



## ANTICOAGULACIÓN Y FIBRILACIÓN AURICULAR NO VALVULAR

# Nuevos anticoagulantes frente a anticoagulantes clásicos: ventajas e inconvenientes

J. Polo García

Centro de Salud Casar de Cáceres, Cáceres, España

### PALABRAS CLAVE

Anticoagulantes;  
Heparina;  
Dicumarol;  
Dabigatrán;  
Rivaroxabán

### KEYWORDS

Anticoagulants;  
Heparin;  
Dicumarol;  
Dabigatran;  
Rivaroxaban

### Resumen

El descubrimiento de los anticoagulantes se inició en 1916 con la aparición de la heparina, en 1941 se aisló y caracterizó el 3,3'-metilenobis-(4-hidroxycumarina), que más tarde se conocería como dicumarol o bishidroxycumarina. El desarrollo de los nuevos anticoagulantes orales ha sido lento hasta la reciente introducción de dabigatrán, un inhibidor oral de trombina, y rivaroxabán, inhibidor oral del factor Xa.

La heparina presenta una serie de inconvenientes, como la necesidad de administración parenteral, complicaciones hemorrágicas al inducir trombocitopenia, osteoporosis, reacciones cutáneas, reacciones de hipersensibilidad y elevación de las transaminasas. Los antagonistas de la vitamina K tienen un mecanismo de acción indirecto, presentan múltiples interacciones con fármacos y alimentos, dificultad de dosificación y precisan la monitorización de su efecto.

Las limitaciones de los actuales fármacos antitrombóticos ha impulsado la búsqueda de nuevos agentes, que para superar las limitaciones de los AVK deben reunir, entre otras, las siguientes características: administración oral, bajo riesgo de hemorragia, una cinética predecible, que no requieran vigilancia de la coagulación, que no sea necesario ajustar la dosis y tener una baja interacción con fármacos y alimentos.

© 2013 SEMERGEN. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

### New versus classical anticoagulants: advantages and disadvantages

### Abstract

The discovery of anticoagulants started in 1916 with the finding of heparin; in 1941 3,3'-metilenobis-(4-hidroxycumarin) was isolated and characterized, and would later become known as dicumarol or bishydroxycoumarin. The development of the new oral anticoagulants was slow until the recent introduction of dabigatran, a novel oral thrombin inhibitor, and rivaroxaban, an oral factor Xa (FXa) inhibitor.

Heparin has a series of disadvantages, such as the need for parenteral administration, hemorrhagic complications if thrombocytopenia develops, osteoporosis, cutaneous reactions, hypersensitivity reactions, and transaminase elevation. In addition, monitoring is required. Vitamin K antagonists also require monitoring and have an indirect mechanism of action and multiple food and drug interactions. Dosing is also problematic.

Correo electrónico: [jpolog@telefonica.net](mailto:jpolog@telefonica.net)

The limitations of currently available antithrombotic agents have prompted the search for new drugs. To overcome the limitations of VKA, these drugs should include the following characteristics, among others; oral administration, low bleeding risk, predictable kinetics, few food and drug interactions and no requirement for dose adjustments.

© 2013 SEMERGEN. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

## Introducción

El descubrimiento de los anticoagulantes se inició en 1916, cuando J. Mc Lean aisló accidentalmente unos extractos de hígado de perro que mostraron acción anticoagulante in vitro. En 1918, Howell demostró la acción anticoagulante in vivo, denominándola heparina por su origen hepático. Pero no fue hasta 20 años más tarde, cuando J. E. Jorpes identificó este compuesto y su estructura química<sup>1,2</sup>.

En 1931, Roderick demostró que los animales afectados de la llamada enfermedad del trébol presentaban una disminución de la concentración plasmática de protrombina. En 1941 Campbell y sus colaboradores aislaron y caracterizaron el agente hemorrágico 3,3'-metilenobis-(4-hidroxycumarina), que más tarde se conocería como dicumarol o hidroxycumarina. Posteriormente se desarrollaron los anticoagulantes sintéticos basados en la estructura molecular del dicumarol, con la finalidad de utilizarlos como venenos contra roedores, hasta que en 1948 se obtuvo la warfarina. En 1954 se aprobó el uso clínico en humanos<sup>3</sup>, pero no fue hasta 1978 cuando se demostró su mecanismo de acción.

