

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Nuevos anticoagulantes orales en la prevención de fenómenos tromboembólicos en la fibrilación auricular no valvular

New oral anticoagulants in thromboembolism prevention in nonvalvular atrial fibrillation

José Manuel Sosa Rosado¹

¹ Médico Cardiólogo, Clínica Internacional, Lima, Perú.

Resumen

La fibrilación auricular es la arritmia cardíaca más frecuente en la práctica clínica. El valor de la anticoagulación con antagonistas de la vitamina K -como la warfarina- en la prevención de los fenómenos embólicos está ampliamente demostrada, pero también su difícil manejo por las conocidas interacciones con otros fármacos e incluso los alimentos. En la búsqueda del anticoagulante ideal, en los últimos años han aparecido nuevos agentes antitrombóticos y otros se encuentran en fases avanzadas de investigación. En la presente revisión, se describe los resultados del desarrollo de los nuevos agentes anticoagulantes y sus expectativas, oportunidades y desafíos, que enfrentarán estos nuevos agentes, los inhibidores directos de la trombina y del factor Xa.

Palabras clave: Fibrilación auricular, warfarina, inhibidores directos de la trombina, inhibidores directos del factor Xa.

Abstract

Atrial fibrillation is the most frequent cardiac arrhythmia in clinical practice. The value of anticoagulation with vitamin K antagonists like warfarin in the prevention of embolic phenomena is widely demonstrated but managing is difficult because of its known interactions with other drugs and even food. Looking for the ideal anticoagulant in the last years new antithrombotic agents have appeared and others are in advanced phases of investigation. In the current review results of new anticoagulant agents development and expectations, opportunities and challenges are described in regards to direct thrombin and Xa factor inhibitors.

Key words: Atrial fibrillation, warfarin, direct thrombin inhibitors, direct factor Xa inhibitors.

An Fac med. 2013;74(2):139-43

INTRODUCCIÓN

El tromboembolismo constituye la complicación más temida de la fibrilación auricular (FA), ya que puede causar la muerte del paciente o una incapacidad permanente o temporal. Los fármacos más usados en la prevención de los fenómenos tromboembólicos lo constituyen los antagonistas de la vitamina K, como la warfarina, pero su efecto protector lo alcanzamos cuando el paciente tiene un rango internacional normalizado (INR, por sus siglas en inglés) entre 2 y 3⁽¹⁾. Lamentablemente, debido a la amplia variabilidad que pre-

sentan estos valores de los antagonistas de la vitamina K por las interacciones farmacológicas e inclusive con los alimentos, obliga a un control cercano, permanente y no siempre exitoso de los valores del INR.

El anticoagulante ideal debe ser administrado por vía oral, debe tener riesgo bajo de hemorragias, ser tan eficaz o superior a la warfarina en rango terapéutico, que no requiera controles frecuentes de los parámetros de coagulación, que pueda ser administrado con seguridad en pacientes de edad avanzada, insuficiencia renal, poca interacción

con otros fármacos de uso frecuente, y fácilmente reversible. En los últimos años, se ha desarrollado dos grupos importantes de nuevos anticoagulantes orales: los inhibidores directos de la trombina y los antagonistas del factor Xa, que tienen menor interacción con otros fármacos (tabla 1) y no son alterados por los alimentos. Ello brinda un manejo terapéutico más cómodo en la dosis. En la presente revisión describimos los mecanismos de acción de estos nuevos fármacos y los resultados de los estudios clínicos recientemente publicados en pacientes con FA no valvular.

LOS INHIBIDORES DIRECTOS DE LA TROMBINA

Ximelagatrán

Su eficacia clínica en la prevención del accidente vascular cerebral embólico en pacientes con FA fue evaluado en los estudios SPORTIF III y V ⁽²⁻⁴⁾, en cuyos resultados hubo indicios de un mayor riesgo de infarto de miocardio en los pacientes que recibieron Ximelagatrán en comparación a los que recibieron warfarina o heparina de peso molecular bajo, así como evidencia de toxicidad hepática ⁽²⁻⁵⁾, lo cual provocó la salida del referido producto del mercado farmacéutico.

