

Nuevos Anticoagulantes en Cardiología

Dra. Liliana Chaves Brenes

Médico Especialista de Cardiología Clínica San Fernando.

Editora en Jefe Revista Costarricense de Cardiología.

Autor de correspondencia: lchavesb@ice.co.cr

Recibido 10-VII-2014. Aceptado 14-VII-2014

Abreviaturas: EMEA: Agencia Europea de Medicamentos; FDA Food and Drugs Administration; RTC: reemplazo total de cadera; TT: tiempo de trombina; TPT: tiempo parcial de tromboplastina; DTI: tiempo de trombina lineal; CrCl: aclaramiento de creatinina. ACCP: American College of Chest Physicians, RTR: reemplazo total de rodilla

RESUMEN

Los nuevos anticoagulantes orales son una alternativa más para el tratamiento y la prevención de la enfermedad tromboembólica, como su farmacología es nueva, aquí presentamos una revisión de los aspectos farmacológicos más importantes desde su dosificación, variaciones de acuerdo con las diferentes características de los pacientes, hasta los protocolos recomendados para cirugía y para intercambio de diferentes anticoagulantes, también las ventajas y contraindicaciones, así como algunas recomendaciones de antídotos.

Palabras clave: nuevos anticoagulantes orales, Dabigatran, Rivaroxaban, Epixaban, Endoxaban.

ABSTRACT

The new oral anticoagulants are an alternative for the treatment and prevention of thromboembolic disease, as its pharmacology is new, here is a review of the most important aspects from drug dosing and dose variations according to different patient characteristics also present the recommended protocols for surgery and exchange of different anticoagulants benefits and contraindications as well as some recommendations of antidotes.

Keywords: new oral anticoagulants, Dabigatran, Rivaroxaban, Epixaban, Endoxaban.

La historia de los anticoagulantes y sus aplicaciones en la cardiología es relativamente reciente, inicia en el año 1930 con la heparina (1), posteriormente se descubrió el Dicumarol aislado del trébol dulce o hierba bisonte, el cual provocaba sangrado cuando era ingerido por el ganado (2). En el año 1940 Sr. Karl Paul Link logró aislar la sustancia, pero el descubrimiento de su mecanismo de acción fue hecho hasta en el año 1978 (3). Poco más tarde se descubre su antídoto, la vitamina K. Dentro de sus aplicaciones iniciales fue usada como veneno para roedores. Después se aplicó en humanos como terapia anticoagulante. Sin embargo el Dicumarol fue patentado y comercializado como anticoagulante a partir del año 1941.

Si vemos la historia de los anticoagulantes es relativamente reciente, el descubrimiento de la heparina fue dado por Jay Mc Lean y William Henry Howell en 1916 (4) y el descubrimiento de su mecanismo de acción, en donde se potencian los anticoagulantes naturales a través de la unión con la antitrombina III lo desarrolló Sr. Robert Rosenberg y Paul Damus en el año 1973 en la Universidad de Harvard (5).

Sin embargo, nuestro principal interés es hablar de los nuevos anticoagulantes orales, los cuales han venido a solucionar de una manera más sencilla la necesidad de los médicos por anticoagular un paciente. Creemos que la revisión de sus indicaciones, contraindicaciones y precauciones es muy importante en este momento, por lo tanto los iremos mencionando de acuerdo con su aparición en el mercado, sabemos la importancia de estos medicamentos como nuevas alternativas de tratamiento y la responsabilidad del médico cardiólogo en el caso de las valoraciones preoperatorias. El primero en la lista es:

INHIBIDOR DE TROMBINA ETEXILATO DE DABIGATRÁN (PRADAXA)

En el año 2002, el etexilato de dabigatrán (Pradaxa) es sintetizado y analizadas sus propiedades anticoagulantes. El dabigatrán se aprobó en el 2008 en Canadá para el uso en la prevención de tromboembolismo venoso, posterior a un reemplazo de cadera y/o cirugía de rodilla, después fue aprobado por la FDA en octubre del

Nuevos Anticoagulantes en Cardiología
Dra. Liliana Chaves Brenes



2010 tanto para la prevención del accidente vascular cerebral en pacientes portadores de fibrilación auricular de origen no valvular con un nivel de evidencia B, como la profilaxis de trombosis venosa profunda en pacientes de alto riesgo (11), la dosis recomendada es de 150 mg dos veces al día. La FDA está aprobando el uso del dabigatrán para el tratamiento de trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar en fase aguda, si previamente son tratados con anticoagulante parenteral, los estudios son cuatro y están en fase III. La EMEA no tiene autorizadas estas dos indicaciones y está en fase de evaluación para ver si se autorizan (23).