El desarrollo de los nuevos anticoagulantes orales para reemplazar los antagonistas de la vitamina K (AVK) ha sido lento. Inicialmente se desarrolló ximelagatrán, un inhibidor de la trombina que tuvo que ser retirado debido a su toxicidad hepática. La situación ha cambiado con la reciente introducción de dabigatrán, que es un inhibidor oral de la

trombina, y de rivaroxabán y apixabán, que actúan como inhibidores orales del factor Xa (FXa)<sup>4</sup>, (fig. 1).

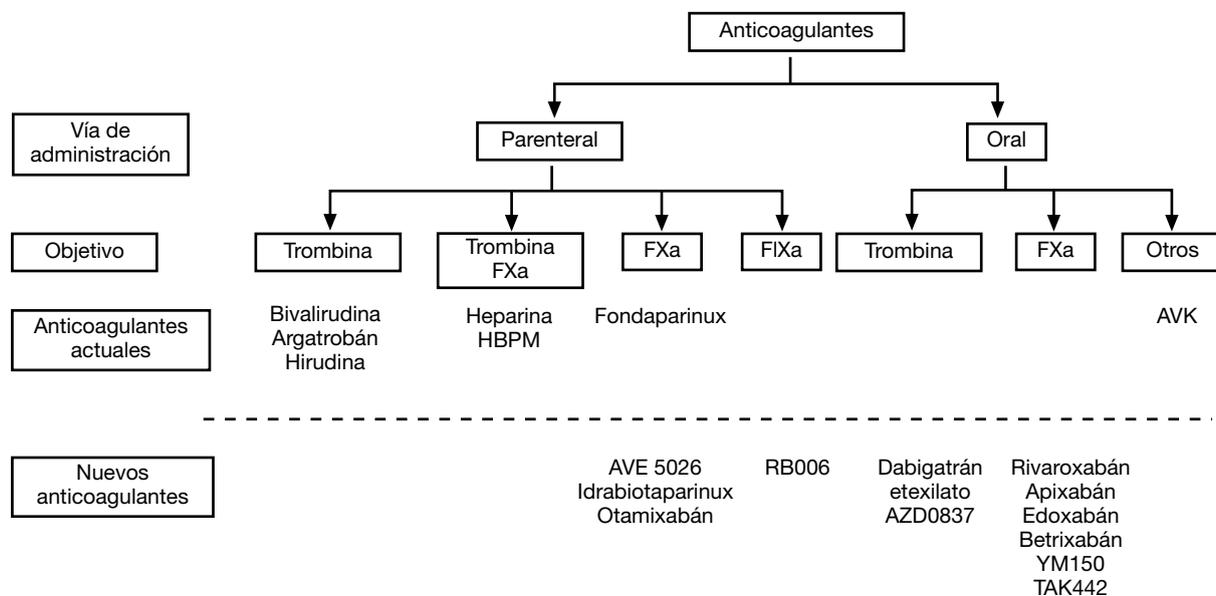
## Heparina

La heparina no tiene acción inhibitoria directa, sino que se comporta como un inhibidor indirecto y ejerce su acción potenciando la actividad neutralizante de la antitrombina sobre el factor Xa (FXa) (acción antitrombótica). De forma secundaria participa en la inactivación de la trombina (factor IIa) (acción anticoagulante) (fig. 2)<sup>5,6</sup>.

Desde hace años disponemos, en la práctica clínica, de la heparina no fraccionada (HNF) y de las heparinas de bajo peso molecular (HBPM).

La heparina, pese a su eficacia demostrada, presenta una serie de inconvenientes que no han sido totalmente eliminados con la utilización de las HBPM, como son:

- La necesidad de administración parenteral.
- Complicaciones hemorrágicas producidas al inducir trombocitopenia.
- Osteoporosis.
- Reacciones cutáneas que puede progresar a la necrosis.
- Alopecia.
- Reacciones de hipersensibilidad.
- Elevación de las transaminasas.



Anticoagulantes actuales y nuevos anticoagulantes con licencia y en estudios avanzados. AVE 5026 es una heparina de ultrabajo peso molecular que inhibe el FXa y mínimo efecto contra la trombina

Figura 1 Antiguos y nuevos anticoagulantes. AVK: antagonistas de la vitamina K; FXa: factor Xa; HBPM: heparinas de bajo peso molecular. Tomada de Eikelboom et al<sup>4</sup>.