Dabigatrán etexilato

Es una pro droga que es rápidamente convertida por la esterasa tisular en dabigatrán, con una mayor vida media (12 a 17 horas en pacientes con función renal normal), rápido inicio de acción (1 a 2 horas), pero menor viabilidad que ximelagatrán. Es un inhibidor directo de la trombina, se excreta predominantemente por vía renal (80%) ⁽⁶⁾ y el resto vía biliar. No tiene interacciones conocidas con los alimentos, no requiere monitoreo de laboratorio. La rifampicina disminuye la concentración de dabigatrán y es la única cuya administración concomitante debe evitarse. Dabigatrán etexilato es un sustrato de la proteína transportadora glicoproteína-P (GLP); teóricamente, pueden ocurrir interacciones, por lo que debe tenerse especial precaución con los inhibidores potentes de GLP (verapamilo, claritromicina, amiodarona) e inductores (hierba de San Juan, rifampicina) ⁽⁶⁻⁹⁾.

Dabigatrán ha sido comparada a warfarina en un estudio en un estudio fase III. RE-LY (*Randomised Evaluation of Long term anticoagulant therapy*) ⁽¹⁰⁻¹²⁾ comparó dosis fijas de dabigatrán (110 mg o 150 mg, dos veces al día) con dosis ajustadas de warfarina, para obtener un rango terapéutico (INR 2,0 a 3,0), en un total de 18 113 pacientes con FA no valvular. Los resultados del estudio

RE-LY mostraron que los pacientes que recibieron 150 mg BID de dabigatrán presentaron 1,11% de fenómenos embólicos por año comparados a 1,71% de los que recibieron warfarina y 1,54% ($p < 0,001$) en los que recibieron dabigatrán 110 mg BID. Se observó sangrado mayor 3,57% por año en pacientes que recibieron warfarina, 2,87% por año en pacientes que recibieron 110 mg BID de dabigatrán ($p = 0,003$) y 3,32% en pacientes tratados con 150 mg BID de dabigatrán ($p = 0,31$).

En el estudio, dabigatrán se asoció con más dispepsia (11,5% versus 5,8%; $p < 0,001$) y el número de pacientes que tuvo que dejarlo fue mayor que el número de los que dejaron warfarina. Las tasas de abandonos para dabigatrán 110 mg y 150 mg y warfarina fueron 14,5%, 15,5% y 10,2%, respectivamente, durante el primer año, y 20,7%, 21,2% y 16,6% a los dos años. Se observó más abandonos por efectos adversos graves con dabigatrán (2,7%) que con warfarina (1,7%); no se encontró evidencia de hepatotoxicidad. Aunque en este ensayo se excluyó los pacientes con niveles de transaminasas superiores a dos veces el límite superior de la normalidad y teniendo en cuenta su duración de 2 años, se desconoce el riesgo a largo plazo.

Las tasas de abandono para dabigatrán 110 mg y 150 mg y warfarina fueron 14,5%, 15,5% y 10,2%, respectivamente.

La incidencia de infarto de miocardio fue superior con dabigatrán. Un metaanálisis publicado recientemente ⁽¹⁴⁾ concluye que el uso de dabigatrán se asocia con aumento del riesgo de infarto de miocardio o síndrome coronario agudo de 33% (OR 1,33; IC 95% 1,03 a 1,71; $p = 0,03$), en un amplio espectro de pacientes, comparados con warfarina, enoxaparina o placebo

A diferencia de warfarina, los pacientes que reciben dabigatrán no necesitan monitoreo del INR para establecer la dosis terapéutica. Se ha notificado casos de complicaciones hemorrágicas, incluido casos de muerte, en pacientes

ancianos (> 75 años) o con función renal deprimida. Por ello, se recomienda la monitorización de la función renal en los pacientes tratados con dabigatrán. Se debe tener en cuenta que no existe en la actualidad antídoto específico para revertir el efecto anticoagulante de dabigatrán, lo que supone una limitación para los pacientes tratados con este producto que necesitan cirugía de emergencia o presentan un evento hemorrágico importante.