El etexilato de dabigatrán es una prodroga que produce una inhibición directa de trombina. Su dosis son tabletas de 150 mg y de 110 mg, las cuales se deben administrar cada 12 horas, solamente en pacientes adultos mayores de 80 años se debe reducir la dosis a 110 mg dos veces por día y en los pacientes que toman verapamilo concomitantemente.

El dabigatrán tiene baja ligadura con proteínas, su excreción lo hace a través del riñón, por lo cual requiere ajuste de dosis, y está contraindicado en insuficiencia renal y en diálisis. Al excretarse a través del riñón es importantísimo ajustar la dosis de acuerdo con el aclaramiento endógeno de creatinina, la compañía Boehringer Ingelheim aprobó la dosis de:

1. Aquellos pacientes con aclaramiento de creatinina de mayores a 30 ml/min la dosis recomendada es de 150 mg dos veces al día.
2. Los pacientes que tiene niveles de aclaramiento de creatinina entre 15 a 30 ml/min la dosis recomendada es de 75 mg dos veces por día.
3. No se recomienda administrar a pacientes con aclaramiento de creatinina menores de 15 ml/min. O que estén con diálisis.

El medicamento puede tomarse con alimentos y se debe recomendar consumirse con abundante agua, el dabigatrán es de rápido efecto, por lo tanto alcanza la concentración máxima de 1-3 horas posteriores a su administración. Tiene como ventaja que no es metabolizado en el sistema del citocromo CY P450.

Sin embargo, tiene interacciones medicamentosas con fármacos comúnmente usados en cardiología y con los cuales se debe tener especial cuidado al administrarse concomitantemente:

Las principales interacciones medicamentosas son con amida-rona, dronedarone y ketoconazol, los cuales son inhibidores potentes de la proteína transportadora glicoproteína-P y el dabigatrán es un sustrato del transportador. Sin embargo su uso concomitante no altera la concentración de la amidarona, debido a que esta tiene una vida media muy larga, pero si la de dabigatrán en un 60 % y 50 % respectivamente, entonces, se recomienda reducir la dosis a 150 mg por día cuando el paciente debe tomar ambos medicamentos(6).

Los otros medicamentos en los cuales se debe prestar especial atención son los inhibidores potentes de glicoproteína-P como son el verapamilo, la claritromicina y otros.

Hay contraindicación absoluta para el uso de quinidina y dabigatrán y el uso de la Hierba de San Juan (7).

Hay también una interacción con el pantoprazol con una reducción del 30 % de la concentración del dabigatrán cuando se usa simultáneamente, lo cual es importante.

Los inhibidores potentes de glicoproteína como la rifampicina pueden disminuir los niveles plasmáticos del dabigatrán, lo cual reduce su eficacia.

Antídoto

Antídoto no tiene. En caso de una sobredosis no existe tratamiento, pero se puede dializar.

También se pueden usar concentrados de protrombina y factor VII recombinante activado, puesto que puede tener alguna eficacia en la contención del sangrado (8,9).

La ventaja de este medicamento es que tiene una vida media corta a diferencia de la warfarina, esta va a depender de la función renal del paciente y de la velocidad de excreción del medicamento.

Dentro de los efectos secundarios el sangrado es el más frecuente con una incidencia del 14 % de los pacientes.

Dentro de los efectos secundarios más frecuentes se encuentran: las náuseas vómitos, estreñimiento y/o insomnio.

El dabigatrán está contraindicado en pacientes con alguna patología que muestre sangrado activo, o en pacientes que presentan hipersensibilidad a la droga.

