

Diagnóstico y tratamiento

Trombosis y fármacos antitrombóticos en el anciano

Thrombosis and antithrombotic therapy in the elderly

José Antonio Páramo ^{*}, Sara Varea y Ramón Lecumberri

Servicio de Hematología, Clínica Universidad de Navarra, Pamplona, Navarra, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 26 de abril de 2011

Aceptado el 12 de mayo de 2011

On-line el 12 de julio de 2011

Introducción

El extraordinario incremento en la expectativa de vida que ha tenido lugar en el siglo pasado, especialmente en los países industrializados, ha resultado en una elevada longevidad de la población. Se ha calculado que aproximadamente un 13% de la población americana sobrepasa los 65 años y alcanzará el 19,6% en 2030, con aproximadamente un 18% de personas mayores de 85 años en el año 2040^{1,2}.

En este contexto, la edad avanzada representa un importante factor de riesgo de tromboembolia venosa (TEV), tanto trombosis venosa profunda (TVP) como embolia pulmonar (EP), con una incidencia 10 veces más elevada que en pacientes más jóvenes^{3,4}. La edad es, asimismo, un factor independiente para trombosis arterial responsable del infarto agudo de miocardio (IAM), accidentes cerebrovasculares isquémicos (ictus) y enfermedad arterial periférica (EAP) que, en conjunto, constituyen la principal causa de mortalidad en los países industrializados⁵ y en España, siendo responsables de más del 30% de los fallecimientos (Instituto Nacional de Estadística 2010). Finalmente, la fibrilación auricular (FA) es una causa importante de ictus y embolia sistémica, con una incidencia de 1% en sujetos de 60 a 65 años, aumentando a 8 a 10% en mayores de 80 años⁶.

La paradoja es que, a pesar del incremento en la prevalencia de estas enfermedades, la mayoría de estudios clínicos aleatorizados empleando fármacos antitrombóticos no incluyen sujetos de edad avanzada, considerando este hecho, o muchas de las comorbilidades frecuentemente asociadas a la edad, como un criterio de exclusión².

La patogenia de la trombosis es multifactorial, interviniendo factores clínicos y biológicos, tales como hipercoagulabilidad, inflamación y disfunción endotelial^{2,7} (tabla 1).

Consideraciones generales sobre el empleo de fármacos antitrombóticos en el sujeto anciano

Farmacocinética y farmacodinamia

Varios cambios asociados con la edad pueden afectar la farmacocinética y farmacodinamia de los agentes antitrombóticos. La edad se asocia con descenso de la función renal, reducción del flujo hepático, disminución de la masa muscular y acúmulo de líquidos, factores que pueden afectar la distribución, metabolismo y eliminación de los fármacos comúnmente empleados en la prevención y/o tratamiento de la trombosis^{8,9}.

Comorbilidades y polifarmacia

Además de la mayor incidencia de enfermedades cardiovasculares, las personas de edad avanzada presentan diversas comorbilidades, tales como artritis, diabetes mellitus o enfermedad pulmonar crónica entre otras (tabla 1). Una encuesta reciente indicó que un 44% de varones y un 57% de mujeres de edad avanzada recibían 5 o más medicaciones^{10,11}; el uso de estas medicaciones conlleva numerosas interacciones y efectos secundarios, tales como hemorragias y reacciones adversas, a las que se suma el elevado coste.

Adherencia

La falta de adherencia a la medicación es un serio problema en el paciente anciano. Se han identificado 5 predictores de adherencia a la medicación en estos sujetos: factores demográficos, condición

^{*} Autor para correspondencia.

Correo electrónico: japaramo@unav.es (J.A. Páramo).

Tabla 1

Patogenia de la trombosis en el anciano

Factores clínicos
Comorbilidades asociadas
Inmovilización y reducción actividad física
Desnutrición
Factores psicosociales
Procedimientos invasivos
Factores procoagulantes/proinflamatorios
Hipercoagulabilidad
Inflamación crónica: aumento de PCR, IL-6, TNF, Ang II, MMP-10
Alteración vascular
Fragilidad vascular
Defectos cicatrización
Disfunción endotelial

Ang II: angiotensina II; MMP-10: metaloproteasa 10; PCR: proteína C reactiva; TNF: factor de necrosis tumoral.

clínica, polifarmacia, variables ambientales y psicológicas, y factores económicos^{12,13}.