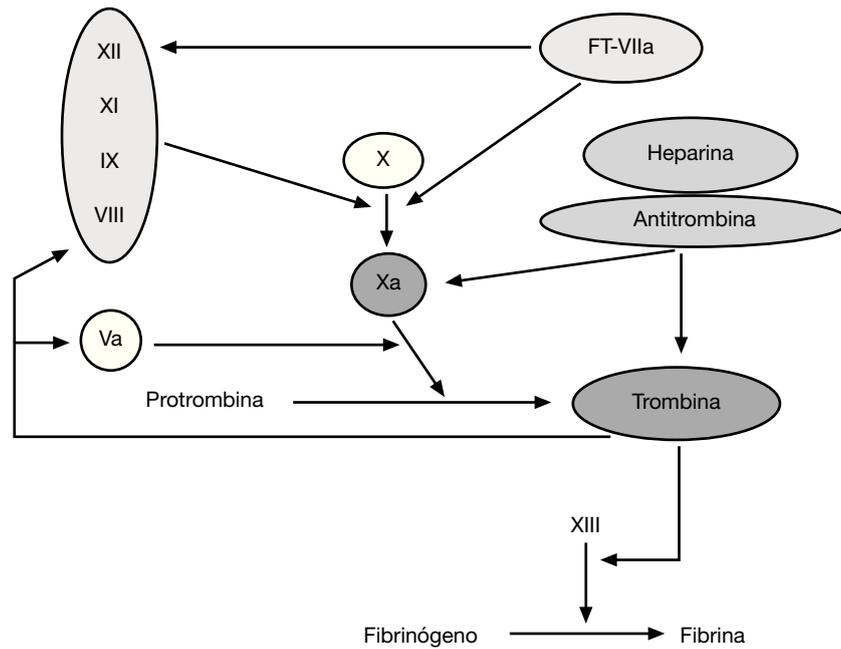


Figura 2 Mecanismo de acción de la heparina. FT: factor tisular. Tomada de Carrasco Carrasco et al<sup>6</sup>.

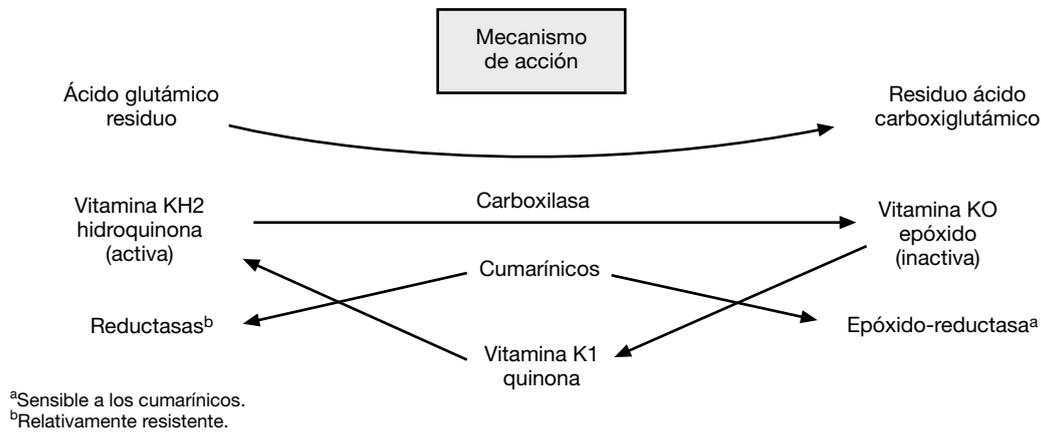


Figura 3 Mecanismo acción de los antagonistas de la vitamina K.

La necesidad de monitorización de su efecto es obligado en la HNF y está indicada en las HBPM en los pacientes obesos, en la insuficiencia renal y es recomendable cuando se administran durante el embarazo<sup>7</sup>.

### Anticoagulantes antagonistas de la vitamina K

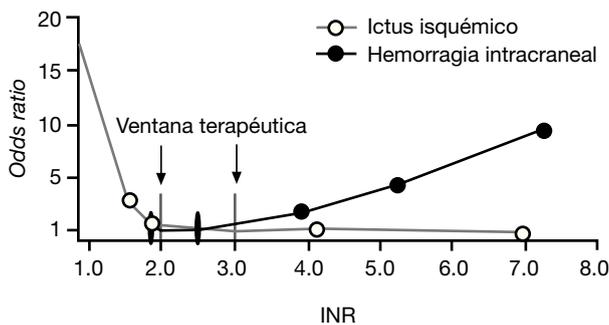
#### Mecanismo de acción

Los anticoagulantes orales clásicos (ACO) actúan como AVK. Impiden la transformación en el hígado de la vitamina K inactiva (epóxido) a vitamina K activa (hidroquinona), que es un cofactor necesario para el paso del ácido carboxiglutámico a ácido gammacarboxiglutámico en los residuos terminales de los factores II, VII, IX y X, y en las proteínas C y

