0,50-0,80; $p < 0,001$). Las muertes por causa cardiovascular y la aparición de infarto de miocardio o ictus fueron similares en los 3 grupos (6,5% en grupo 1, 5,6% en grupo 2, y 6,0% en grupo 3; p no significativa para todos los grupos). Actualmente rivaroxabán es el único ACOD autorizado para esta indicación.

En el estudio RE-CIRCUIT³⁷ pacientes con ablación por catéter programada para FA paroxística o persistente fueron aleatorizados para recibir dabigatrán (150 mg/12 h día) o warfarina (INR 2-3). La ablación fue realizada después de 4 a 8 semanas de anticoagulación ininterrumpida, que fue continuada durante 8 semanas tras la ablación. El criterio de valoración primario fue la hemorragia mayor durante y hasta las 8 semanas después de la ablación, y los criterios de valoración secundarios incluían eventos tromboembólicos y eventos hemorrágicos menores. El estudio incluyó 704 pacientes. La incidencia de eventos de hemorragia mayor fue menor con dabigatrán (1,6% frente a 6,9%; $p < 0,001$). Dabigatrán se asoció a menos taponamientos pericárdicos periprocedimiento y menos hematomas en la zona de canalización arterial que warfarina. Los 2 grupos de tratamiento tuvieron una incidencia similar de eventos de hemorragia menor y ocurrió un evento tromboembólico en el grupo de warfarina.

Prevención de eventos cardiovasculares

El estudio COMPASS³⁸ incluyó más de 25.000 pacientes con enfermedad coronaria y enfermedad arterial periférica, aleatorizados a recibir dosis diaria de rivaroxabán 2,5 mg/12 h más ácido acetilsalicílico 100 mg, rivaroxabán 5 mg/12 h o ácido acetilsalicílico 100 mg. Los objetivos principales de eficacia fueron muerte por causa cardiovascular y la aparición de infarto de miocardio o ictus. El estudio fue interrumpido prematuramente por la superioridad del grupo rivaroxabán. Comparado con ácido acetilsalicílico solo, la combinación de rivaroxabán y ácido acetilsalicílico redujo de forma significativa las muertes por causa cardiovascular y la aparición de infarto de miocardio y de ictus (4,1% frente a 5,4%; RR: 0,76; IC 95%: 0,66-0,86; $p < 0,001$).

En la [tabla 1](#) se resumen los diferentes ensayos clínicos fase III de los ACOD en la prevención de ictus y embolia sistémica en pacientes con FANV, en el tratamiento agudo del TEV y en pacientes con SCA.

Los anticoagulantes directos en la «vida real»

El análisis de datos de «vida real» sobre la eficacia y seguridad de los ACOD frente a warfarina en la prevención de ictus y embolia sistémica en pacientes con FANV avalan las evidencias procedentes de los ensayos clínicos. Recientemente se han publicado 2 metaanálisis que han comparado los efectos de dabigatrán frente a warfarina en condiciones de práctica clínica. En el primero de ellos, en el que se incluyeron 7 estudios de cohortes retrospectivos con un total 348.750 pacientes y un seguimiento medio de 2,2 años, hubo una tendencia a presentar un menor riesgo de ictus con dabigatrán 150 mg en comparación con warfarina (RR: 0,92; IC 95%: 0,84-1,01; $p = 0,066$). Dabigatrán 150 mg redujo significativamente el riesgo de hemorragia intracraneal (RR: 0,44; IC 95%: 0,34-0,59; $p < 0,001$), pero aumentó el riesgo de hemorragia gastrointestinal (RR: 1,23; IC 95%: 1,01-1,50; $p = 0,041$), que fue más llamativo en población anciana³⁹. En el otro metaanálisis se incluyeron 20 estudios con un total de 711.298 pacientes, de los que 210.279 fueron tratados con dabigatrán y 501.019 con warfarina. El riesgo de ictus fue menor con dabigatrán que con warfarina (RR 0,86; IC 95%: 0,74-0,99), al igual que el de hemorragias mayores (RR: 0,79; IC 95%: 0,69-0,89), muerte (RR: 0,73; IC 95%: 0,61-0,87) y hemorragias intracraneales (RR: 0,45; IC 95%: 0,38-0,52). En cambio, el riesgo de hemorragia gastrointestinal fue superior en aquellos pacientes tratados con dabigatrán (RR: 1,13; IC 95%: 1,00-1,28)⁴⁰. Otro metaanálisis incluyó 17 estudios de cohortes retrospectivos que comparó la eficacia y seguridad de rivaroxabán frente a dabigatrán y a warfarina en la prevención de ictus en pacientes con FANV en condiciones de práctica clínica. Con rivaroxabán el riesgo de ictus fue similar que con dabigatrán (RR: 1,02; IC 95%: 0,91-1,13), pero significativamente menor que con warfarina (RR: 0,75; IC 95%: 0,64-0,85). La tasa de hemorragia grave fue significativamente mayor con rivaroxabán comparado con dabigatrán (RR: 1,38; IC 95%: 1,27-1,49) y similar que con warfarina (RR: 0,99; IC 95%: 0,91-1,07)⁴¹. En el trabajo de Noseworthy et al. se analizaron los datos de 3 cohortes de pacientes con FANV tratados con dabigatrán ($n = 31.574$), rivaroxabán ($n = 13.130$) o apixabán ($n = 13.084$). El evento primario de eficacia fue la prevención de ictus y embolia sistémica; y el evento primario de seguridad la hemorragia mayor. Para la variable eficacia no hubo diferencias entre los 3 ACOD (RR: 1,00; IC 95%: 0,75-1,32 para rivaroxabán frente a dabigatrán; RR: 0,82; IC 95%: 0,51-1,31 para apixabán frente a dabigatrán y RR: 1,05; IC 95%: 0,64-1,72 para apixabán frente a rivaroxabán). Apixabán se asoció con un menor riesgo de hemorragia mayor (RR: 0,50; IC 95%: 0,36-0,70; $p < 0,001$ frente a dabigatrán y RR: 0,39; IC 95%: 0,28-0,54; $p < 0,001$ frente a rivaroxabán)⁴². Por tanto, en pacientes de «vida real», dabigatrán, rivaroxabán y apixabán han demostrado prevenir eficazmente el