CONTRAINDICACIONES

Está contraindicado en prótesis mecánicas, embarazo y hay experiencia limitada en bioprótesis. Los resultados iniciales fueron desalentadores. La evaluación la hicieron con los estudios de fase 2 el RE-5ALIGN trial, el cual fue suspendido tempranamente a causa de presentar más eventos tromboticos como: accidentes vasculares, isquemias cerebrales transitorias e infarto del miocardio (9,10).

Al igual que los trombolíticos están contraindicados en diátesis hemorrágicas en sangrados agudos de cualquier etiología como sangrados digestivos, traumas craneoencefálicos, etc.

Una importante recomendación es explicarle a los pacientes que no se debe masticar la cápsula, o perforarla, porque puede resultar en una mayor exposición a la dosis.

Para pasar un paciente que toma warfarina a dabigatrán se debe esperar a que el INR esté a menos de 2.

Y para pasar de dabigatrán a warfarina se debe saber cuál es el aclaramiento endógeno de creatinina según las siguientes recomendaciones:

Conversión de Pradaxa (dabigatrán) a warfarina

Aclaramiento de creatinina = (CrCl)

1. Mayor o igual 50 ml/min iniciar warfarina 3 días antes de discontinuar la Pradaxa.
2. CrCl 30-50 ml/min iniciar 2 días antes la warfarina.

3. CrCL15-30 ml/min iniciar un día antes la warfarina.
4. CrCL <15 ml/min no se recomienda, ni en pacientes en diálisis.

Realizar el control de INR para valorar dosis terapéutica de la warfarina.

LABORATORIO

Recordemos que la actividad del dabigatrán se mide usando el TPTa, el cual tiene una relación lineal con el dabigatrán, en concentraciones del medicamento de aproximadamente 200 ng/ml (22). Hay que recordar que el dabigatrán no se mide con e INR.

El dabigatrán prolonga el TPTa. En el estudio Re-Ly Trial el TPTa se determinó entre 52 (40-76) seg según el grado de la función renal (10).

El Tiempo de trombina (TT) también tiene una relación lineal con la concentración de dabigatrán (22).

El ECT test es la prueba de coagulación más correcta para medir el efecto anticoagulante, la otra prueba que se puede utilizar es la medición del anti-FIIa. El tiempo de trombina lineal (DTI) también tiene una relación lineal con el medicamento (22).

Para pasar de heparina no fraccionada a dabigatrán se suspende la infusión intravenosa de heparina y dos horas antes de la próxima dosis se administra el dabigatrán que es el tiempo de absorción de la droga para tener niveles terapéuticos.

Asimismo, recordar que para pasar de dabigatrán (Pradaxa) a anticoagulantes parenterales debe tomarse en cuenta el aclaramiento endógeno de creatinina y si es mayor o igual a 30 ml/min debe esperarse 12 horas o 24, o si es menor antes de iniciar la dosis parenteral se deben valorar por exámenes de laboratorio el TPTa o el ECT test. Para comprobar la seguridad de administrar el nuevo medicamento.

Para procedimientos quirúrgicos se recomienda discontinuar la Pradaxa uno o dos días antes de la operación si el aclaramiento es mayor o igual a 50 ml/min y de 3 a 5 días si es menor.

Dosis recomendadas para prevención de tromboembolismo venoso:

Artroplastia de rodilla programada y cirugía de cadera:

Debe iniciar dentro de las primeras 2 a 4 horas posteriores a la cirugía con una cápsula de 110 mg, posteriormente se debe de continuar con dos cápsulas de 110 mg una vez al día durante 10 días en casos de artroplastia programada. Si el paciente está sangrando y se debe retrasar la profilaxis, esta debe iniciar con dos cápsulas una vez al día.

Para artroplastia de cadera programada la dosis recomendada es iniciar con una cápsula de 110 mg en las primeras 4 horas y continuar con dos cápsulas de 110 mg una vez al día administrado en dos cápsulas de 110 mg de 28 a 35 días. Se debe ajustar la dosis cuando se manifieste insuficiencia renal.

Para pacientes con algún grado de insuficiencia renal la dosis diaria de Pradaxa es de 150 mg administrados una vez al día en 2 cápsulas de 75 mg.