El estudio RE-LY solo fue diseñado para prevención de accidente cerebrovascular isquémico por FA. Que hayan sido incluidos algunos pacientes con prótesis mecánicas no autoriza atribuirle eficacia en una patología que requiere anticoagulación obligada y que el estudio no fue diseñado para ese fin.

No tiene antídoto, pero puede usarse, en caso de accidente de sobredosis, carbón activado y/o diálisis.

INHIBIDORES DEL FACTOR Xa

Rivaroxabán

Es un inhibidor oral directo del factor Xa. Derivado de la oxazolidona, tiene una disponibilidad oral de 80%. Inhibe el factor Xa con un K_i de 0,4 nM, tiene vida media de 6 a 10 horas y es eliminado por vía renal y digestiva. Produce inhibición máxima del factor Xa aproximadamente a las tres horas y su inhibición se mantiene por al menos doce horas; no tiene efecto acumulativo. Rivaroxabán es sustrato de CYP3A4 and P-gp. Interactúa con inhibidores CYP3A4 (ketoconazol, ritonavir, claritromicina, eritromicina, entre otros) y potentes inductores CYP3A4 (rifampicina, fenitoína, carbamazapina, hierba de San Juan) ⁽¹⁵⁾. Fue aprobado inicialmente para la profilaxis de trombosis en pacientes sometidos a cirugía ortopédica de rodilla y cadera. Debe evitarse el uso concomitante con clopidogrel y otros anticoagulantes ⁽¹⁶⁾.

El estudio ROCKET-FA ⁽¹⁷⁾ consistió en un ensayo clínico de no inferioridad, doble ciego, que aleatorizó

14 264 pacientes con FA no valvular y riesgo moderado-alto de ictus, a recibir rivaroxabán 20 mg una vez al día (15 mg si la depuración de creatinina estaba entre 30 y 49 mL/min) o warfarina (INR objetivo: 2 a 3), con seguimiento de 1,94 años y un promedio de edad de 73 años; el 60,3% de los pacientes fue varón. Se consideró que un paciente tenía riesgo moderado-alto de ictus si su puntuación CHADS₂ era ≥ 2 ; además, se exigió que en cada área geográfica la proporción de pacientes con CHADS₂=2 sin ictus-embolia previa fuera solo de 10%. El evento primario de eficacia fue la aparición de ictus (isquémico o hemorrágico) o embolia sistémica y el evento principal de seguridad fue el desarrollo de sangrado clínicamente relevante.

Las tasas anuales de eventos fueron:

- sangrado mayor 3,6% con rivaroxabán y 3,4% con warfarina
- sangrado intracraneal 0,5% y 0,7%, respectivamente
- sangrado fatal 0,2% y 0,5%
- muerte 1,9% con rivaroxabán y 2,2% en los pacientes que recibieron warfarina.

Se concluyó que rivaroxabán no fue inferior a warfarina en la prevención de ictus o embolia sistémica ni hubo diferencias significativas en el riesgo de sangrado mayor, aunque los sangrados intracraneales y fatales fueron menos frecuentes en el grupo tratado con rivaroxabán. Rivaroxabán no fue inferior a la warfarina en lo que respecta al criterio principal de valoración combinada, consistente en accidente cerebrovascular y embolia fuera del sistema nervioso central, aunque no fue superior a la warfarina en el análisis por intención de tratar más estricto (269 pacientes tratados con rivaroxabán presentaron un accidente cerebrovascular o embolización, en comparación con 306 pacientes tratados con warfarina; $p = 0,117$).

Además, las tasas de hemorragia grave y no grave clínicamente importante combinada fueron equivalentes en los

grupos tratados con rivaroxabán y warfarina, observándose menos episodios de hemorragia mortales y hemorragia intracraneal en quienes se trataron con rivaroxabán. La hemorragia grave se presentó en 395 pacientes (tasa de 3,60 por 100 años-paciente) tratados con warfarina y en 386 pacientes (tasa de 3,45 por 100 años-paciente) tratados con rivaroxabán ($p = 0,576$).