Tabla 1
Eficacia y seguridad de los anticoagulantes orales directos en los ensayos clínicos de fase III en la prevención de embolias de origen cardíaco en la fibrilación auricular no valvular, en el tratamiento agudo del tromboembolismo venoso y en prevención secundaria del síndrome coronario agudo

	RE-LY ³¹ (n = 18.113)	RE-LY ³¹ (n = 18.113)	ROCKET-AF ³² (n = 14.264)	ARISTOTELE ³³ (n = 18.201)	ENGAGE AF-TIMI 48 ³⁴ (n = 21.105)	RECOVER ²¹ (n = 2.539)	RECOVER II ²⁰ (n = 2.568)	EINSTEIN- DVT ²⁴ (n = 3.449)	EINSTEIN- PE ²⁶ (n = 4.833)	AMPLIFY ²⁸ (n = 4.816)	Hokusai- VTE ³⁰ (n = 7.500)	ATLAS ACS TIMI 51 ³⁵ (n = 15.526)
Fármaco	Dabigatrán 150 mg/12 h	Dabigatrán 110 mg/12 h	Rivaroxabán 20 mg/24 h (15 mg/24h si ClCr 30-49 ml/min)	Apixabán 5 mg/12 h (2,5 mg/12 h si al menos 2 de estos factores: edad > 80 años, peso < 60 kg o Crp > 1,5 mg/dl)	Edoxabán 60 mg/24 h (30 mg/24 h si peso < 60 kg, ClCr 30-49 o tratamiento concomitante con Gp-P)	Dabigatrán 150 mg/12 h	Dabigatrán 150 mg/12 h	Rivaroxabán 15 mg/12 h 3 semanas; 20 mg/24 h	Rivaroxabán 15 mg/12 h 3 semanas; 20 mg/24 h	Apixabán 10 mg/12 h 7 días; 5 mg/24 h	Edoxabán 60 mg/24 h	Rivaroxabán 2,5 o 5 mg/12 h
Comparador	Warfarina (INR 2-3)	Warfarina (INR 2-3)	Warfarina (INR 2-3)	Warfarina (INR 2-3)	Warfarina (INR 2-3)	Warfarina (INR 2-3)	Warfarina (INR 2-3)	Enoxaparina/ warfarina (INR 2-3)	Enoxaparina/ warfarina (INR 2-3)	Enoxaparina/ warfarina (INR 2-3)	Warfarina (INR 2-3)	Placebo
Variable principal de eficacia	Ictus o embolia sistémica	Ictus o embolia sistémica	Ictus o embolia sistémica	Ictus o embolia sistémica	Ictus o embolia sistémica	Recurrencia sintomática de TEV	Recurrencia sintomática de TEV	Recurrencia sintomá- tica de TEV	Recurrencia sintomá- tica de TEV	Recurrencia sintomática de TEV	Recurrencia sintomática de TEV	Muerte por causa cardiovascular, infarto de miocardio o ictus
	1,1% frente a 1,6% (p < 0,001)	1,5% frente a 1,6% (p = 0,41)	2,1% frente a 2,4% (p = 0,117)	1,2% frente a 1,6% (p < 0,001)	Edoxabán 60 mg: 0,8 frente a 1,4% (p = 0,08) Edoxabán 30 mg: 2,0 frente a 1,8% (p = 0,10)	2,4% frente a 2,1% (p < 0,001)	2,4% frente a 2,2% (p < 0,001)	2,1% frente a 3% (p < 0,001)	2,1% frente a 1,8% (p = 0,03)	2,3% frente a 2,7% (p < 0,001)	3,2% frente a 3,5% (p < 0,001)	9,1% frente a 10,7% (p = 0,02)
Hemorragia mayor	3,1% frente a 3,3% (p = 0,31)	3,1% frente a 3,3% (p < 0,001)	3,6% frente a 3,4% (p = 0,576)	2,1% frente a 3,0% (p < 0,001)	2,7% frente a 3,4% (p < 0,001)	1,6% frente a 1,9% (p = 0,38)	1,2% frente a 1,7%	0,8% frente a 1,2% (p = 0,21)	1,1% frente a 2,2% (p = 0,003)	0,6% frente a 1,8% (p < 0,001)	1,4% frente a 1,6% (p = 0,35)	1,8% frente a 0,6% (p < 0,001)
Hemorragia intracra- neal	0,3% frente a 0,7% (p < 0,001)	0,2% frente a 0,7% (p < 0,001)	0,4% frente a 0,7% (p = 0,019)	0,3% frente a 0,8% (p < 0,001)	0,2% frente a 0,4% (p < 0,001)	0% frente a eventos			< 0,1% frente a < 0,1%	0,1 frente a 0,2% (p < 0,001)	0% frente a 0,1%	0,4% frente a 0,2 (p = 0,04)
Conclusiones del estudio	Dabigatrán 150 mg/12 h es superior a warfarina, con menos hemorragia intracranial, pero hemorragia mayor equivalente	Dabigatrán 110 mg/12 h es no inferior a warfarina, con disminución de hemorragia mayor y de hemorragia intracranial	Rivaroxabán es no inferior a warfarina, sin incremento de hemorragia mayor, con menor hemorragia intracranial	Apixabán es superior a warfarina, con reducción significativa de las complicaciones hemorrágicas	Edoxabán no es inferior a warfarina, con menos hemorragia intracranial y hemorragia mayor	Dabigatrán es superior a warfarina, con hemorragia equivalente	Dabigatrán es superior a warfarina, con hemorragia equivalente	Rivaroxabán es superior a warfarina, con hemorragia equivalente	Rivaroxabán no es inferior a warfarina, con hemorragia equivalente	Apixabán es superior a warfarina, con reducción significativa de las com- plicaciones hemorrági- cas	Edoxabán no es inferior a warfarina, con hemorragia equivalente	Rivaroxabán redujo el riesgo del objetivo primario de eficacia, pero aumentó el riesgo de hemorragia mayor y de hemorragia intracranial