S. La ausencia de estos residuos ocasiona que estos factores sean inactivos, por la incapacidad de ligar el calcio<sup>8</sup> (fig. 3)

#### Inconvenientes de los antagonistas de la vitamina K

- Pese a su eficacia los fármacos AVK tienen un margen terapéutico estrecho, entre 2 y 3 de INR (cociente internacional normalizado). Niveles de INR < 2,0 ofrecen menos protección contra el accidente cerebrovascular, mientras que los niveles por encima del rango 3,0 aumentan el riesgo de hemorragia<sup>9</sup> (fig. 4)<sup>10</sup>.
- La actividad de los ACO es alterada por la alimentación o la toma de otros medicamentos<sup>11</sup>.
- El tiempo en rango terapéutico (INR de 2,0-3,0) con los AVK tiende a ser del 60-70% en estudios bien controlados, como los ensayos clínicos. En otros estudios no alcanza el



**Figura 4** Margen terapéutico de la warfarina. INR: cociente internacional normalizado. Tomada de Hylek et al<sup>10</sup>.

50%, igual que ocurre en muchas ocasiones en la práctica clínica<sup>12,13</sup>.

- Las complicaciones hemorrágicas en los pacientes de alto riesgo pueden alcanzar el 17% para todas las complicaciones hemorrágicas y el 7% para las complicaciones hemorrágicas graves, mientras que en los pacientes de menor riesgo oscilan entre el 4 y el 1%, respectivamente<sup>14</sup>. La complicación hemorrágica más grave y temida es la hemorragia intracraneal<sup>15</sup>.
- Efecto teratogéno de los dicumarínicos. La warfarina atraviesa la placenta debido a su bajo peso molecular pudiendo producir la embriopatía dicumarínica (4-10% de recién nacidos), que se puede presentar con alteraciones óseas, anomalías del sistema nervioso central (atrofia del nervio óptico, microcefalia, retraso mental, espasticidad e hipotonía) y aborto espontáneo<sup>16</sup>.
- Variabilidad de dosificación hasta obtener efecto terapéutico, con un inicio del efecto anticoagulante lento y una controvertida finalización de efecto anticoagulante al suspender el tratamiento<sup>17</sup>.
- Variabilidad interindividual e intraindividual en la respuesta a una dosis concreta, que se podría deber a la variabilidad genética por polimorfismos en los genes que codifican las enzimas vitamina K epóxido reductasa y el citocromo P450 CYP2C9<sup>18</sup>.

En resumen, la terapia anticoagulante con los AVK ha demostrado ser eficaz<sup>19</sup>, pero presenta desventajas que

limitan su uso, dando lugar a una infrautilización en la práctica clínica<sup>20</sup>. El temor a las hemorragias iatrogénicas es la razón más importante de no prescripción<sup>21</sup> y de la elevada discontinuación del tratamiento, incluso entre los pacientes en prevención secundaria<sup>22,23</sup>.

### Nuevos anticoagulantes

Las limitaciones de los AVK ha impulsado la investigación de los nuevos anticoagulantes (NACO), que se han desarrollado como fármacos orales que pudieran mejorar la utilidad clínica de la warfarina y el acenocumarol<sup>24</sup>. La investigación de los NACO se ha planteado desde los siguientes objetivos:

- Administración oral que facilite el tratamiento y la adherencia de los pacientes.
- Bajo riesgo de hemorragia, teniendo en cuenta que las complicaciones hemorrágicas son la principal causa de infrautilización y discontinuación de warfarina y acenocumarol.
- Cinética predecible. Mientras que los ACO clásicos tienen una gran variabilidad inter e intraindividual, se ha conseguido que los NACO tengan un efecto predecible.
- Que no requieran vigilancia de la coagulación. El control anticoagulante para warfarina y acenocumarol es necesario debido a la variabilidad de su efecto, a las múltiples interacciones y al estrecho margen terapéutico. Ello implica un gasto sanitario así como incomodidades para el paciente. Con los NACO se solventa este problema.
- Que no sea necesario ajustar la dosis como consecuencia de su efecto predecible y de las pocas interacciones.
- Que tengan una baja interacción con fármacos y alimentos<sup>25</sup>.