Este estudio tiene algunas observaciones, como por ejemplo:

1. El porcentaje de tiempo en el cual se tuvo dosis adecuadas de warfarina fue 55%; lo habitual y recomendado es por encima de 60%. Por tanto, no se podría asumir que la no inferioridad del rivaroxabán sugerida por este estudio seguiría siendo cierta si lo enfrentáramos a pacientes mejor anticoagulados con warfarina ⁽¹⁸⁾.
2. En cuanto a las complicaciones hemorrágicas en ambos análisis (por protocolo y por intención de tratar), se obtuvo menos eventos de hemorragias intracerebrales y menos hemorragias fatales con rivaroxabán ⁽¹⁹⁾; sin embargo, en el grupo de tratamiento con rivaroxabán se observó más transfusiones y más pacientes con disminución de hemoglobina de 2 g/dL. Sin embargo, los eventos fueron no fatales. Con warfarina se observó más eventos hemorrágicos relacionados a mortalidad.
3. La vida media del rivaroxabán es parecida a la del apixabán (12 horas). Sin embargo, en el ROCKET-AF se escogió la administración en dosis única diaria. Indudablemente, esta dosificación es muy interesante desde el punto de vista del cumplimiento terapéutico, pero quizás someta al paciente a variaciones significativas de los niveles plasmáticos. La indicación de 1 tableta cada 24 horas permite mejor adherencia al tratamiento; sin embargo, existe el riesgo que el paciente no esté bien anticoagulado por las 24 horas, porque el tiempo de vida media de la droga expresado en el mismo artículo es menor a 12 horas.

4. No hay evidencia de que la relativa eficacia y seguridad de rivaroxabán comparado con warfarina fue diferente entre pacientes que tuvieron un ictus previo o los que no lo tuvieron. Los resultados respaldan el uso de rivaroxabán como una alternativa a warfarina para la prevención de ictus inicial o recurrente en pacientes con FA ⁽²⁰⁾.

Recientemente se ha publicado el primer ensayo en humanos; sugiere que el efecto de rivaroxabán podría revertirse mediante complejo protrombínico, pero no así el de dabigatrán. Los autores concluyen que el complejo protrombínico revirtió completa e inmediatamente el efecto anticoagulante del rivaroxabán en sujetos sanos, pero no tuvo influencia alguna sobre el efecto del dabigatrán a las dosis usadas en este estudio ⁽²¹⁾. Estos resultados conviene analizarlos con precaución, ya que la muestra es pequeña (10 voluntarios). Es necesario especificar que los complejos concentrados de protrombina (PCC) de las diferentes marcas varían fundamentalmente en la concentración de anticoagulantes naturales proteína C, proteína S y antitrombina. En el estudio se usó cofact, cuya concentración de proteínas C y S pueden causar menos generación de trombina. Otros PCC, como el beriplex, pueden no dar el mismo efecto procoagulante y podría ser más beneficioso en la reversión del dabigatrán que el cofact usado en el estudio.

Apixabán

Es un antagonista competitivo del factor Xa; su vida media es de 12 horas, se excreta en 25% por vía renal ⁽²²⁾. Anteriormente, en el estudio AVERROES ⁽²³⁾, un ensayo clínico multicéntrico (522 centros de 36 países) y que incluyó a 5 599 pacientes mayores de 50 años con FA y factores de riesgo de ictus, el tratamiento con warfarina fue considerado inadecuado. Se aleatorizó a recibir apixabán 5 mg/12h o aspirina 81 a 324 mg/día, según criterio del investigador; se buscaba determinar si el apixabán era superior. El evento

primario de eficacia fue la aparición de ictus (isquémico o hemorrágico) o embolia sistémica; el evento primario de seguridad fue la aparición de sangrado mayor. Antes del ensayo, 40% de los pacientes había usado warfarina o similares; 59% fue varón, con edad media de 70 ± 9 años y con FA permanente el 52%. El factor de riesgo embolígeno más frecuente fue la hipertensión arterial (86%) y 40% tenía antecedentes de insuficiencia cardíaca; 64% tenía una puntuación CHADS2 ≥ 2 . Solo 9% de los pacientes del grupo aspirina recibió una dosis >162 mg/día. El ensayo fue suspendido precozmente por observarse un claro beneficio a favor del apixabán, de tal manera que el seguimiento medio fue de 13 meses.