ACOD: anticoagulantes orales directos; ClCr: aclaramiento de creatinina; Crp: creatinina en suero; FANV: fibrilación auricular no valvular; Gp-P: inhibidores de la glucoproteína P; INR: razón internacional normalizada; RR: riesgo relativo; SCA: síndrome coronario agudo; TEV: tromboembolismo venoso.

riesgo de complicaciones embólicas en pacientes con FANV, con un buen perfil de seguridad.

Indicaciones de los anticoagulantes orales de acción directa

En función de los resultados positivos de los ensayos clínicos dabigatrán, rivaroxabán y apixabán están aprobados para la profilaxis del TEV tras cirugía ortopédica; para esta indicación edoxabán está disponible en Japón. Los 4 ACOD están aprobados en la prevención del ictus y la embolia de origen cardíaco en pacientes con FANV y en el tratamiento agudo y prevención secundaria del TEV. Rivaroxabán ha sido autorizado en prevención secundaria después de un SCA y más recientemente en pacientes con FA sometidos a un intervencionismo coronario percutáneo. En este momento ninguno de los ACOD comercializados en España tiene aprobada la indicación de prevención del TEV en pacientes con proceso patológico médico agudo. En la [tabla 2](#) se recogen las indicaciones y la dosis recomendadas por las agencias reguladoras Agencia Europea del Medicamento (www.ema.europa.eu) y la Food and Drug Administration (<https://www.fda.gov/>).

Efecto en los test de coagulación

En la actualidad existen métodos analíticos específicos que permiten cuantificar con una alta sensibilidad el efecto anticoagulante de los ACOD. Sin embargo, su implantación ha sido limitada debido a que el uso de los ACOD, a diferencia de los AVK, no precisa monitorizar su efecto de forma rutinaria. Este hecho ha determinado que la mayoría de los laboratorios de nuestro país no dispongan de un método relativamente fácil, económico y fiable de cuantificar su efecto anticoagulante. Afortunadamente, algunas de las pruebas utilizadas habitualmente para valorar la coagulación sanguínea se alteran por la acción de estos fármacos. Estos métodos, en la mayoría de los casos, son poco específicos y tienen baja correlación con su efecto anticoagulante, por lo que su aplicabilidad es cuestionable; sin embargo, comparten una ventaja común: a concentraciones bajas esta variabilidad disminuye y la correlación mejora, ofreciendo un aprovechable valor predictivo negativo, o lo que es lo mismo, un valor cercano a la normalidad evidencia la ausencia de concentraciones significativas del ACOD. De forma global, estas pruebas pueden ser útiles ante situaciones como hemorragias o pacientes que deban ser sometidos a una intervención quirúrgica de carácter urgente. En la [tabla 3](#) se muestran los métodos recomendados para la monitorización de los ACOD⁴³⁻⁴⁵.

Tratamiento de la hemorragia

El análisis de las hemorragias observadas con los ACOD durante los estudios pivotaes ha mostrado un desenlace similar, y en algunos casos mejor, en comparación con las relacionadas con tratamiento con AVK. No obstante, la mortalidad tras una hemorragia grave con ACOD, aun no siendo superior a la de AVK en poblaciones seleccionadas de ensayos clínicos, sigue siendo significativa, oscilando entre el 10% para hemorragias graves no intracraneales⁴⁶ y el 35-45% en el caso de hemorragia intracraneal^{46,47}. El tratamiento de las hemorragias asociadas a los ACOD se basa en la interrupción de todas las medicaciones antitrombóticas y la instauración de cuidados de soporte (hemostasia local, transfusión de agentes hemostáticos, carbón activado, antídoto y diálisis en el caso de dabigatrán). En caso de hemorragia leve puede ser suficiente suspender el anticoagulante y esperar a que su efecto desaparezca dada su semivida relativamente corta (entre 11 y 17 h en pacientes con función renal conservada). Si la hemorragia es moderada o grave, además de las medidas generales de soporte vital, es necesario antagonizar el efecto anticoagulante del fármaco con antídotos