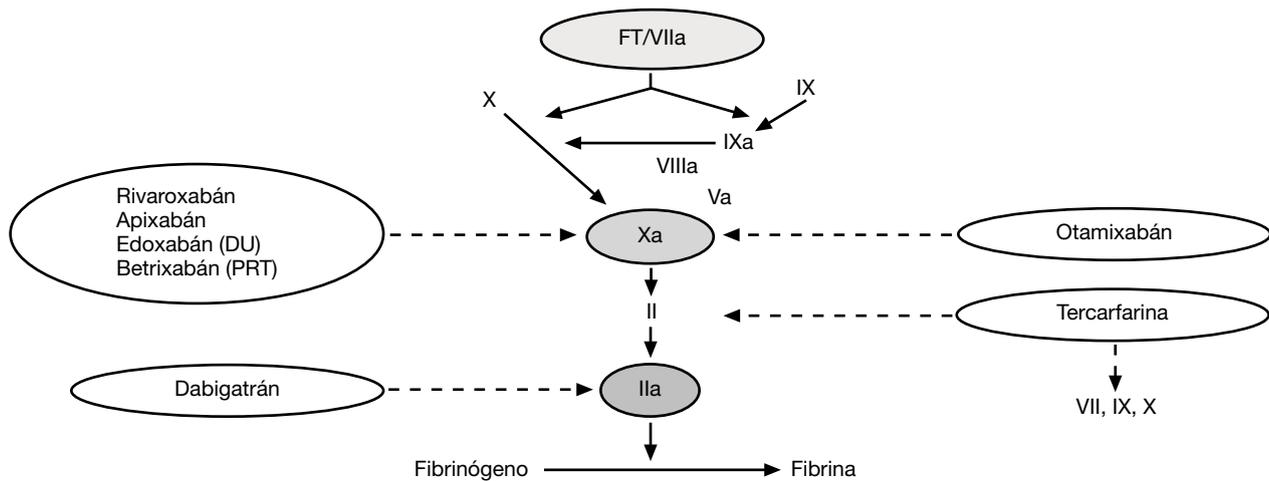
Conviene recordar que los pacientes con fibrilación auricular (FA) con frecuencia se asocian a comorbilidad y como consecuencia a múltiples tratamientos concomitantes.

Hasta el momento han completado su desarrollo clínico 3 fármacos que actúan por 2 mecanismos: los antagonistas directos del factor de la coagulación Xa, “xabanés” (rivaroxabán y apixabán), y el inhibidor directo de la trombina (IDT) (dabigatrán etexilato)<sup>26</sup> (tabla 1).

**Tabla 1** Comparación de las propiedades farmacológicas de los nuevos anticoagulantes en fibrilación auricular

Propiedad	Dabigatrán	Rivaroxabán	Apixabán	Edoxabán
Objetivo	Trombina	Factor Xa	Factor Xa	Factor Xa
Peso molecular	628	436	460	548
Biodisponibilidad	6	80	50	50
Frecuencia de administración	1-2 veces día	1 vez al día	2 veces día	1 vez al día
Tiempo a concentración máxima	2	3	3	1-2
Vida media (horas)	12-17	7-11	9-14	9-11
% de unión a proteínas plasmáticas	35	95	87	54
% metabolización por CYP	No	32	15	< 4
P-gp	Sí	Sí	Sí	Sí
% excreción renal	80	33 de forma inalterada	25	35
% excreción extrarrenal	20	34	75	65

Tomada de Weitz et al<sup>24</sup>.



**Figura 5** Mecanismo de acción de los nuevos anticoagulantes. FVIIa: factor VIIa; FT: factor tisular. Modificada de Weitz et al<sup>26</sup>.

**Tabla 2** Ventajas de los nuevos anticoagulantes orales

Ventajas	Consecuencias clínicas
Rápido comienzo de acción	No es necesaria terapia puente
Efecto anticoagulante predecible	No es necesaria monitorización rutinaria
Objetivo terapéutico específico	Bajo riesgo de efectos adversos
Pocas interacciones con alimentos	No implican limitaciones dietéticas
Pocas interacciones con fármacos	Pocas restricciones de fármacos

Tomada de Eikelboom et al<sup>4</sup>.

### Mecanismo de acción

Los xabanos son moléculas de síntesis pequeñas y potentes que inhiben de manera reversible el FXa. La inhibición es directa, sin productos intermedios como la antitrombina. Dada la farmacocinética lineal y la ausencia de interacciones, no es necesaria una monitorización del efecto anticoagulante y la biodisponibilidad es buena.