El recientemente publicado estudio ARISTOTLE^(24,25), un estudio aleatorio doble ciego que incluyó adultos mayores con FA y al menos un factor de riesgo adicional de ictus (ictus previo, ataque isquémico transitorio, embolismo sistémico, insuficiencia cardíaca congestiva sintomática en los 3 meses previos, diabetes mellitus o hipertensión arterial en tratamiento farmacológico), 18 201 pacientes fueron aleatoriamente asignados a apixabán 5 mg dos veces al día (dosis de 2,5 mg fue usada en un subgrupo de pacientes con dos o más de los siguientes criterios: mayores de 80 años, peso corporal menor de 60 kg, o creatinina sérica mayor de 1,5 mg per decilitro) o warfarina, en un rango terapéutico de INR entre 2 y 3. El punto primario fue accidente cerebral embólico o hemorrágico o embolismo sistémico. El estudio fue diseñado para demostrar la no inferioridad de apixabán, y los objetivos secundarios fueron demostrar la superioridad de apixabán en menor sangrado y muerte de cualquier causa.

En este estudio se alcanzó tanto el objetivo primario del estudio (demostración de 'no inferioridad') como el objetivo secundario (demostración de superioridad).

El punto primario de ictus o embolismo sistémico se presentó en 212 pacientes del grupo de apixabán (1,27%

por año) y en 265 pacientes en el brazo de warfarina (1,60% por año), $p < 0,001$ para no inferioridad y $p = 0,01$ para superioridad. La tasa de ictus hemorrágico fue 49% menor en el grupo de apixabán.

Apixabán comparado con warfarina, en este estudio, redujo significativamente el riesgo de ictus o embolismo sistémico en 21%, sangrado mayor por 31% y muerte por 11%. Por cada 1 000 pacientes tratados en 1,8 años, apixabán comparado a warfarina previno un ictus en 6 pacientes, un sangrado mayor en 15 pacientes y una muerte en 8 pacientes.

Este es el primer estudio en el que un nuevo anticoagulante oral, comparado con un antagonista de la vitamina K, se asocia a menor mortalidad global. Este dato, esperanzador, debería tomarse con cuidado e intentar confirmarlo en estudios posteriores.

CONSIDERACIONES FINALES SOBRE LOS NUEVOS ACO

No existen estudios clínicos que los comparen en FA no valvular de riesgo alto. Dabigatrán demostró ser superior a warfarina con la misma seguridad en cuanto a hemorragia. En cambio, rivaroxabán solo demostró eficacia y seguridad equivalente con warfarina en FA. Dabigatrán tiene dos inconvenientes: uno, la dispepsia, efecto común entre los pacientes que lo recibieron, y el otro, que debe ser usado en dosis dos veces al día; en cambio, rivaroxabán se utiliza en una dosis diaria y es me-

jor tolerado. Sin embargo, no tenemos la certeza de que el paciente esté bien anticoagulado por las 24 horas, porque el tiempo de vida media de la droga es menor de 12 horas.

Apixabán ha demostrado menores tasas de ictus globales isquémicos y hemorrágicos (en los isquémicos, en particular, no hubo diferencias), de mortalidad y de complicaciones hemorrágicas. La tolerancia al fármaco resultó adecuada.

Información acerca de otro inhibidor directo del factor Xa edoxabán en pacientes con FA va a estar disponible al finalizar el estudio ENGAGE AF-TIMI 48, y una nueva era de anticoagulantes orales está emergiendo en el tratamiento de los pacientes con FA^(26,27).