Tromboembolia venosa

Epidemiología de la tromboembolia venosa

La TEV no es un trastorno benigno. Estudios prospectivos indican que la incidencia de un primer episodio de TEV es de 1,92/1.000 personas/año, una incidencia que se incrementa exponencialmente a partir de los 55 años, especialmente entre los más ancianos, como se comprobó en el registro español RIETE, donde sobre una muestra de más de 21.000 pacientes de los que el 2,8% tenían una edad superior a 90 años, la mortalidad por EP en sujetos de mayor edad a los 3 meses fue de 32%^{14,15}. El riesgo trombótico dependiente de la edad se ve aumentado por factores adquiridos, como la cirugía, hospitalización, procesos médicos (infección, insuficiencia cardiaca, etc.), traumatismos, cáncer, enfermedades neurológicas, tromboflebitis superficial y presencia de catéteres venosos (tabla 1). De los pacientes que sobreviven, un 30% desarrollan recurrencia y un 30-50% un síndrome postrombótico.

Diagnóstico, prevención y tratamiento de la tromboembolia venosa en el anciano

La combinación de una prueba de probabilidad clínica pretest y el dímero D, con punto de corte ajustado a la edad, son de elección en pacientes con sospecha de TEV, ya que una baja probabilidad clínica en combinación con dímero D normal excluye el diagnóstico^{16,17}. Pacientes con probabilidad clínica pretest alta o dímero D elevado requieren un método objetivo de diagnóstico, como la ultrasonografía (doppler) de extremidades inferiores en el caso de TVP y una tomografía computarizada (TC) para la EP, por ser específicos y poco invasivos.

Una vez diagnosticada la TEV, se deberá emplear terapia anticoagulante siempre que no exista contraindicación, pudiendo plantearse la colocación de un filtro en la vena cava en aquellos pacientes con contraindicación para la misma. Se iniciará tratamiento con heparina de bajo peso molecular (HBPM) o heparina no fraccionada (HNF) durante 5 días solapando con antivitamínicos K (AVK, acenocumarol o warfarina) durante un mínimo de 3 meses en el caso de TVP y 6 meses para la EP¹⁸⁻²⁰. Uno de los posibles problemas en el paciente anciano es el riesgo de bioacumulación de las HBPM por insuficiencia renal, pudiendo ser aconsejable monitorizar su efecto anticoagulante mediante la determinación de la actividad anti-Xa. El riesgo más importante con las diversas modalidades de tratamiento anticoagulante es la hemorragia²¹, por lo que los AVK requieren un ajuste muy preciso y

sistemático de la dosis para mantener un nivel de anticoagulación terapéutico (ratio normalizada internacional [INR] entre 2-3). El anciano presenta un riesgo especialmente elevado de hemorragia intracraneal que puede verse incrementado por otras medicaciones asociadas, así como por hábitos dietéticos inadecuados y falta de adherencia al tratamiento, por lo que suele recomendarse mantener el INR en el límite bajo del intervalo². En cuanto a los nuevos anticoagulantes orales, aprobados ya para la prevención de la TEV en cirugía ortopédica de cadera y rodilla, aunque los resultados en los ensayos clínicos en tratamiento inicial y a largo plazo de la TEV han sido positivos, hay que destacar que la edad media de los pacientes incluidos era 50 años, por lo que no se pueden extrapolar las conclusiones al paciente anciano.

Una complicación frecuente después del tratamiento anticoagulante es el desarrollo de un síndrome postrombótico caracterizado por dolor, edema y cambios tróficos cutáneos en extremidades, que es una causa importante de morbilidad y repercute en la calidad de vida del paciente. Se ha sugerido que el estado inflamatorio crónico del anciano podría jugar un papel patogénico⁷. El tratamiento de estas situaciones incluye el empleo de medidas físicas, como medias elásticas y dispositivos de compresión neumática intermitente, y medidas farmacológicas, como HBPM o pentasacárido²².

