

TRABAJO DE FIN DE GRADO

**NUEVOS ANTICOAGULANTES
ORALES:
PRESENTE Y FUTURO**

Autor

Adrián Riaño Ondiviela

Director

Jorge Vicente Romero

Universidad de Zaragoza. Facultad de Medicina

2014/2015

ABSTRACT

NEW ORAL ANTICOAGULANTS: *PRESENT AND FUTURE*

- **BACKGROUND:** The new oral anticoagulants – dabigatran, apixaban and rivaroxaban – are overcoming warfarin or acenocumarol for several indications. In contrast to the vitamin K-depedent anticoagulants, these new drugs can be given daily in fixed doses, without coagulation monitoring and having less food and drug interactions. However, they have some limitations, like the lack of an appropriate strategy to reverse the effect if a bleeding event occurs. They have already approved for some uses, which include stroke prevention in patients with non-valvular atrial fibrillation or treatment and prevention of venous thromboembolism, but they could be usefull for more indications. This review has the objetive to: 1) describe the pharmacokinetic and pharmacodynamic of these anticoagulants, 2) evaluate the efficacy and safety for differents indications and 3) the management of bleeding.
- **METHODS:** It has been used the keywords in the search engines of PubMed. Searches were restricted to the articles publicated in the last 8 years. It has also been searched the lastest guidelines of different scientific societies in Google search engine.
- **RESULTS:** In Spain, dabigatran, apixaban and rivaroxaban have been approved for stroke prevention in non-valvular atrial fibrillation and for prophylaxis in orthopedic surgery. However, phase III clinical trials have shown that the new oral anticoagulants are at least as effective as warfarin in other fields, for example, the secondary prevention and treatment of venous thromboembolism.
- **CONCLUSIONS:** It's clear that the new anticoagulants represent a major advance in long-term anticoagulation therapy. However, they haven't already been used as first-line agents beacuse of their cost and the experience with them is still limited. In addition, we need head-to-head trials to compare the drugs in order to find out which one it's better for each situation.

KEYWORDS: *new oral anticoagulants, dabigatran; non-valvular atrial fibrillation, rivaroxaban; orthopedic surgery, venous thromboembolism; apixaban.*

RESUMEN

NUEVOS ANTICOAGULANTES ORALES: *PRESENTE Y FUTURO*

- **INTRODUCCIÓN:** Los nuevos anticoagulantes orales – dabigatran, apixaban y rivaroxaban – están superando a warfarina o acenocumarol para muchas indicaciones. En comparación con los anticoagulantes vitamina K dependientes, estos nuevos fármacos pueden administrarse en dosis fijas sin necesidad de monitorización y con menos interacciones con fármacos y alimentos. Sin embargo, también presentan ciertas limitaciones como la falta de antagonistas que reviertan la anticoagulación en caso de sangrado. Ya han sido aprobadas para determinadas situaciones como la prevención de ictus en pacientes con fibrilación auricular no valvular o para la prevención del tromboembolismo venoso, pero están siendo investigados para nuevas indicaciones. Esta revisión tiene como objetivo: 1) describir la farmacocinética y farmacodinamia de estos anticoagulantes, 2) evaluar la eficacia y la seguridad para diferentes indicaciones y 3) actuación en las complicaciones hemorrágicas.
- **MATERIAL Y MÉTODOS:** Se han usado las palabras clave en los motores de búsqueda de PubMed. Las búsquedas están filtradas por artículos publicados en los últimos 8 años. También se ha consultado las últimas guías de diferentes sociedades científicas en el motor de búsqueda Google.
- **RESULTADOS:** En España, dabigatran, apixaban y rivaroxaban están aprobadas para la prevención de ictus en fibrilación auricular no valvular y para la profilaxis en cirugía ortopédica de cadera y rodilla. Sin embargo, diversos ensayos clínicos de fase III han mostrado que los nuevos anticoagulantes orales son al menos tan efectivos que la warfarina en otras indicaciones, como por ejemplo, en la prevención secundaria y tratamiento del tromboembolismo venoso.
- **CONCLUSIONES:** No hay duda de que los nuevos anticoagulantes orales representan un gran avance en la terapia anticoagulante. Sin embargo, todavía no se usan como fármacos de primera línea principalmente por su coste y por la experiencia clínica limitada. Además, hace falta estudios científicos que comparen estos nuevos fármacos entre sí para mostrar cuál de ellos es el más apropiado para cada situación.