El IDT oral dabigatrán es un profármaco que se convierte en dabigatrán activo, el cual se une de modo univalente y reversible al factor IIa (trombina). Su biodisponibilidad es baja y su excreción predominante es por vía renal, lo que contraindica su uso en los pacientes con un aclaramiento de creatinina < 30 mg/min. Igual que los inhibidores directos del FXa, no requiere una monitorización regular<sup>27</sup> (fig. 5).

### Ventajas de los nuevos anticoagulantes

Los NACO presentan una serie de ventajas sobre los agentes existentes<sup>4</sup> que se muestran en la tabla 2.

La vida media de los NACO oscila entre 7 y 17 h, lo que permite su administración en 1 o 2 dosis diarias. A diferencia de la warfarina, que tiene un comienzo de acción lento, los NACO comienzan su efecto desde las primeras horas. Esta característica puede ser una ventaja a la hora de una sobredosificación o de una intervención urgente. Asimismo, al tener una vida media corta, es importante tener una buena cumplimentación y evitar olvidar dosis.

Otra ventaja derivada de su vida media corta es que no suele ser necesaria la terapia puente con heparina en los casos de cirugía menor y odontológica. Con la warfarina es necesaria su interrupción varios días antes y su reintroducción 2/3 días después. Con los nuevos anticoagulantes, en la mayoría de los casos se puede interrumpir el día de la intervención y reanudar al día siguiente.

La ausencia de interacciones farmacológicas y alimentarias mejora la calidad de vida de los pacientes, que no se ven obligados a restricciones dietéticas, en muchas ocasiones incómodas y con frecuencia de consecuencias no predecibles cuando se utiliza warfarina o acenocumarol.

Aunque se encuentran en desarrollo, por el momento no hay antídotos para los NACO. Sin embargo, el efecto de la vitamina K en la sobredosificación con AVK no es inmediato, de manera que el manejo de los pacientes en estas situaciones es muy similar entre los AVK y los NACO.

### Evidencias de los nuevos anticoagulantes

Tanto dabigatrán como rivaroxabán han obtenido en muchos países la autorización para su uso en la trombotprofilaxis después de una artroplastia de cadera o rodilla, y para la prevención del ictus en pacientes con FA no valvular. Además, rivaroxabán es el único NACO con indicación aprobada para el tratamiento de la trombosis venosa profunda y la embolia pulmonar y la prevención de sus recurrencias en adultos. Otros inhibidores directos del FXa, como apixabán

y edoxabán, se encuentran en etapas avanzadas de su desarrollo para estas y otras indicaciones<sup>24</sup>.

### Dabigatrán

El IDT, dabigatrán etexilato, demostró ser tan efectivo como la enoxaparina en reducir el riesgo de tromboembolia venosa después de la cirugía de reemplazo total de cadera y rodilla con un perfil de seguridad similar<sup>28,29</sup>.

En el estudio RE-LY (*Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy*)<sup>30</sup>, que comparó dabigatrán etexilato con warfarina en la prevención de ictus en pacientes con FA no valvular, dabigatrán etexilato a una dosis de 110 mg no fue inferior a warfarina para la prevención de embolia sistémica e ictus, y obtuvo tasas significativamente menores de hemorragia mayor, mientras que la dosis de 150 mg se asoció con tasas más bajas de ictus y embolia sistémica, pero con tasas similares de hemorragia grave.

### Rivaroxabán

En los estudios del programa RECORD (*Regulation of Coagulation Orthopaedic Surgery Reducing the Risk of DVT and PE*), donde se evaluó la eficacia y seguridad de rivaroxabán en comparación con enoxaparina en la prevención de enfermedad tromboembólica venosa en pacientes sometidos a artroplastia de cadera y rodilla, rivaroxabán demostró de forma homogénea una eficacia superior y una seguridad similar al no aumentar el sangrado importante en ninguno de los ensayos clínicos. En el estudio EINSTEIN-PE cuyo objetivo fue comparar rivaroxabán (15 mg 2 veces al día durante 3 semanas, seguido de 20 mg una vez al día) con la terapia estándar con enoxaparina seguida de una dosis ajustada de AVK durante 3, 6 o 12 meses en pacientes con tromboembolia pulmonar aguda sintomática con o sin trombosis venosa profunda, rivaroxabán no fue inferior a la terapia estándar<sup>34</sup> en eficacia y mostró una seguridad similar, con una reducción de hemorragia grave de aproximadamente el 50%.