Para anestesia espinal no se recomienda su uso, pero en caso de que se requiera se debe tener una función hemostática normal si se realiza este tipo de anestesia se debe retirar el catéter y esperar por lo menos 2 horas después de retirar el catéter antes de administrar la primera dosis del medicamento para reducir el riesgo de hematoma.

Antagonistas del factor X son 3 moléculas estudiadas:

Rivaroxaban (Xarelto):

Inhibidor directo del factor Xa bloquea la transformación de protrombina a trombina en donde se evitan la formación de coágulos sanguíneos. No tiene efecto directo sobre la trombina, pero los regula inhibiendo el factor Xa libre y el que se encuentra unido a la fibrina y al complejo protrombinasa.

El rivaroxaban en un medicamento que se absorbe rápidamente y se obtiene la concentración máxima después de las 2 o 4 horas de la administración oral. Se administra oralmente una vez al día y tiene un comportamiento farmacológico muy estable y predecible en los pacientes.

La biodisponibilidad es muy alta del 80 al 100 % (8) tiene una vida media de 7 a 11 horas. Se absorbe con o sin alimentos y no requiere adecuación de dosis en pesos corporales extremos.

El rivaroxaban se metaboliza dualmente a nivel hepático, utiliza la vía de los citocromos CYP3A4, CYP2j2 y CYP por mecanismos independientes. Se elimina un tercio por vía renal y dos tercios por vía hepática. Tiene la ventaja que no se requiere el monitoreo de las plaquetas, ni de los parámetros de coagulación.

Debemos recordar que las dos funciones conocidas del factor Xa son las de facilitar la coagulación y la inflamación, las cuales son inhibidas por el rivaroxaban.

Rivaroxaban está aprobado para el uso en:

- A. Prevención de tromboembolismo pulmonar en pacientes sometidos a cirugía de reemplazo total de cadera (RTC) y rodilla (RTR). En el año 2008 la American College of Chest Physicians (ACCP) recomendó mantener la terapia de prevención por lo menos 10 días (recomendación 1-A), y mantenerla por lo menos 35 días más después de la cirugía de RTC recomendación 1-A y RTR recomendación 2-B, debido a que la mayoría de los eventos trombóticos ocurren después del día 10 posoperatorio. La dosis para profilaxis de trombosis es de 10 mg por día, la primera dosis debe ser administrada de 6 a 10 horas posteriores a la cirugía. Y la dosis siguiente se le da 24 horas después (17).

Es importante en anestesia neuroaxial recordar que pacientes que reciben anticoagulantes tienen mayor riesgo de desarrollar un hematoma epidural o espinal, el cual puede dejar al paciente con una parálisis permanente, por lo que se deben seguir las siguientes recomendaciones:

- El catéter epidural o punción no podrá ser retirado hasta después de las 18 horas de haber administrado el rivaroxaban (18).



- En caso de pacientes ancianos la Sociedad Europea de Anestesiología recomienda esperar entre 22 y 26 horas, esto porque el paciente mayor tarda más en metabolizar los medicamentos (19).
 - Esperar por lo menos 6 horas después de haber sido retirado el catéter para administrar la siguiente dosis de rivaroxaban y esta no puede exceder la dosis de 10 mg.
 - Si existió una punción traumática deberá esperarse las 24 horas antes de administrar el rivaroxaban.
 - Rivaroxaban se ha utilizado en pacientes con catéter epidural permanente sin omitir la dosis de 10 mg cada 24 horas (18).
 - No se debe administrar: en embarazo o lactancia materna, en enfermedad ulcerosa activa o sangrado digestivo, diátesis hemorrágicas, en hemorragia intracraneal o trauma cráneo encefálico.
- B. El rivaroxaban está indicado en caso de trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar la dosis inicial en las primeras 3 semanas es de 15 mg dos veces por día y a partir del día 22 administrar 20 mg una vez al día, si el paciente maneja aclaramiento endógeno de creatinina mayores o iguales a 50 ml/min y en caso de tener una disminución del aclaramiento (15 - 49 ml/min) debe reducirse la dosis a 15 mg por día.
- C. Rivaroxaban también está aprobado para la prevención de accidente vascular cerebral y embolismo sistémico en pacientes con fibrilación auricular de origen no valvular.
- D. **No está recomendado para prevención de trombosis en válvulas protésicas cardíacas** (20).