o agentes hemostáticos como los concentrados de complejo protrombínico y el factor VIIa recombinante^{48,49}. Actualmente, se están desarrollando diversos antídotos específicos para los ACOD, con el objetivo de revertir la actividad anticoagulante y restablecer una adecuada hemostasia en caso de hemorragia grave. Destacan idarucizumab, andexanet alfa y aripazina. Idarucizumab es un fragmento de anticuerpo que se une a dabigatrán con una afinidad 350 veces superior a la de la trombina, actuando como antídoto específico. En 2015 la AEM autorizó la comercialización de idarucizumab como agente de reversión específico para dabigatrán, indicado en pacientes adultos tratados con dabigatrán cuando se necesita una reversión rápida de sus efectos anticoagulantes en 2 contextos concretos: intervenciones quirúrgicas de urgencia o procedimientos urgentes y hemorragias potencialmente mortales o no controladas. Esta opinión positiva se basó en los resultados del estudio REVERSE-AD⁵⁰. Dichos datos mostraron la capacidad del antídoto, a una dosis de 5 g administrados por vía intravenosa, para disminuir la fracción libre de dabigatrán en plasma y normalizar los parámetros de coagulación alterados por el tratamiento con dabigatrán en más del 90% de los sujetos, con un aceptable perfil de seguridad. Andexanet alfa es un antídoto universal específico para inhibidores del FXa, con 2 ensayos clínicos fase 3 para evaluar la seguridad y eficacia en la reversión de los efectos anticoagulantes de apixabán 5 mg/12 h y rivaroxabán 20 mg/día en voluntarios sanos (estudios ANNEXA-A y ANNEXA-R, respectivamente). Andexanet alfa, administrado en forma de bolo intravenoso (400-800 mg), mostró una reversión superior al 90% de la actividad anti-Xa de apixabán y rivaroxabán en todos los sujetos a los 2-5 min de la administración del bolo⁵¹. Finalmente, ciraparantag (PER977 o aripazina) es una molécula sintética con potencial capacidad para revertir tanto los inhibidores de la trombina como los inhibidores orales directos del FXa, así como el fondaparinux y las heparinas de bajo peso molecular *in vivo*. Un estudio en 80 voluntarios sanos ha mostrado que aripazina, administrada a dosis de entre 100-300 mg por vía intravenosa revierte la anticoagulación inducida tras la administración de 60 mg de edoxabán⁵². En este estudio aripazina fue bien tolerada y no se observaron signos de actividad procoagulante.

Criterios de elección del fármaco

No existen estudios comparativos directos entre los diferentes ACOD, aunque se han realizado estudios indirectos para valorar la eficacia y seguridad global que tienen importantes limitaciones metodológicas^{53,54}. Respecto a la variable principal de eficacia, dabigatrán 150 mg y apixabán fueron superiores en la prevención de ictus o embolismo, mientras que dabigatrán 110 mg, rivaroxabán y edoxabán demostraron la no inferioridad en comparación con warfarina. Los 4 ACOD se asociaron con un menor riesgo de ictus hemorrágico. El riesgo de hemorragia gastrointestinal fue mayor con dabigatrán 150 mg, rivaroxabán y edoxabán 60 mg en comparación con warfarina, mientras que dabigatrán 110 mg, apixabán y edoxabán presentaron menor riesgo de hemorragia mayor. Dabigatrán está contraindicado si hay un filtrado inferior a 30 ml/min, mientras que, para el resto, cuando el filtrado es inferior a 15 ml/min. También el antecedente de hepatopatía moderada o grave limita su uso. Dabigatrán y apixabán pueden usarse en pacientes con Child-Pugh A y B. Hay que reducir la dosis habitual en determinadas situaciones clínicas que figuran en la [tabla 2](#), y son evidentes algunas interacciones farmacológicas ([tabla 4](#)). La preferencia de una o 2 dosis al día puede ser importante en la elección para un determinado paciente. Si tenemos un paciente con alto riesgo hemorrágico en general, las opciones más adecuadas serían dabigatrán 110 mg o apixabán. En aquellos pacientes con síntomas digestivos o antecedentes de enfermedad gástrica, dabigatrán no sería una opción adecuada, dado que causa

Tabla 2

Indicaciones aprobadas para los anticoagulantes orales directos y regímenes de dosis