PALABRAS CLAVE: *nuevos anticoagulantes orales, dabigatran; fibrilación auricular no valvular, rivaroxaban; cirugía ortopédica, tromboembolismo venoso; apixaban.*

ÍNDICE

| | |
|--|---------------|
| INTRODUCCIÓN | - 5 - |
| MATERIAL Y MÉTODOS | - 6 - |
| RESULTADOS..... | - 7 - |
| FARMACOLOGÍA Y FARMACODINAMIA DE LOS NUEVOS ANTICOAGULANTES ORALES: | |
| DABIGATRAN, RIVAROXABAN y APIXABAN..... | - 7 - |
| Dabigatran (Pradaxa ®)..... | - 7 - |
| Rivaroxaban (Xarelto ®)..... | - 7 - |
| Apixaban (Eliquis ®) | - 8 - |
| USOS DE LOS NUEVOS ANTICOAGULANTES..... | - 9 - |
| Prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes adultos con fibrilación auricular no valvular:..... | - 10 - |
| Dabigatran..... | - 12 - |
| Rivaroxaban..... | - 13 - |
| Apixaban..... | - 14 - |
| Prevención primaria de episodios tromboembólicos venosos en pacientes adultos sometidos a cirugía de remplazo total de cadera o cirugía de remplazo total de rodilla. | - 15 - |
| Tratamiento y profilaxis secundaria de la Trombosis Venosa Profunda (TVP) | - 16 - |
| DURACIÓN DEL TRATAMIENTO..... | - 18 - |
| SANGRADO CON LOS NUEVOS ANTICOAGULANTES..... | - 18 - |
| RECOMENDACIONES PARA EL MANEJO DE LAS COMPLICACIONES HEMORRÁGICAS EN EL USO DE LOS NACO..... | - 19 - |
| MANEJO PERIOPERATORIO EN PACIENTES CON NACO | - 20 - |
| DESARROLLO DE NUEVOS ANTÍDOTOS | - 21 - |
| CONCLUSIONES..... | - 22 - |
| BIBLIOGRAFÍA | - 24 - |

NUEVOS ANTICOAGULANTES ORALES

PRESENTE Y FUTURO

INTRODUCCIÓN

La anticoagulación oral ha sido ampliamente usada desde la década de 1940 para la prevención del ictus isquémico y el tromboembolismo sistémico. Hasta hace poco, los únicos anticoagulantes orales disponibles eran los antagonistas de la vitamina K, como la warfarina o el acenocumarol. Sin embargo, el manejo clínico de los pacientes que toman fármacos anti-vitamina K (AVK) puede ser complejo debido a la interferencia con determinados alimentos, interacciones con otros medicamentos y una necesaria monitorización de sus niveles.¹ Una forma de medir la eficacia de este tipo de anticoagulante es el tiempo en ventana terapéutica, que va desde un 50%-70% según algunos estudios²

En los últimos años se están desarrollando de forma intensiva nuevos anticoagulantes orales (NACO) con mecanismos de acción más específicos, más eficaces, con mayor margen terapéutico de forma que no necesiten control de laboratorio, teniendo menos efectos secundarios y pudiendo ser administrados por vía oral a dosis fijas. Los nuevos anticoagulantes se clasifican en dos grandes grupos dependiendo de su mecanismo de acción, dirigidos a la inhibición del **Factor IIa** (Dabigatran) o del **Factor Xa** (Rivaroxaban y Apixaban).³

Por todas estas razones, los nuevos anticoagulantes orales están sustituyendo cada vez más a los AVK en la práctica clínica. Sin embargo, los NACO pueden no estar indicados a todo el mundo. La función renal se deteriora con la edad, y muchos de los pacientes que presentan una insuficiencia renal crónica requieren una terapia anticoagulante para prevenir eventos trombóticos o por una fibrilación auricular. Debido a que estos nuevos fármacos se eliminan por vía renal, hay que tener especial cuidado con este tipo de pacientes para evitar posibles eventos adversos.