Contraindicaciones: hipersensibilidad, hemorragia activa, enfermedad hepática, embarazo y lactancia.

La dosis es de 20 mg una vez por día, pero para la prevención de accidente vascular cerebral (AVC) de origen no valvular y en insuficiencia renal moderada con aclaramiento endógeno de creatinina entre 50 y 30 ml/min debe administrarse la dosis de 15 mg una vez al día. Una ventaja del medicamento es que no requiere monitoreo de coagulación no hay restricción de dieta como tiene la warfarina, puesto que la dosis es fija una vez al día.

Para cambiar de rivaroxaban a warfarina, esta debe ser administrada concomitantemente hasta tener un INR mayor o igual a 2.

En el caso contrario de pasar de warfarina a Xarelto, este se inicia cuando el INR está en menos de 2,5 y no se continua monitorizando el INR, ya que el rivaroxaban no lo modifica, se monitorizará con el tiempo de protrombina, con el uso del método Neoplastin Plus en caso de necesitar monitoreo para cirugía.

También se puede usar el examen de Anti-factor Xa Chomogenic, esta prueba está indicada para monitorizar el grado de exposición a la droga, las unidades se expresan en ng/ml. Esta prueba debe ser interpretada de acuerdo con el tiempo de administración del medicamento. Si se administra con otros anticoagulantes puede presentarse sangrado. El rivaroxaban está contraindicado en insuficiencia hepática.

Las principales interacciones del medicamento las tenemos con los antimicóticos y antivirales inhibidores de proteasa usados para el tratamiento del virus de inmunodeficiencia adquirida (VIH). Pero existen otros medicamentos con los cuales se deben tener especial cuidado, estos son los antibióticos tipo macrólidos, claritromicina, eritromicina; antimicóticos tipo fluconazol y medicación cardíaca como el verapamilo, amiodarona; cuyo efecto es incrementar los niveles en plasma aunque el efecto clínico no siempre va a ser relevante. Sin embargo en las poblaciones que tengan insuficiencia renal o algún riesgo incrementado de sangrado se debe tener precaución.

En este caso está contraindicado el uso de dronedarone y las drogas inhibitoras de proteasas del VIH. Los antimicóticos del tipo azoles como el itraconazol, ketoconazol, voriconazol, pasoconazol incrementarán las concentraciones de rivaroxaban en el plasma, porque son fuertes inhibidores de los principales citocromos donde se metaboliza el rivaroxaban, CYP3A y P-gp.

Los principales medicamentos que disminuyen la concentración del rivaroxaban son:

La carbamazepina, la rifampicina, la fenitoina, el fenobarbital y la Hierba de San Juan, por lo tanto deben usarse con mucho cuidado y preferiblemente evitarlos, porque disminuirían el efecto protector del rivaroxaban (21).

Rivaroxaban de 10 mg o de más se debe evitar y en el caso de que se use se puede concomitantemente con algún antiplaquetarios tipo aspirina con cubierta entérica o Plavix o Prasugrel por el riesgo incrementado de sangrado. Al igual que los antiinflamatorios de tipo no esterooidal como el naproxeno o el ibuprofeno por el aumento de riesgo de sangrado (21).

Para la conversión de los diferentes anticoagulantes se recomienda:

Para cambiar de warfarina a rivaroxaban el INR del paciente debe estar idealmente en 2,5 se le suspende la warfarina y se inicia el rivaroxaban, si el paciente tiene riesgo aumentado de sangrado lo ideal sería iniciar con INR en 2 y 2,5, recordar que un vez que se inicia el rivaroxaban no se dosificará con el INR como se hace con la warfarina, puesto que este no tiene ninguna utilidad.

Para cambiar de anticoagulantes intravenosos tipo heparina o heparinas de bajo peso molecular se recomienda iniciar el rivaroxaban cuando al paciente le toque la siguiente dosis de heparina y suspender inmediatamente la heparina.