	Food and Drug Administration	Agencia Europea del Medicamento
Dabigatrán (Pradaxa®)	<i>Prevención de ictus y embolia sistémica en pacientes con FANV</i> FG > 30 ml/min: 150 mg/12 h FG 15-30 ml/min: 75 mg/12 h <i>Tratamiento del TEV agudo</i> FG > 30 ml/min: 150 mg/12 h después de un periodo de al menos 5 días de tratamiento con un anticoagulante parenteral <i>Prevención secundaria del TEV</i> FG > 30 ml/min: 150 mg/12 h <i>Profilaxis primaria del TEV en pacientes sometidos a cirugía programada de remplazo de cadera</i> FG > 30 ml/min: 110 mg 1-4 h tras el cierre quirúrgico el día 1 y continuar con 220 mg/día, durante 28-35 días	<i>Prevención de ictus y embolia sistémica en pacientes con FANV</i> FG > 49 ml/min: 150 mg/12 h 110 mg/12 h si acontece alguna de estas circunstancias: FG 49-30 ml/min, tratamiento concomitante con verapamilo, edad ≥ 80 años o alto riesgo hemorrágico. Individualizar en presencia de gastritis, esofagitis, reflujo gastroesofágico y edad 75-80 años <i>Tratamiento del TEV agudo</i> FG > 30 ml/min: 150 mg/12 h después de un periodo de al menos 5 días de tratamiento con un anticoagulante parenteral <i>Prevención secundaria del TEV</i> FG > 30 ml/min: 150 mg/12 h <i>Profilaxis primaria del TEV en pacientes sometidos a cirugía programada de remplazo de cadera o rodilla</i> FG > 50 ml/min: 110 mg 1-4 h tras el cierre quirúrgico el día 1 y continuar con 220 mg/día, durante 28-35 días FG 30-50 ml/min, edad ≥ 75 años o tratamiento concomitante con inhibidores de la P-glucoproteína: 75 mg 1-4 h tras el cierre quirúrgico el día 1 y continuar con 150 mg/día, durante 28-35 días en remplazo de cadera y 10 días en remplazo de rodilla
Rivaroxabán (Xarelto®) (debe administrarse con la comida)	<i>Prevención de ictus y embolia sistémica en pacientes con FANV</i> FG > 30 ml/min: 20 mg/24 h FG 15-30 ml/min: 15 mg/24 h <i>Tratamiento del TEV agudo</i> FG > 30 ml/min: 15 mg/12 h durante 21 días permitiendo obviar el periodo de tratamiento con heparina parenteral, seguido de 20 mg/24 h <i>Prevención secundaria del TEV</i> FG > 30 ml/min: 20 mg/24 h <i>Profilaxis primaria del TEV en pacientes sometidos a cirugía programada de remplazo de cadera</i> FG > 30 ml/min: 10 mg/24 h, iniciando entre 6 y 10 h tras el cierre quirúrgico, durante 35 días <i>Profilaxis primaria del TEV en pacientes sometidos a cirugía programada de remplazo de rodilla</i> FG > 30 ml/min: 10 mg/24 h, iniciando entre 6 y 10 h tras el cierre quirúrgico, durante 12 días	<i>Prevención de ictus y embolia sistémica en pacientes con FANV</i> FG > 30 ml/min: 20 mg/24 h FG 15-30 ml/min: 15 mg/24 h <i>Tratamiento del TEV agudo</i> FG > 30 ml/min: 15 mg/12 h durante 21 días permitiendo obviar el periodo de tratamiento con heparina parenteral, seguido de 20 mg/24 h <i>Prevención secundaria del TEV</i> FG > 30 ml/min: 20 mg/24 h <i>Profilaxis primaria del TEV en pacientes sometidos a cirugía programada de remplazo de cadera o rodilla</i> FG > 30 ml/min: 10 mg/24 h, iniciando entre 6 y 10 h tras el cierre quirúrgico, durante 35 días <i>Prevención secundaria en pacientes con un SCA con elevación de biomarcadores</i> 2,5 mg/12 h
Apixabán (Eliquis®)	<i>Prevención de ictus y embolia sistémica en pacientes con FANV</i> 5 mg/12 h 2,5 mg/12 h si acontece al menos 2 de estas circunstancias: edad ≥ 80 años, peso ≤ 60 kg o creatinina plasmática ≥ 1,5 mg/dl <i>Tratamiento del TEV agudo</i> 10 mg/12 h durante 7 días permitiendo obviar el periodo de tratamiento con heparina parenteral, seguido de 5 mg/12 h <i>Prevención secundaria del TEV</i> 2,5 mg/12 h <i>Profilaxis primaria del TEV en pacientes sometidos a cirugía programada de remplazo de cadera</i> 2,5 mg/12 h iniciado 12 a 24 h después de la cirugía, durante 35 días <i>Profilaxis primaria del TEV en pacientes sometidos a cirugía programada de remplazo de rodilla</i> 2,5 mg/12 h iniciado 12 a 24 h después de la cirugía, durante 12 días	<i>Prevención de ictus y embolia sistémica en pacientes con FANV</i> 5 mg/12 h 2,5 mg/12 h si acontece al menos 2 de estas circunstancias: edad ≥ 80 años, peso ≤ 60 kg o creatinina plasmática ≥ 1,5 mg/dl <i>Tratamiento del TEV agudo</i> 10 mg/12 h durante 7 días permitiendo obviar el periodo de tratamiento con heparina parenteral, seguido de 5 mg/12 h <i>Prevención secundaria del TEV</i> 2,5 mg/12 h <i>Profilaxis primaria del TEV en pacientes sometidos a cirugía programada de remplazo de cadera o rodilla</i> 2,5 mg/12 h iniciado 12 a 24 h después de la cirugía, durante 35 días
Edoxabán (Lixiana®)	<i>Prevención de ictus y embolia sistémica en pacientes con FANV</i> FG 95-50 ml/min 60 mg/24 h FG 50-15 ml/min 30 mg/24 h <i>Tratamiento del TEV agudo</i> FG 95-50 ml/min: 60 mg/24 h después de un periodo de al menos 5 días de tratamiento con un anticoagulante parenteral Si FG 50-15 ml/min, peso ≤ 60 o tratamiento concomitante con inhibidores de la P-glucoproteína: 30 mg/24 h después de un periodo de al menos 5 días de tratamiento con un anticoagulante parenteral	<i>Prevención de ictus y embolia sistémica en pacientes con FANV</i> FG 95-50 ml/min 60 mg/24 h FG 50-15 ml/min 30 mg/24 h <i>Tratamiento del TEV agudo</i> FG 95-50 ml/min: 60 mg/24 h después de un periodo de al menos 5 días de tratamiento con un anticoagulante parenteral Si FG 50-15 ml/min, peso ≤ 60 o tratamiento concomitante con inhibidores de la P-glucoproteína: 30 mg/24 h después de un periodo de al menos 5 días de tratamiento con un anticoagulante parenteral

FANV: fibrilación auricular no valvular; FG: filtrado glomerular; TEV: tromboembolismo venoso; SCA: síndrome coronario agudo.

Cómo citar este artículo: Franco Moreno AI, et al. Anticoagulantes orales directos: puesta al día. Med Clin (Barc). 2017.

<https://doi.org/10.1016/j.medcli.2017.11.042>

Descargado para Anonymous User (n/a) en Biblioteca Virtual del Sistema Sanitario Publico de Andalucía de ClinicalKey.es por Elsevier en enero 17, 2018.

Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2018. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Tabla 3
Métodos de monitorización de los anticoagulantes orales directos

	Dabigatrán	Rivaroxabán	Apixabán	Edoxabán
<i>Basados en formación de coágulo</i>				
Tiempo de protrombina	NR	R (existe una relación lineal en un intervalo de concentración plasmática de rivaroxabán de 80 a 1,090 ng/ml)	NR	NR
Tiempo de tromboplastina parcial	R (menor sensibilidad; rango de detección > 80 ng/ml ^a)	NR	NR	NR
Tiempo de activación del coágulo	NR	NR	NR	NR
Tiempo de trombina	NR	NR	NR	NR
Tiempo de trombina diluido (Hemoclot [®] thrombin inhibitor)	R (método de elección)	NR	NR	NR
HEPTEST [®]	NR	NR		
Tiempo de ecarina	R/LE	NR	NR	NR
<i>Basados en análisis cromogénicos</i>				
Test cromogénico anti-Xa (BIOPHEN [®] DiXal, STA [®] -Liquid Anti-Xa)	NR	R (método de elección)	R (método de elección)	R (método de elección)
Test cromogénico de ecarina (ECA-T [®])	R/LE	NR	NR	NR
Tiempo de generación de trombina	R/LE	R/LE	R/LE	R/LE

LE: se requiere laboratorio especializado; NR: no recomendado; R: recomendado.

^a La normalidad de los test de laboratorio habituales permite excluir un efecto excesivo del fármaco, pero no son útiles para dosificación (no existe linealidad en la relación).**Tabla 4**
Interacciones farmacológicas de los anticoagulantes orales directos

	Dabigatrán	Rivaroxabán	Apixabán	Edoxabán
<i>Fármacos cardiovasculares</i>				
Amiodarona	+12-60%	No efecto. Precaución si FG > 50 ml/min	No datos disponibles	+40%
Digoxina	No efecto	No efecto	No datos disponibles	No datos disponibles
Diltiazem	No efecto	No efecto. Precaución si FG 15-50 ml/min	+40%	No datos disponibles
Dronedarona	+70-100%	No datos disponibles	No datos disponibles	+85%
Quinidina	+53%	No datos disponibles	No datos disponibles	+77%
Verapamilo	+12-180%	No efecto. Precaución si FG 15-50 ml/min	No datos disponibles	+53%
<i>Antibióticos y antivirales</i>				
Eritromicina/claritromicina	+15-20%	+30-45%	No datos disponibles	+90%
Rifampicina	+66%	-50%	+ 54%	-35%
Inhibidores de la proteasa	No datos disponibles	+153%	Fuerte incremento de actividad	No datos disponibles
Fluconazol	No datos disponibles	+42%	No datos disponibles	No datos disponibles
Ketoconazol	+140-150%	+160%	+100%	+87-95%
Itraconazol	+140-150%	+160%	+100%	+87-95%
Posaconazol	+140-150%	+160%	+100%	+87-95%
Voriconazol	+140-150%	+160%	+100%	+87-95%
<i>Agentes antineoplásicos</i>				
Ciclosporina	No se recomienda	No datos disponibles	No datos disponibles	+73%
Tacrolimus	No se recomienda	No datos disponibles	No datos disponibles	+73%
<i>Otros fármacos de uso común</i>				
Atorvastatina	+18%	No efecto	No datos disponibles	No efecto
Naproxeno	No datos disponibles	No datos disponibles	+55%	Incrementa el tiempo hemorrágico
Carbamazepina	-66%	-50%	-54%	-35%
Fenitoína	-66%	-50%	-54%	-35%
Inhibidores de la bomba de protones	-12-30	No efecto	No efecto	No efecto

dispepsia en el 10% de los casos. Solo dabigatrán cuenta con un antídoto específico. Los ACOD están contraindicados en pacientes con FA valvular, en edad pediátrica, durante el embarazo y la lactancia y en pacientes oncológicos. En la [figura 1](#) se plantea un algoritmo que ayuda en la selección del ACOD según las características clínicas del paciente.

Conclusiones

Los ACOD son atractivos por múltiples razones, y sus investigaciones apoyan la idea de reemplazar los anticoagulantes convencionales. Han demostrado ser al menos igual de eficaces que los AVK en la prevención y tratamiento antitrombótico, pero

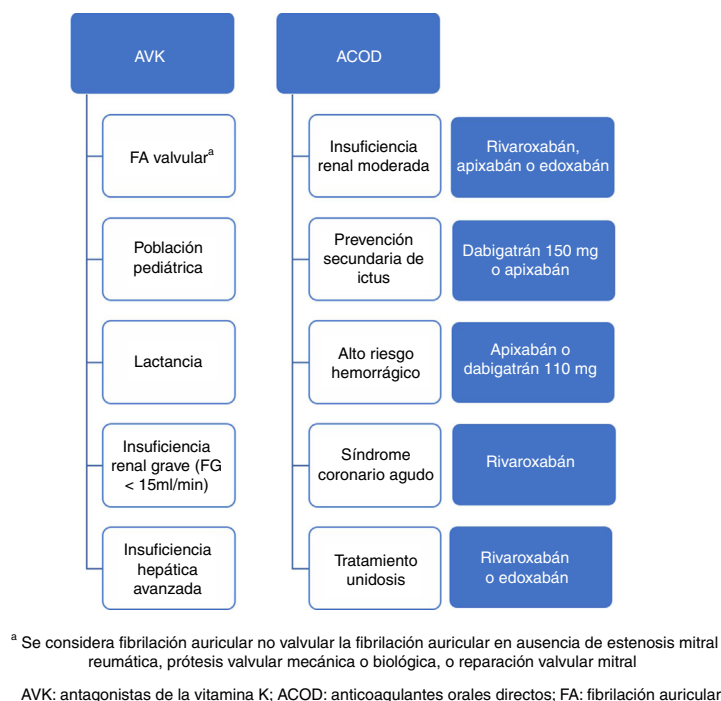


Figura 1. Propuesta de elección de anticoagulantes orales directos según subgrupos de pacientes.