Asimismo, en el estudio EINSTEIN-DVT en pacientes con trombosis venosa profunda sintomática aguda, rivaroxabán (15 mg 2 veces al día durante 3 semanas, seguido de 20 mg una vez al día) demostró no ser inferior en la variable primaria de eficacia (incidencia acumulada de trombosis venosa profunda recurrente sintomática, y embolia pulmonar fatal y no fatal) y tampoco se encontraron diferencias en la seguridad en comparación con el tratamiento estándar actual de enoxaparina seguido por un AVK<sup>31-33</sup>.

El estudio doble ciego de fase III ROCKET-AF (*Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibitor Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation*) se diseñó con el objetivo de comparar la eficacia de rivaroxabán 20 mg 1 vez al día (15 mg en pacientes con CrCl 30-49 ml/min) con warfarina en 14.264 pacientes con FA no asociada a enfermedad valvular. La variable principal fue la prevención de ictus y embolia sistémica. Para la variable principal, rivaroxabán no fue inferior a la warfarina. Es importante destacar que las tasas de hemorragia fueron similares a warfarina y la hemorragia intracraneal, sangrado de órganos críticos y la muerte relacionadas con el sangrado, fueron significativamente menores en el grupo de rivaroxaban<sup>35</sup>.

### Apixabán

Apixabán, inhibidor directo del FXa, en los ensayos clínicos ADVANCE-2 y 3 administrado por vía oral dos veces al día mostró una eficacia superior a enoxaparina 40 mg una vez al día en la prevención del tromboembolismo venoso en la prótesis total de rodilla y reemplazo total de cadera, sin aumentar el sangrado<sup>36,37</sup>.

En el estudio ARISTOTLE (*Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation*)<sup>38</sup>, que comparó apixabán (a una dosis de 5 mg 2 veces al día) con warfarina en pacientes con FA, apixabán fue superior a warfarina en la prevención de accidente cerebrovascular o embolia sistémica, causó menos sangrado grave.

En conclusión, los NACO han demostrado una eficacia similar y en ocasiones superior al tratamiento con warfarina en la prevención del ictus y la embolia sistémica en la FA no valvular. Asimismo, y de forma uniforme, han mostrado una menor incidencia de hemorragia intracraneal en comparación con warfarina, lo que les otorga un extra de seguridad.

### Conflicto de intereses

El autor declara no tener ningún conflicto de intereses.

### Bibliografía

1. Alban S. From heparins to factor Xa inhibitors and beyond. *Eur J Clin Invest.* 2005;35 Suppl 1:12-20.
2. Howell WH. Heparin an anticoagulant. *Am J Physiol.* 1922;63: 434-5.
3. Link KP. The discovery of dicumarol and its sequels. *Circulation.* 1959;19:97-107.
4. Eikelboom JW, Weitz JI. New anticoagulants. *Circulation.* 2010;121:1523-32.
5. Rocha Hernando E, Hermida Santos J, Panizo Santos C, Páramo Fernández JA. Tratamiento anticoagulante. *Medicine.* 2001;8: 2832-43.
6. Carrasco Carrasco JE, Polo García J, Díaz Sánchez S. Prevención de la enfermedad tromboembólica venosa en pacientes ambulatorios con patología médica. *Semergen.* 2010;36:150-62.
7. García DA, Baglin TP, Weitz JI, Samama MM; American College of Chest Physicians. Parenteral anticoagulants: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis. 9th ed. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012;141 2 Suppl:e24S-43S.
8. Durán Parrondo C, Rodríguez Moreno C, Tato Herrero F, Alonso Vence N, Lado Lado FL. Anticoagulación oral. *An Med Interna.* 2003;20:377-84.
9. Samsa GP, Matchar DB, Goldstein LB, Bonito AJ, Lux LJ, Witter DM, et al. Quality of anticoagulation management among patients with atrial fibrillation: results of a review of medical records from 2 communities. *Arch Intern Med.* 2000;160:967-73.
10. Hylek EM, Skates SJ, Sheehan MA, Singer DE. An analysis of the lowest effective intensity of prophylactic anticoagulation for patients with nonrheumatic atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 1996;335:540-6.
11. Holbrook AM, Pereira JA, Labiris R, McDonald H, Douketis JD, Crowther M, et al. Systematic overview of warfarin and its drug and food interactions. *Arch Intern Med.* 2005;165:1095-106.
12. Aspinall SL, Zhao X, Handler SM, Stone RA, Kosmoski JC, Libby EA, et al. The quality of warfarin prescribing and monitoring in Veterans Affairs nursing homes. *J Am Geriatr Soc.* 2010;58:1475-80.