Apixaban (Eliquis):

Tiene dos presentaciones una de 2,5 mg y la otra de 5 mg. Dentro de las indicaciones de la tableta se especifica para la profilaxis de trombosis venosa profunda, reemplazo de rodilla o cadera, y en la prevención de trombosis venosa profunda. También está aprobado para la prevención de ACV en pacientes con fibrilación auricular de origen no valvular. La dosis que se administra es de 5 mg dos veces por día, las excepciones se presentan en:

1. paciente mayor de 80 años
2. personas con peso menor a 60 kg

3. En el caso de la función renal alterada, en donde se debe reducir la dosis a 2,5 mg dos veces por día.

AVC: dosis 5 mg dos veces por día

Profilaxis posoperatorio de cadera: se inicia con 2,5 mg de 12 a 24 horas posoperatorio

Duración para reemplazo de cadera: 2,5 mg dos veces por día durante 35 días

Reemplazo de rodilla: 2,5 mg dos veces por día durante 12 días

En caso de insuficiencia renal moderada no requiere ajuste de dosis. Pero en pacientes con creatinina mayor a 1,5 mg/dL, lo recomendable es reducir la dosis a 2,5 mg dos veces por día.

Esto también aplica en pacientes mayores de 80 años o con peso menor a 60 kg.

El metabolismo de apixaban principal es hepático, debe reducirse la dosis si se necesita administrar algún medicamento de

los que alteran función hepática como macrólidos, itraconazoles y antivirales.

Drogas como carbamazepina, rifampicina, dilantin, Hierba de San Juan no se deben mezclar con el apixaban. El uso de antiinflamatorios no esteroideos o fibrinolíticos aumenta el riesgo de sangrado.

Para cambiar de warfarina a apixaban debe tener el paciente un INR de 2 para iniciarlo. En el caso contrario se debe tener especial cuidado, ya que el apixaban altera el INR igual que la warfarina y esto puede determinar que se administre una dosis inadecuada de la warfarina, por lo que debe monitorizarse días después la warfarina.

En el protocolo para la cirugía se recomienda la suspensión del apixaban 48 horas antes de la cirugía o del procedimiento invasivo en pacientes de moderado y alto riesgo de sangrado. Con pacientes de bajo riesgo de sangrado o de fácil control se suspende 24 horas antes del procedimiento.

El principal efecto secundario es el sangrado mayor, en el estudio Aristotle se presentó en un porcentaje 2,13 versus warfarina 3,09 con una P<0.0001.

Modo de acción	Clasificación de los nuevos anticoagulantes según su mecanismo de acción			
	Inhibidores del factor X activados			Trombina
	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban	Dabigatrán
Biodisponibilidad	80	50	50	6 %
Unión a proteínas	>90%	87	54	3 %
Tmax(h) (1)	3	3	1 a 2	2
Semivida(horas)	8 a 12	8 a 15	9 a 11	12 a 17
Deslizables	No	No	No	Sí
Metabolismo CYP	30 % CYP 3-4, CYP2j2, 30 % riñón, 40 % heces	15 % CYP 3-4	< 4 % CYP 3-4	No tiene metabolismo hepático
Excreción Renal	33 % fármaco inactivo	25 %	35 %	
Transporte GP-P	Sí	Sí	Sí	Sí

1 Tmax: tiempo hasta la concentración máxima, CYP: citocromo P450, GP-P (glicoproteína-P).

	Dabigatrán	Rivaroxaban	Apixaban
Contraindicación:		Rifampicina	Inhibidores de proteasas del VIH
		Hierba de San Juan	Antimicóticos Azólicos
		Carbamazepina	
		Fenitoína	
		Antimicóticos Azólicos	
		Inhibidores de proteasas del VIH	
		Dronedarona	
		Anticoagulantes	
Usar con precaución	Dabigatrán	Rivaroxaban	
	Quinidina	Eritromicina, claritromicina	
	Amidarona		
	Verapamilo		
		AINE	
	Ácido acetil salicílico o clopidogrel		
	AINE: Antiinflamatorio no esteroideal; VIH: Virus de inmunodeficiencia humana		