En cuanto a la profilaxis de la TEV, existen estrategias físicas (medias elásticas y compresión neumática a nivel de las extremidades inferiores) y farmacológicas (HBPM o pentasacárido) que han demostrado una gran eficacia en la reducción de TVP postoperatoria en pacientes ancianos sometidos a cirugía mayor, pero también en pacientes hospitalizados por procesos médicos^{23,24}. El empleo de HBPM a dosis bajas evita un riesgo elevado de complicaciones hemorrágicas, con la ventaja de que no requieren monitorización de laboratorio²⁵.

Trombosis arterial

Existe un aumento importante de eventos trombóticos arteriales en el paciente anciano, en los que comorbilidades asociadas como diabetes, hipertensión arterial e hipercolesterolemia juegan un papel importante. Sin embargo, el empleo de antitrombóticos en pacientes ancianos sigue siendo infrutilizado por el riesgo de complicaciones hemorrágicas.

Los síndromes clínicos aterotrombóticos en la edad avanzada son predominantemente el IAM, ictus isquémico y la EAP, mientras que los episodios tromboembólicos arteriales son generalmente secundarios a FA. Por ejemplo, la prevalencia de FA se incrementa desde menos de 1% en pacientes menores de 60 años hasta un 10% en sujetos mayores de 80 años^{6,26}. Se ha estimado que el número de pacientes con FA en EE.UU. será de 12,1 millones de personas en el año 2050²⁷.

Terapéutica antitrombótica en los síndromes aterotrombóticos

A menos que exista contraindicación, el uso de aspirina debería ser sistemático en el tratamiento de pacientes con infarto de miocardio y continuado de manera indefinida. La asociación aspirina/clopidogrel se ha mostrado beneficiosa en el tratamiento de pacientes con IAM y elevación del segmento ST. Aquellos con angina inestable o IAM sin elevación ST deberán recibir aspirina y clopidogrel durante al menos 9 meses para reducir la incidencia de muerte vascular, IAM e ictus no fatal, si bien esta combinación incrementa el riesgo hemorrágico en el anciano en relación a sujetos jóvenes²⁸⁻³⁰. El prasugrel, un antagonista del receptor del ADP, combinado con aspirina es más efectivo que clopidogrel en la reducción de acontecimientos trombóticos en pacientes con IAM, pero se asocia con mayor incidencia de complicaciones hemorrágicas que clopidogrel y está contraindicado en sujetos mayores

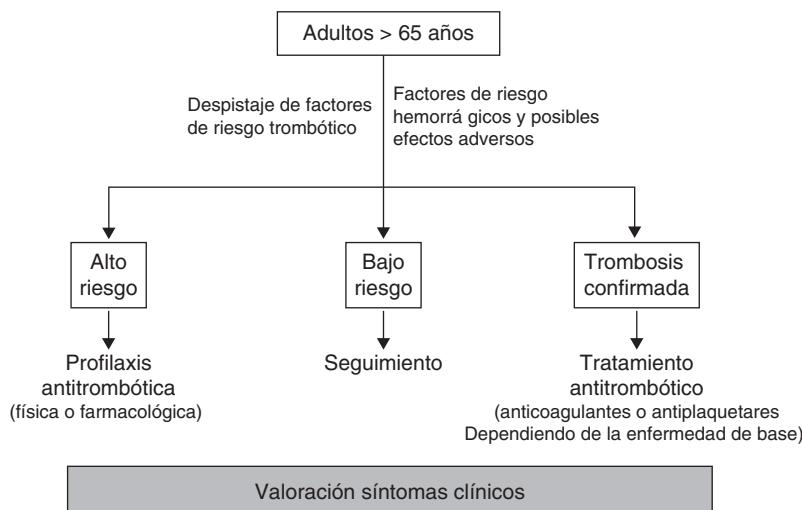


Figura 1. Aproximación a la prevención y tratamiento de la trombosis en el anciano.

de 75 años³⁰. Pacientes con historia previa de IAM deberán ser tratados indefinidamente con aspirina (o clopidogrel en caso de contraindicación). Los pacientes con ictus isquémico recibirán aspirina o clopidogrel indefinidamente, si bien algún estudio ha demostrado que la combinación de aspirina y dosis extendida de dipyridamol puede ser beneficiosa²⁸⁻³⁰.