ACOD: anticoagulantes orales directos; AVK: antagonistas de la vitamina K; FA: fibrilación auricular.

^aSe considera fibrilación auricular no valvular la fibrilación auricular en ausencia de estenosis mitral reumática, prótesis valvular mecánica o biológica, o reparación valvular mitral.

con 2 grandes ventajas: 1) son significativamente más seguros, sobre todo porque reducen la probabilidad de aparición de eventos hemorrágicos, especialmente de los más graves; 2) no requieren, a diferencia de los AVK, una monitorización repetida de los niveles de anticoagulación, ya que su efecto anticoagulante es muy estable y más independiente de factores como las características de la dieta del paciente o la administración concomitante de otros fármacos. Por ello, actualmente, diferentes sociedades científicas y sus guías de práctica clínica, al margen de consideraciones de índole económica y administrativa, sitúan los nuevos ACOD como los fármacos indicados en primera línea para la anticoagulación oral crónica^{55,56}. En España el empleo de los ACOD está regulado por el informe de posicionamiento terapéutico del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, publicado el 21 de noviembre de 2016. En este documento se señalan las situaciones en las que los ACOD pueden ser considerados como una opción terapéutica en pacientes con FANV en el Sistema Nacional de Salud⁵⁷. Dada la relativa semivida corta de los ACOD, la escasa experiencia acumulada y la ausencia de estudios que comparen directamente los ACOD entre sí, los interrogantes existentes son numerosísimos. Estamos, por tanto, ante un campo de investigación extraordinariamente abierto. En este momento se están llevando a cabo diferentes ensayos clínicos con ACOD en poblaciones especiales como TEV asociado a cáncer (comparando el ACOD frente a tratamiento prolongado con heparina de bajo peso molecular), TEV en pacientes pediátricos, o pacientes con síndrome antifosfolípido. También se encuentran en curso estudios para evaluar la eficacia y seguridad de los ACOD en el tratamiento de la tromboflebitis superficial, la trombosis venosa portal, trombosis venosa de senos cerebrales, o la TVP de extremidad superior. Finalmente, otros estudios tienen por objeto analizar la potencial utilidad de diferentes pruebas hemostáticas, como por ejemplo la tromboelastometría, y dispositivos *point-of-care* para el control biológico de la actividad anticoagulante de los ACOD. Será necesario disponer de los resultados de estos ensayos clínicos y de

la experiencia del uso en la práctica diaria para perfilar con más detalle el beneficio real de cada ACOD en eficacia y seguridad.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Falck-Ytter Y, Francis CW, Johanson NA, Curley C, Dahl OE, Schulman S, et al. Prevention of VTE in orthopedic surgery patients: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2012;141 2 Suppl:e278S-325S.
2. Gould MK, García DA, Wren SM, Karanickolas PJ, Arcelus JL, Heit JA, et al. Prevention of VTE in nonorthopedic surgical patients: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2012;141 2 Suppl:e77S-227S.
3. Budnitz DS, Lovegrove MC, Shehab N, Richards CL. Emergency hospitalizations for adverse drug events in older americans. *N Engl J Med*. 2011;365:2002-12.
4. Wittkowsky AK. Novel oral anticoagulants and their role in clinical practice. *Pharmacotherapy*. 2011;31:1175-91.
5. Cohen AT, Spiro TE, Buller HR, Haskell L, Hu D, Hull R, et al. Rivaroxaban for thromboprophylaxis in acutely ill medical patients. *N Engl J Med*. 2013;368:513-23.
6. 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;365:2167-77.
7. Cohen AT, Harrington RA, Goldhaber SZ, Hull RD, Wiens BL, Gold A, et al. APEX Investigators. Extended thromboprophylaxis with betrixaban in acutely ill medical patients. *N Engl J Med*. 2016;375:534-44.
8. 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;370:949-56.
9. 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;105:721-9.