Por último mencionaremos el edoxaban (Savaysa), el cual es desarrollado por la empresa japonesa Daiichi Sankyo en enero del 2014. Este se encuentra en fase de investigación.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mc Lean J. The Thromboplastic action of cephalin. American Journal of Physiology 1916 ;41,250-257.
2. Link KP The discovery of dicumarol and its sequels. Circulation 1959 Jan ;19(1):97-107
3. Burriss RH.Karl Paul Link .In Biographical Memorirs : v , 64.National Academy of Sciences. 1994 .
4. Mc Lean J. The discovery of heparin .Circulation 1959;19:75-8.
5. Rosenberg RD,Damus PS. The purification and mechanism of action of human antithrombin-Heparin cofactor J:Biochem 1973;248:6490-505
6. Stangier J, Rathgen K, Staähle H, Gansser D, Roth W. The pharmacokinetics ,pharmacodynamics and tolerabilidad of dabigatran etexilate, a new oral direct thrombin inhibitor, in healthy male subjects. Br J Clin Pharmacol.2007 Sep;64(3):292-303 Epub.
7. Mismetti P, Laporte S. Dabigatran : clinical pharmacology .Ann Fr Anesth Reanim.2009 Sep ;28(9 Suppl):S8-14.
8. Bleeding with Dabigatran,Rivaroxaban,Apixaban no antidote,and little clinical experience. Prescribe Int 2013 Jun,22 (139):155-9.
9. Annex 1 Summary of Product Characteristics Rivaroxaban .http://www.Xarelto .com/html/downloads/Xarelto-Summary-of -Product-Characteristics-30 sep2008.
10. Eikelboom J.W., MD,Stuart J. Connolly ,MD et al.Dabigatran versus Warfarin in Patients with Mechanical Heart Valves.The New Eng J of Med 2013;369:1206-1214.
10. Connolly SJ,Ezekowitz MD,Ysuf S, et al ;and Re-Ly Steering Committee and investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation.New Eng J Med 2009;361 (12)1139-1151.
11. Ridgefield CT Pradaxa (prescribing information) Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals ,Inc.
12. January CT, Wann ST, Alpert JS, et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society: Executive summary. *J Am Coll Cardio*; 2014; DOI:10.1016/j.jacc.2014.03.021 Full text.
13. Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation. *Circulation* 2006; 114:e257-e354. Full text.
14. Wann LS, Curtis AB, Ellenbogen KA, et al. 2011 ACCF/AHA/HRS focused update on the management of patients with atrial fibrillation (update on dabigatran): A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57:1330-1337. Full text
15. Wann LS, Curtis AB, January CT, et al. 2011 ACCF/AHA/HRS focused update on the management of patients with atrial fibrillation (updating the 2006 guideline): A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57:223-242. Full text
16. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: An update of the 2010 ESC guidelines for the management of atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2012; 33:2719-2747. Full text.
17. Gerts WH Bergquist D.Pineo GF .et al Prevention venous Thomboembolism:American College of Chest Physicians Evidence – Cased Clinical Practice Gidelines (8th editions) Chest 2008;133:381-453
18. Rosencher N et al.Selected new antithrombotic agents and neuraxial anesthesia for major orthopaedic surgery management strategies. *Anaesthesia* 2007 Vol62 ; 11 :1154-1160.
19. Gogarten WVandermeulen E,Van Aken H ,et al Regional anaesthesia and antithrombotic agents recommendations of European Society of Anaesthesiology *Eur J Anaesthesiology* 2010;27:999-1015.
20. Patel MR Mahaffey KW ,Garg J et al Rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism.N Engl Med 2011;365:883-891.
21. Alexander G.G. Turpie;Reinhold Kreutz; Juan Llau et al Management consensus guidance for the use of rivaroxaban - an oral , direct factor Xa inhibitor .*Thrombosis and Haemostasis* 2012 ;108:876-886 .
22. Van Ryn J et al Tromb Haemost. 2010;103(6):116-127
23. La FDA aprueban dabigatran etexilato para trombosis venosa profunda y embolia pulmonar Gaceta medica.com . abril 2014.
24. Luis –García Frade Pasado ,presente y futuro de la terapia antitrombótica .*MEDInt* 2010;26(4):383-389.