13. Baker WL, Cios DA, Sander SD, Coleman CI. Meta-analysis to assess the quality of warfarin control in atrial fibrillation patients in the United States. *J Manag Care Pharm*. 2009;15:244-52.
14. Kuijper PM, Hutten BA, Prins MH, Büller HR. Prediction of the risk of bleeding during anticoagulant treatment for venous thromboembolism. *Arch Intern Med*. 1999;159:457-60.
15. Hart RG, Boop BS, Anderson DC. Oral anticoagulants and intracerebral hemorrhage: facts and hypotheses. *Stroke*. 1995;26: 1471-7.
16. González Maqueda I, Armada Romero E, Díaz Recasens J, García de Vinuesa PG, García Moll M, González García A, et al. Guías de práctica clínica de la Sociedad Española de Cardiología en la gestante con cardiopatía. *Rev Esp Cardiol*. 2000;53:1474-95.
17. Schulman S. Anticoagulación oral. En: Beutler E, Lichtman M, Coller B, Kipps T, Seligsohn U, editores. *Williams Hematología*. 1.ª ed. Madrid: Marban; 2005. p. 1777-86.
18. Lippi G, Franchini M, Favalaro EJ. Pharmacogenetics of vitamin K antagonists: useful or hype? *Clin Chem Lab Med*. 2009;47:503-15.
19. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med*. 2007;146:857-67.
20. Friberg L, Hammar N, Ringh M, Pettersson H, Rosenqvist M. Stroke prophylaxis in atrial fibrillation: who gets it and who does not? Report from the Stockholm Cohort-study on Atrial Fibrillation (SCAF-study). *Eur Heart J*. 2006;27:1954-64.
21. Hohnloser SH. Stroke prevention versus bleeding risk in atrial fibrillation: a clinical dilemma. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57:181-3.
22. Glader EL, Sjölander M, Eriksson M, Lundberg M. Persistent use of secondary preventive drugs declines rapidly during the first 2 years after stroke. *Stroke*. 2010;41:397-401.
23. Hylek EM, Evans-Molina C, Shea C, Henault LE, Regan S. Major hemorrhage and tolerability of warfarin in the first year of therapy among elderly patients with atrial fibrillation. *Circulation*. 2007;115:2689-96.
24. Weitz JI, Eikelboom JW, Samama MM; American College of Chest Physicians. New antithrombotic drugs antithrombotic therapy and prevention of thrombosis. 9th ed. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141 2 Suppl:e120S-51S.
25. Bosch Ferrer M, Lalueza Broto P. Nuevos anticoagulantes orales en la prevención de la enfermedad tromboembólica venosa. *Med Clin*. 2010;134:279-81.
26. Weitz JI, Bates SM. New anticoagulants. *J Thromb Haemost*. 2005;3:1843-53.
27. Andreotti F, Pafundi T. Los nuevos anticoagulantes y el futuro de la cardiología. *Rev Esp Cardiol*. 2010;63:1223-9.
28. Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, Kurth AA, Van Dijk CN, Frostick SP, et al; RE-NOVATE Study Group. 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.
29. Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, Kurth AA, Van Dijk CN, Frostick SP, et al; RE-MODEL Study Group. 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;11: 2178-85.
30. 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.
31. Galanis T, Thomson L, Palladino M, Merli GJ. New oral anticoagulants. *J Thromb Thrombolysis*. 2011;3:310-20.
32. Hylek EM. Therapeutic potential of oral factor Xa inhibitors. *N Engl J Med*. 2010;363:2559-61.
33. Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, Buller HR, Decousus H, Gallus AS, et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *EINSTEIN Investigators*. *N Engl J Med*. 2010;363:2499-510.
34. Büller HR, Prins MH, Lensin AW, Decousus H, Jacobson BF, Minar E, et al; EINSTEIN-PE Investigators. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2012;366:1287-97.
35. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al; ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:883-91.
36. Lassen MR, Raskob GE, Gallus A, Pineo G, Chen D, Hornick P; ADVANCE-2 investigators. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement (ADVANCE-2): a randomised double-blind trial. *Lancet*. 2010;375:807-15.
37. Lassen MR, Gallus A, Raskob GE, Pineo G, Chen D, Ramirez LM; ADVANCE-3 Investigators. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip replacement. *N Engl J Med*. 2010;363:2487-98.
38. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al; ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:981-92