10. 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;5:2178-85.
11. 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;24:1-9.
12. 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;358:2765-75.
13. Kakkar AK, Brenner B, Dahl OE, Eriksson BI, 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;372:31-9.
14. 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;358:2776-86.
15. 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;373:1673-80.
16. 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;361:594-604.
17. Lassen MR, Raskob GE, Gallus A, Pineo G, Chen D, Hornick P. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement (ADVANCE-2): A randomized double-blind trial. *Lancet*. 2010;375:807-15.
18. 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;363:2487-98.
19. Fujii T, Wang CJ, Fujita S, Kawai Y, Nakamura M, Kimura T, et al. Safety and efficacy of edoxaban, an oral factor Xa inhibitor, versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty: The STARS E-3 trial. *Thromb Res*. 2014;134:1198-204.
20. Fujii T, Fujita S, Kawai Y, Nakamura M, Kimura T, Fukuzawa M, et al. Efficacy and safety of edoxaban versus enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism following total hip arthroplasty: STARS J-V. *Thromb J*. 2015;13:27.
21. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Mismetti P, Schellong S, Eriksson H, et al., RECOVER Study Group. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2009;361:2342-52.
22. Schulman S, Kakkar AK, Schellong SM, Goldhaber SZ, Eriksson H, Mismetti P, et al. A randomized trial of dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism (RE-COVER II). *En: American society of hematology 53rd annual meeting*; San Diego. *Blood*. 2011;118:205.
23. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Schellong S, Eriksson H, Baanstra D, et al. REMEDY Trial Investigators; RESONATE Trial Investigators. Extended use of dabigatran, warfarin, or placebo in venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013;368:709-18.
24. Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, Buller HR, Decousus H, Gallus AS, et al., EINSTEIN Investigators. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2010;363:2499-510.
25. Romualdi E, Donadini MP, Ageno W. Oral rivaroxaban after symptomatic venous thromboembolism: The continued treatment study (EINSTEIN-Extension study). *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2011;9:841-4.
26. Buller 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;366:1287-97.
27. Weitz JJ, Lensing AWA, Prins MH, Bauersachs R, Beyer-Westendorf J, Bounameaux H, et al. EINSTEIN CHOICE Investigators. Rivaroxaban or aspirin for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2017;376:1211-22.
28. 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;369:799-808.
29. 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;368:699-708.
30. Buller HR, Decousus H, Grosso MA, Mercuri M, Middeldorp S, Prins MH, et al. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013;369:1406-15.
31. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361:1139-51.
32. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:883-91.
33. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:981-92.
34. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2013;369:2093-104.
35. Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, Bassand JP, Bhatt DL, Bode C, et al. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med*. 2012;366:9-19.
36. Gibson CM, Mehran R, Bode C, Halperin J, Verheugt FW, Wildgoose P, et al. Prevention of bleeding in patients with atrial fibrillation undergoing PCI. *N Engl J Med*. 2016;375:2423-34.
37. Calkins H, Willems S, Gerstenfeld EP, Verma A, Schilling R, Hohnloser SH, et al. RE-CIRCUIT Investigators. Uninterrupted dabigatran versus warfarin for ablation in atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2017;376:1627-36.
38. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, Dagenais GR, Hart RG, Shestakovska O, et al. COMPASS Investigators. Rivaroxaban with or without aspirin in stable cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2017;377:1319-30.
39. Romanelli RJ, Nolting L, Dolginsky M, Kym E, Orrico KB. Dabigatran versus warfarin for atrial fibrillation in real-world clinical practice: A systematic review and meta-analysis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2016;9:126-34.
40. Carmo J, Moscoso Costa F, Ferreira J, Mendes M. Dabigatran in real-world atrial fibrillation. Meta-analysis of observational comparison studies with vitamin K antagonists. *Thromb Haemost*. 2016;116:754-63.
41. Bai Y, Deng H, Shantsila A, Lip CY. Rivaroxaban versus dabigatran or warfarin in real-world studies of stroke prevention in atrial fibrillation: Systematic review and meta-analysis. *Stroke*. 2017;48:970-6.
42. Noseworthy PA, Yao X, Abraham NS, Sangaralingham LR, McBane RD, Shah ND. Direct comparison of dabigatran, rivaroxaban, and apixaban for effectiveness and safety in nonvalvular atrial fibrillation. *Chest*. 2016;150:1302-12.
43. Baglin T, Hillarp A, Tripodi A, Elalamy I, Buller H, Ageno W. Measuring oral direct inhibitors (ODIs) of thrombin and factor Xa: A recommendation from the subcommittee on control of anticoagulation of the scientific and standardization committee of the international society on thrombosis and haemostasis. *J Thromb Haemost*. 2013;11:756-60.
44. Tripodi A. The laboratory and the new oral anticoagulants. *Clin Chem*. 2013;59:353-62.
45. Favaloro EJ, Pasalic L, Curnow J, Lippi G. Laboratory monitoring or measurement of direct oral anticoagulants (DOACs): Advantages, limitations and future challenges. *Curr Drug Metab*. 2017;18:598-608.
46. Piccini JP, Garg J, Patel MR, Lokhnygina Y, Goodman SG, Becker RC, et al. Management of major bleeding events in patients treated with rivaroxaban vs. warfarin: Results from the ROCKET AF trial. *Eur Heart J*. 2014;35:1873-80.
47. Held C, Hylek EM, Alexander JH, Hanna M, Lopes RD, Wojdyla DM, et al. Clinical outcomes and management associated with major bleeding in patients with atrial fibrillation treated with apixaban or warfarin: Insights from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J*. 2015;36:1264-72.
48. Kaatz S, Kouides PA, Garcia DA, Spyropoulos AC, Crowther M, Douketis JD, et al. Guidance on the emergent reversal of oral thrombin and factor Xa inhibitors. *Am J Hematol*. 2012;87 Suppl 1:S141-5.
49. Heidebuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Diener HC, Hacke W, et al. Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace*. 2015;17:1467-507.
50. Pollack CV Jr, Reilly PA, Eikelboom J, Glund S, Verhamme P, Bernstein RA, et al. Idarucizumab for dabigatran reversal. *N Engl J Med*. 2015;373:511-2.
51. Siegal DM, Curnutte JT, Connolly SJ, Lu G, Conley PB, Wiens BL, et al. Andexanet alfa for the reversal of Factor Xa inhibitor activity. *N Engl J Med*. 2015;373:2413-24.
52. Ansell JE, Bakhrin SH, Laulicht BE, Steiner SS, Grosso M, Brown K, et al. Use of PER977 to reverse the anticoagulant effect of edoxaban. *N Engl J Med*. 2014;371:2141-2.
53. Skjoth F, Larsen TB, Rasmussen LH. Indirect comparison studies-are they useful? Insights from the novel oral anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation. *Thromb Haemost*. 2012;108:405-6.
54. Lip GYH, Larsen TB, Skjoth F, Rasmussen LH. Indirect comparisons of new oral anticoagulant drugs for efficacy and safety when used for stroke prevention in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60:738-46.
55. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al., 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2016;37:2893-962.
56. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, Blaivas A, Jiménez D, Bounameaux H, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: CHEST guideline and expert panel report. *Chest*. 2016;149:315-52.
57. Informe de posicionamiento terapéutico UT.ACOD/V5/21112016. Criterios y recomendaciones generales para el uso de los anticoagulantes orales directos (ACOD) en la prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular [Internet]. 21 de Nov 2016 [consultado 13 Jul 2017]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/criterios-anticoagulantes-orales.pdf>