Terapéutica antitrombótica en fibrilación auricular

Los AVK, como acenocumarol o warfarina, constituyen un pilar fundamental para la prevención de la tromboembolia cerebral secundaria a FA no valvular en el anciano³¹⁻³⁵, ya que reducen un 61% el riesgo de ictus, si bien aumentan el riesgo hemorrágico en estos pacientes (odds ratio [OR] 4,3, intervalo de confianza del 95% [IC 95%] 1,5-12,1), en parte por el aumento de la fragilidad vascular³⁶. El estudio BAFTA comparó, de manera aleatorizada, warfarina (INR = 2-3) con aspirina (75 mg/día) en pacientes mayores de 75 años seguidos durante casi 3 años³⁷. El objetivo primario, definido como ictus fatal o no fatal (isquémico o hemorrágico), fue 1,8%/año en el grupo que recibió warfarina y 3,8%/año en el grupo aspirina (RR = 0,48, IC 95% 0,28-0,80, $p = 0,003$), mientras que el riesgo de complicaciones hemorrágicas fue similar en ambos grupos. En la actualidad se recomiendan AVK en sujetos > 75 años con 2 o más de los siguientes factores de la escala CHADS2: hipertensión, insuficiencia cardíaca, fracción de eyeción ventricular < 35%, diabetes e ictus^{27,38}. La escala HAS-BLED permite estratificar los pacientes subsidiarios de anticoagulación oral en relación a su riesgo hemorrágico y edad³⁸. Incluso si los AVK son utilizados adecuadamente para la prevención del ictus en FA, el INR se encuentra frecuentemente fuera del intervalo terapéutico, lo que conlleva una anticoagulación ineficaz o un mayor riesgo hemorrágico³⁹. Además, es preciso señalar que un control anticoagulante inadecuado en pacientes con FA que reciben AVK duplica la frecuencia de ictus, hemorragia mayor y mortalidad en relación a los que consiguen un buen control⁴⁰.

En sujetos con FA mayores de 65 años, con intolerancia o contraindicación para recibir AVK, se puede emplear la combinación de aspirina y clopidogrel, si bien es menos efectiva que la anticoagulación para prevenir episodios embólicos y puede asociarse con complicaciones hemorrágicas^{41,42}.

Teniendo en cuenta las limitaciones de las AVK (estrecho margen terapéutico, interacción con fármacos y alimentos, etc.) se han realizado estudios con nuevos anticoagulantes orales, que inhiben principalmente la trombina o el factor Xa de la

coagulación. Un estudio reciente (RELY) ha demostrado que el dabigatran, un inhibidor directo de la trombina, mostró una eficacia similar a la warfarina en la prevención de ictus y embolia sistémica, pero con una reducción significativa en la incidencia de hemorragia, por lo que puede constituir una alternativa atractiva en estos pacientes a la anticoagulación oral convencional⁴³. Otros estudios también han demostrado beneficio clínico de inhibidores del factor Xa, como rivaroxaban (estudio ROCKET AF) y apixaban (estudio AVERROES), en este grupo de pacientes^{44,45}, por lo que podrían a corto plazo reemplazar a los AVK⁴⁶.

Conclusiones

A pesar del beneficio de la anticoagulación en diferentes situaciones clínicas que cursan con trombosis venosa y arterial, su empleo sigue siendo infrautilizado en sujetos ancianos, los cuales serían, probablemente, los que más pueden beneficiarse de esta medicación. El riesgo hemorrágico puede ser minimizado con controles estrictos del nivel de anticoagulación, así como con programas educativos sobre los riesgos y beneficios de la terapia anticoagulante. Otras áreas de mejora incluyen expandir las indicaciones de profilaxis y tratamiento en los grupos de alto riesgo y establecer un seguimiento adecuado con objetivos clínicos claros. La figura 1 muestra una aproximación a la prevención y tratamiento de la trombosis en la población geriátrica.

Estudios futuros deberán identificar marcadores de riesgo trombótico que puedan ser aplicados en la población anciana, así como determinar la eficacia y seguridad de los nuevos fármacos antitrombóticos.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Day JC. Population projections of the United States by age, sex, race, and Hispanic origin: 1995 to 2050. Current population Reports series. Washington DC: US Government Printing Office; 1996.
2. Fleg JL, Aronow WS, Frishman WH. Cardiovascular drug therapy in the elderly: benefits and challenges. *Nat Rev Cardiol*. 2011;8:13-28.
3. Engbers MJ, van Hylckama Vlieg A, Rosendaal FR. Venous thrombosis in the elderly: incidence, risk factors and risk groups. *J Thromb Haemost*. 2010;8:2105-12.
4. Páramo JA, Lecumberri R. Enfermedad tromboembólica venosa: una llamada urgente a la acción. *Med Clin (Barc)*. 2009;133:547-51.

5. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, Adams RJ, Berry JD, Brown TM, et al.; on behalf of the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics—2011 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2011;123:e18–209.
6. Kannel WB, Benjamin EJ. Current perceptions of the epidemiology of atrial fibrillation. *Cardiol Clin*. 2009;27:13–24.
7. Páramo JA, Orbe J, Beloqui O, Colina I, Benito A, Rodríguez JA, et al. Asociación de marcadores inflamatorios y aterosclerosis subclínica en relación con la edad en sujetos sin enfermedad cardiovascular. *Med Clin (Barc)*. 2008;131:361–6.
8. Mangoni AA, Jackson SH. Age-related changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics: basic principles and practical applications. *Br J Clin Pharmacol*. 2004;57:6–14.
9. Cody RJ, Torre S, Clark M, Pondolino K. Age-related hemodynamic, renal, and hormonal differences among patients with congestive heart failure. *Arch Intern Med*. 1989;149:1023–8.
10. Jyrkkä J, Virtainen L, Hartikainen S, Sulkava R, Enlund H. Increasing use of medicines in elderly persons: a five-year follow-up of the Kuopio 75+Study. *Eur J Clin Pharmacol*. 2006;62:151–8.
11. Goldberg RM, Mabee J, Chan L, Wong S. Drug-drug and drug-disease interactions in the ED: analysis of a high-risk population. *Am J Emerg Med*. 1996;14:447–50.
12. Balkrishnan R. Predictors of medication adherence in the elderly. *Clin Ther*. 1998;20:764–71.
13. MacLaughlin EJ, Raehl CL, Treadway AK, Sterling TL, Zoller DP, Bond CA. Assessing medication adherence in the elderly: which tools to use in clinical practice? *Drugs Aging*. 2005;22:231–55.
14. López-Jiménez L, Montero M, González-Fajardo JA, Arcelus JI, Suárez C, Lobo JL, et al.; RIETE Investigators. Venous thromboembolism in very elderly patients: findings from a prospective registry (RIETE). *Haematologica*. 2006;91:1046–51.
15. Vasco B, Villalba JC, Lopez-Jimenez L, Falga C, Montes J, Trujillo-Santos J, et al.; RIETE Investigators. Venous thromboembolism in nonagenarians. Findings from the RIETE Registry. *Thromb Haemost*. 2009;101:1112–8.
16. Pasha SM, Klok FA, Snoep JD, Mos IC, Goekoop RJ, Rodger MA, et al. Safety of excluding acute pulmonary embolism based on an unlikely clinical probability by the Wells rule and normal D-dimer concentration: a meta-analysis. *Thromb Res*. 2010;125:e123–127.
17. Lecumberri R, Pegenaute C, Páramo JA. Aplicabilidad clínica de la determinación de dímero-D en pacientes con cáncer. *Med Clin (Barc)*. 2011 [Epub ahead of print].
18. Shetty HGM, Pooviah PK, Routledge PA. Prevention and treatment of venous thromboembolism in older people. *Rev Clin Gerontol*. 2002;12:31–9.
19. Silverstein RL, Bauer KA, Cushman M, Esmon CT, Erschler WB, Tracy RP. Venous thrombosis in the elderly: more questions than answers. *Blood*. 2007;110:3097–101.
20. Kearon C, Kahn SR, Agnelli G, Goldhaber S, Raskob GE, Comerota AJ. American College of Chest Physicians. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008;133(6 Suppl):454S–545S.
21. Nieto JA, Solano R, Ruiz-Ribó MD, Ruiz-Giménez N, Prandoni P, Kearon C, et al. Rete Investigators. Fatal bleeding in patients receiving anticoagulant therapy for venous thromboembolism: findings from the RIETE registry. *J Thromb Haemost*. 2010;8:1216–22.
22. Pesavento R, Villalta S, Prandoni P. The postthrombotic syndrome. *Intern Emerg Med*. 2010;5:185–92.
23. Chaggar PS, Channer KS. Current issues in thromboprophylaxis in the elderly. *Drugs Aging*. 2008;25:1049–60.
24. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, Heit JA, Samama CM, Lassen MR, et al. American College of Chest Physicians. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008;133(6 Suppl):381S–453S.