A pesar de esto, es evidente que los nuevos anticoagulantes orales presentan numerosas ventajas sobre los AVK. Mientras que algunos de estos fármacos ya han sido aprobados por la Asociación Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) para la anticoagulación de pacientes con fibrilación auricular no valvular o profilaxis de tromboembolismo venoso en cirugías de cadera y rodilla, están siendo desarrollados numerosos estudios ofreciendo nuevas expectativas de uso en otros campos de la medicina.

Además, en la práctica clínica, para una correcta utilización de los NACO también es necesario tener conocimientos de su uso en otro tipo de situaciones, como en la cirugía programa y urgente o la actuación en caso de sangrado.

Centrándonos en los nuevos anticoagulantes orales que están aprobados en España, esta revisión tiene el objetivo de: **a)** describir la farmacocinética y farmacodinamia de los nuevos anticoagulantes orales, destacando su monitorización y contraindicaciones; **b)** identificar la evidencia científica en el uso de los nuevos anticoagulantes orales en distintos campos de la práctica clínica, a través de los últimos ensayos clínicos y líneas de investigación y **c)** ofrecer algunas recomendaciones de uso, como en el manejo del sangrado agudo y control operatorio, así como una visión general de algunos de los antídotos en desarrollo.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se han usado las palabras clave en los motores de búsqueda de PubMed. Las búsquedas están filtradas por artículos publicados en los últimos 8 años. También se ha consultado las últimas guías de diferentes sociedades científicas en el motor de búsqueda Google.

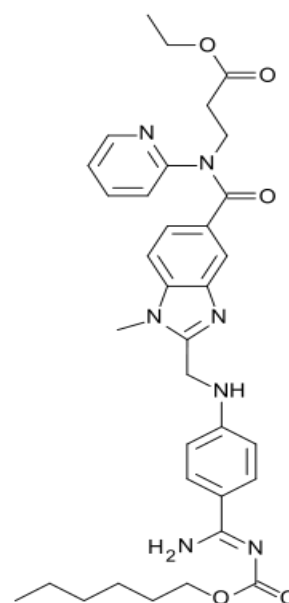
RESULTADOS

FARMACOLOGÍA Y FARMACODINAMIA DE LOS NUEVOS ANTICOAGULANTES ORALES: DABIGATRAN, RIVAROXABAN y APIXABAN

Dabigatran (Pradaxa ®)

El primer de los nuevos anticoagulantes que fue estudiado y aprobado por la FDA fue el dabigatran, un **inhibidor directo de la trombina** con una vida media en suero de 12 a 17 horas. La trombina permite la conversión de fibrinógeno en fibrina durante la cascada de la coagulación, por lo que la inhibición de ésta por dabigatran previene la formación de trombos. (TABLA 1)

Dabigatran tiene un 6% de biodisponibilidad y un 80% de eliminación renal. El pico plasmático es alcanzado aproximadamente dos horas después de su administración. Al contrario que la warfarina o que el acenocumarol, el dabigatran no requiere ninguna monitorización, y ya está aprobado su uso para el tratamiento de la fibrilación auricular no valvular o para la prevención primaria de episodios tromboembólicos venosos en pacientes adultos sometidos a cirugía de remplazo total de cadera o de rodilla. Cabe destacar que está **contraindicado** su uso en pacientes con una insuficiencia renal grave ($\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$), debiendo ajustar la dosis en los que tengan una insuficiencia renal moderada ($\text{CrCl} 30\text{-}45 \text{ ml/min}$) y una edad > 80 años, debido a que la eliminación en estos sujetos es menor, por lo que la biodisponibilidad aumenta.⁴