CONCLUSIONES

La anticoagulación oral es la terapia de elección para disminuir el riesgo de fenómenos embólicos en pacientes con FA. La protección que brinda esta terapia es superior al riesgo de sangrado, incluso en pacientes de edad avanzada. Los nuevos anticoagulantes orales nos brindan la posibilidad de ser administrados en dosis fijas y sin necesidad de controles frecuentes de laboratorio para ajustar la dosis. Pero, se debe contar con algún parámetro indicativo del efecto anticoagulante.

Los pacientes que están recibiendo warfarina y están en un buen control de su INR probablemente no se beneficien mucho al cambiar a un nuevo anticoagulante oral, como los aquí menciona-

Tabla 1. Características de los nuevos anticoagulantes orales: los inhibidores directos de la trombina (dabigatrán) y los antagonistas del factor Xa (rivaroxabán, apixabán).

	Dabigatrán	Rivaroxabán	Apixabán
Dosis	110 a 150 mg BID	20 mg QD	2,5 a 5 mg BID
Vida media en horas	12 a 17	6 a 10	10 a 15
Excreción	Renal 80%	Biliar o fecal 28%	Renal 25%
Interacciones	Verapamil, claritromicina, amiodarona, rifampicina, quinidina	Ketoconazol, antibióticos macrólidos e inhibidores de proteasa	Ketoconazol, diltiazén, rifampicina

dos; pero, muchos otros se beneficiarán de esto, especialmente al no necesitar controles de laboratorio frecuentes y las restricciones de la dieta que deben seguir con la warfarina.