25. Fontcuberta J. New frontiers with bemiparin: use in special populations. *Drugs*. 2010;14 Suppl 2:43–7.
26. Lip GYH, Lim HS. Atrial fibrillation and stroke prevention. *Lancet Neurol*. 2007;6:981–93.
27. Wann LS, Curtis AB, January CT, Ellenbogen KA, Lowe IIrd JE, Estes NA, 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. *Circulation*. 2011;123:e269–367.
28. Aronow WS. Use of antiplatelet drugs in secondary prevention in older persons with atherosclerotic disease. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2007;62:518–24.
29. Sobel M, Verhaeghe R. American College of Chest Physicians; American College of Chest Physicians Antithrombotic therapy for peripheral artery occlusive disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008;133(6 Suppl):815S–43S.
30. Páramo JA. Nueva era en la terapia antiplaquetar basada en los resultados de ensayos clínicos recientes. *Med Clin (Barc)*. 2010.
31. Bajorek B, Krass I, Ogle SJ, Duguid MJ, Shenfield GM. Optimizing the use of antithrombotic therapy for atrial fibrillation in older people: a pharmacist-led multidisciplinary intervention. *J Am Geriatr Soc*. 2005;53:1912–20.
32. Singla DL, Morrill GB. Warfarin maintenance dosages in the very elderly. *Am J Health Syst Pharm*. 2005;62:1062–6.
33. Gharacholou SM, Becker RC. Warfarin in vulnerable older adults with atrial fibrillation. *J Thromb Thrombolysis*. 2009;27:461–4.
34. Fang MC. Antithrombotic therapy for the treatment of atrial fibrillation in the elderly. *J Interv Card Electrophysiol*. 2009;25:19–23.
35. Guo Y, Wu Q, Zhang L, Yang T, Zhu P, Gao W, et al. Antithrombotic therapy in very elderly patients with atrial fibrillation: is it enough to assess thromboembolic risk? *Clin Interv Aging*. 2010;5:157–62.
36. Hylek EM, Singer DE. Risk factors for intracranial hemorrhage in outpatients taking warfarin. *Ann Intern Med*. 1994;120:897–902.
37. Mant J, Hobbs FD, Fletcher K, Roalfe A, Fitzmaurice D, Lip GY, et al.; BAFTA Investigators; Midland Research Practices Network (MidReC). Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2007;370:493–503.
38. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, et al. European Heart Rhythm Association; European Association for Cardio-Thoracic Surgery. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2010;31:2369–429.
39. Bungard TJ, Ghali WA, Teo KK, McAlister FA, Tsuyuki RT. Why do patients with atrial fibrillation not receive warfarin? *Arch Intern Med*. 2000;160:41–6.
40. White HD, Gruber M, Feyzi J, Kaatz S, Tse HF, Husted S, et al. Comparison of outcomes among patients randomized to warfarin therapy according to anticoagulant control: results from SPORTIF III and V. *Arch Intern Med*. 2007;167:239–45.
41. Connolly S, Pogue J, Hart R, Pfeffer M, Hohnloser S, Chrolavicius S, et al.; ACTIVE Writing Group of the ACTIVE Investigators. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2006;367:1903–12.
42. Connolly SJ, Pogue J, Hart RG, Hohnloser SH, Pfeffer M, Chrolavicius S, et al.; ACTIVE Investigators. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;360:2066–78.
43. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al.; RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361:1139–51.
44. Eikelboom JW, Weitz JL. New anticoagulants. *Circulation*. 2010;121:1523–32.
45. Eriksson BI, Quinlan DJ, Eikelboom JW. Novel oral factor Xa and thrombin inhibitors in the management of thromboembolism. *Ann Rev Med*. 2011;62:41–57.
46. Ruff CT, Braunwald E. Will warfarin ever be replaced? *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2010;15:210–9.