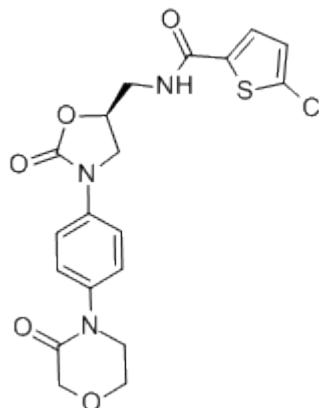
A pesar de que no requiere monitorización, el dabigatran prolonga el tiempo tromboplastina parcial activado (TTPA) y el tiempo de trombina (TT), mientras que el INR prácticamente no se modifica por lo que no puede ser usado para su control. En los pacientes con una función renal conservada, el efecto anticoagulante medido con el TTPA parece desaparecer completamente a las 48 horas, mientras que en aquellos con una función renal disminuida puede durar más de 4 días.

Rivaroxaban (Xarelto ®)

Rivaroxaban es un **inhibidor del Factor Xa** de la cascada de la coagulación que es administrado con una dosis fija y que tampoco requiere monitorización. También ha sido aprobado por la FDA para el tratamiento de la fibrilación auricular no valvular. La dosis actual recomendada es de 20mg diarios para pacientes con un $\text{CrCl} > 50 \text{ ml/min}$, reduciendo la dosis a 15 mg para aquellos con una CrCl entre 15-49mg/min.

El factor activado Xa media la conversión de protrombina a trombina permitiendo la formación del coágulo. El rivaroxaban inhibe el factor Xa libre o asociado al coágulo, inhibiendo la formación de trombina y disminuyendo la formación de coágulos de fibrina. (TABLA 1)

Tiene un aclaramiento renal del 50% presentando una vida media de 9 a 13 horas, alcanzando su pico máximo a las 2-4 horas después de la administración oral. Aproximadamente dos terceras partes de la dosis administrada es metabolizada por la vía enzimática del citocromo P450 (CYP3A4 y CYP2J2), y por eso, se ha observado un aumento del sangrado cuando rivaroxaban se combina con isoenzimas del citocromo P450.



El rivaroxaban prolonga el TP y el TPPA, pero depende del reactivo usado. Se han realizado numerosos estudios con distintos reactivos, pero las diferencias entre los reactivos no han permitido estandarizarse con la calibración INR.⁵

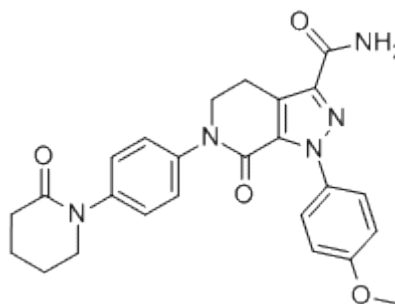
Apixaban (Eliquis ®)

Apixaban es también un **inhibidor directo de Factor Xa** de la coagulación. (TABLA 1)

Tiene un 66% de biodisponibilidad con una vida media plasmática de 8 a 15 horas y un 25% de aclaramiento renal. Fue aprobada por la FDA para la prevención de ictus y de embolismo sistémico en pacientes con una fibrilación auricular no valvular.

La dosis recomendada actualmente es 5mg dos veces al día para pacientes con una función renal preservada y 2.5mg dos veces al día para aquellos que presenten más de 80 años, un peso <60kg o una creatinina en suero >1.5 mg/dl.

No se recomienda su uso en los pacientes que tienen insuficiencia hepática grave (Child C) o un aclaramiento de creatinina <15ml/min, teniendo especial precaución en aquellos con una insuficiencia hepática moderada o leve (Child B o A).⁶