Algunos puntos merecen ser más estudiados. Considerar que la facilidad de manejo no debe poner en riesgo la eficacia y seguridad, así como el costo de la terapia con las nuevas drogas. También, el balance riesgo-beneficio del cambio de fármaco en pacientes con anticoagulación de larga data bien controlada con warfarina, un anticoagulante ampliamente conocido, y el desarrollo aún pendiente de los efectos de los nuevos fármacos, que carecen aún de antídotos. Y que en la práctica clínica aún son poco conocidos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Singer DE, Albers GW, Dalen JE, Fang MC, Go AS, et al. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th edition). *Chest*. 2008;133(Suppl 6):546S-592S.
- Halperin JL. Ximelagatran compared with warfarin for prevention of thromboembolism in patients with nonvalvular atrial fibrillation: rationale, objectives, and design of a pair of clinical studies and baseline patient characteristics (SPORTIF III and V). *Am Heart J*. 2003;146:431-8.
- The Executive Steering Committee on behalf of the SPORTIF III Investigators. Stroke prevention with the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation (SPORTIF III): randomised controlled trial. *Lancet*. 2003;362:1691-8.
- Albers GW, Diener HC, Frison L, Grind M, Nevinson M, et al. Ximelagatran vs warfarin for stroke prevention in patients with nonvalvular atrial fibrillation: a randomized trial. *JAMA*. 2005;293(6):690-8.
- Lip G. Stroke prevention in atrial fibrillation: the case for Ximelagatran. *Eur Heart J Suppl*. 2005;7(Suppl E):E21-E25.
- Stangier J, Rathgen K, Stahle H, Gansser D, Roth W. The pharmacokinetics, pharmacodynamics and tolerability of dabigatran etexilate, a new oral direct thrombin inhibitor, in healthy male subjects. *Br J Clin Pharmacol*. 2007;64(3):292-303.
- Baetz BE, Spinler SA. Dabigatran etexilate: an oral direct thrombin inhibitor for prophylaxis and treatment of thromboembolic diseases. *Pharmacotherapy*. 2008;28:1354-73.
- Stangier J. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of the oral direct thrombin inhibitor dabigatran etexilate. *Clin Pharmacokinet*. 2008;47:285-95.
- Blommel ML, Blommel AL. Dabigatran etexilate: a novel oral direct thrombin inhibitor. *Am J Pharm*. 2011;68(16):1506-19.
- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, Pogue J, Reilly PA, Themeles E, Varrone J, Wang S, Alings M, Xavier D, Zhu J, Diaz R, Lewis BS, Darius H, Diener HC, Joyner CD, Wallentin L. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361:1139-51.
- Ezekowitz MD, Connolly S, Parekh A, Reilly PA, Varrone J, Wang S, Eikelboom JW, Wallentin L, Oldgren J, Themeles E, Wallentin L, Yusuf S. Rationale and design of RE-LY: randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy, warfarin, compared with dabigatran. *Am Heart J*. 2009;157:805-10.
- Ezekowitz M, Wakkentini L, Connolly SJ, Healey JS, Oldgren J, et al. Risk of bleeding with 2 doses of dabigatran compared with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation: analysis of the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy (RE-LY) trial. *Circulation*. 2011;123:2363-72.
- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Reilly PA, Wallentin L. Newly identified events in the RE-LY trial. *N Engl J Med*. 2010;363:1875-6.
- Uchino K, Hernandez AV. Dabigatran association with higher risk of acute coronary events: meta-analysis of noninferiority randomized controlled trials. *Arch Intern Med*. 2012;172(5):397-402.
- Frishman H, Sica D. Rivaroxaban an oral drug for the prevention of thromboembolism. *Advances in cardiovascular pharmacotherapeutics*. Online companion to Cardiovascular Pharmacotherapeutics - 3rd Edition, published by Cardiotext Publishing. Chapter 18. Disponible en: <http://cardiovascularpharmacotherapeutics.com/2011/09/16/rivaroxaban-an-oral-drug-for-the-prevention-of-thromboembolism/>
- Kubitza D, Becka M, Muck W, Schwes S. Effect of co-administration of rivaroxaban and clopidogrel on bleeding time, pharmacodynamics and pharmacokinetics: a phase I study. *Pharmaceuticals*. 2012; 5:279-96.
- Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:883-91.
- Rose A. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. Letter to the editor. *N Engl J Med*. 2011;365(24):2333-4.
- Zoppo GJ, Eliasziw M. New options in anticoagulation for atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:952-3.
- Hankey GJ, Patel MR, Stevens SR. Rivaroxaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: a subgroup analysis of ROCKET AF. *The Lancet Neurol*. 2012;11:315-22.
- Marlu R, Hodaj E, Paris A, Albaladejo P, Crackowski JL, Pernod G. Effect of non-specific reversal agents on anticoagulant activity of dabigatran and rivaroxaban: a randomised crossover ex vivo study in healthy volunteers. *Thromb Haemost*. 2012;108(2):217-24.
- Raghavan N, Frost CE, Yu Z, Zhang H, Humphreys WG, et al. Apixaban metabolism and pharmacokinetics after oral administration to humans. *Drug Metab Dispos*. 2009;37(1):74-81.
- Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, Diener HC, Hart R, et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;364:806-17.
- Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365(11):981-92.
- Lopes RD, Alexander JH, Al-Khatib SM, Ansell J, Diaz R, et al. Apixaban for reduction in stroke and other thromboembolic events in atrial fibrillation (ARISTOTLE) trial: design and rationale. *Am Heart J*. 2010;159(3):331-9. [Erratum, *Am Heart J*. 2010;159:1162.]
- Mega JL. A new era for anticoagulation in atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:1052-4.
- Ruff CT, Giugliano RP, Antman EM, Crugnale SE, Bocanegra T, et al. Evaluation of the novel factor Xa inhibitor edoxaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation: design and rationale for the Effective aNticoagulation with factor xA next GEneration in Atrial Fibrillation-Thrombolysis In Myocardial Infarction study 48 (ENGAGE AF-TIMI 48). *Am Heart J*. 2010;160(4):635-41.

Artículo recibido el 27 de abril de 2012 y aceptado para publicación el 12 de marzo de 2013.

Conflicto de intereses:

El autor se desempeñó como conductor y monitor de estudios de investigación de Bayer Perú hasta febrero de 2011, participando en los estudios RECORD 2,3 con rivaroxabán.

Correspondencia:

Dr. José Manuel Sosa
Correo electrónico:
sosa_josemanuel@yahoo.com