Novel oral anticoagulants and their targets in the coagulation cascade

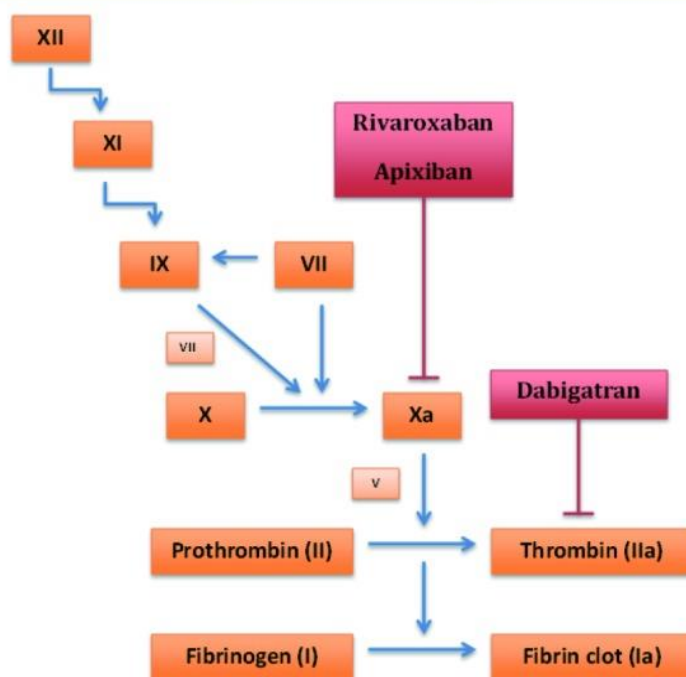


Tabla 1: Nuevos anticoagulantes orales y sus sitios de acción en la cascada de la coagulación.

FUENTE: Shivanshu M. et al. Use of novel oral anticoagulant agents in atrial fibrillation: current evidence and future perspective. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2014 Aug; 4(4): 314–323.

USOS DE LOS NUEVOS ANTICOAGULANTES

El desarrollo de los nuevos anticoagulantes se ha centrado en la prevención y el tratamiento de la tromboembolia venosa, la prevención del ictus, la embolia de origen cardiaco en pacientes con fibrilación auricular no valvular, y en la prevención secundaria después de un síndrome coronario agudo.

En España únicamente están indicados para la profilaxis del tromboembolismo venoso, para la profilaxis del ictus en la fibrilación auricular no valvular (FANV) y tras cirugía de remplazo de cadera y rodilla¹⁹. Además de éstas, también se encuentra aprobado su uso para el tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y de la embolia pulmonar (EP) por la Agencia Europea del Medicamento (EMA).

Prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes adultos con fibrilación auricular no valvular:

En la evaluación clínica de los pacientes con fibrilación auricular no valvular, la estimación del riesgo tromboembólico es muy importante porque no todos los pacientes con fibrilación auricular no valvular (FANV) necesitan terapia anticoagulante. Hay algunas condiciones en las cuales los riesgos pueden superar a los beneficios potenciales. La escala más usada para clasificar el riesgo tromboembólico en fibrilación auricular es la CHADS₂ y **CHA₂DS₂-VASc** (TABLA 2 y 3). En 2012, una actualización de la guía de la Sociedad Europea de Cardiología⁷ recomendó terapia anticoagulante (ya sea con NACO o con AVK) en todos los pacientes con FANV ≥ 65 años o con un CHA₂DS₂-VASc ≥ 1. La terapia antiplaquetaria con aspirina más clopidogrel, o únicamente solo con aspirina, solo está considerada en pacientes que rechazan o no toleran la terapia anticoagulante oral.

| Item | CHA ₂ DS ₂ | CHA ₂ DS ₂ -VASc |
|------------------------------|----------------------------------|--|
| Insuficiencia cardíaca | 1 | 1 |
| Hipertensión arterial | 1 | 1 |
| Edad ≥ 75 años | 1 | 2 |
| Diabetes | 1 | 1 |
| Anteced: ACV, TIA, TE | 2 | 2 |
| Enf. Vasc (IAM o periférica) | - | 1 |
| Edad 65 – 74 años | - | 1 |
| Sexo femenino | - | 1 |
| Score máximo | 6 | 9 |

Tabla 2. Escalas CHADS₂ y CHA₂DS₂-VASc de la New York Heart Association (NYHA)

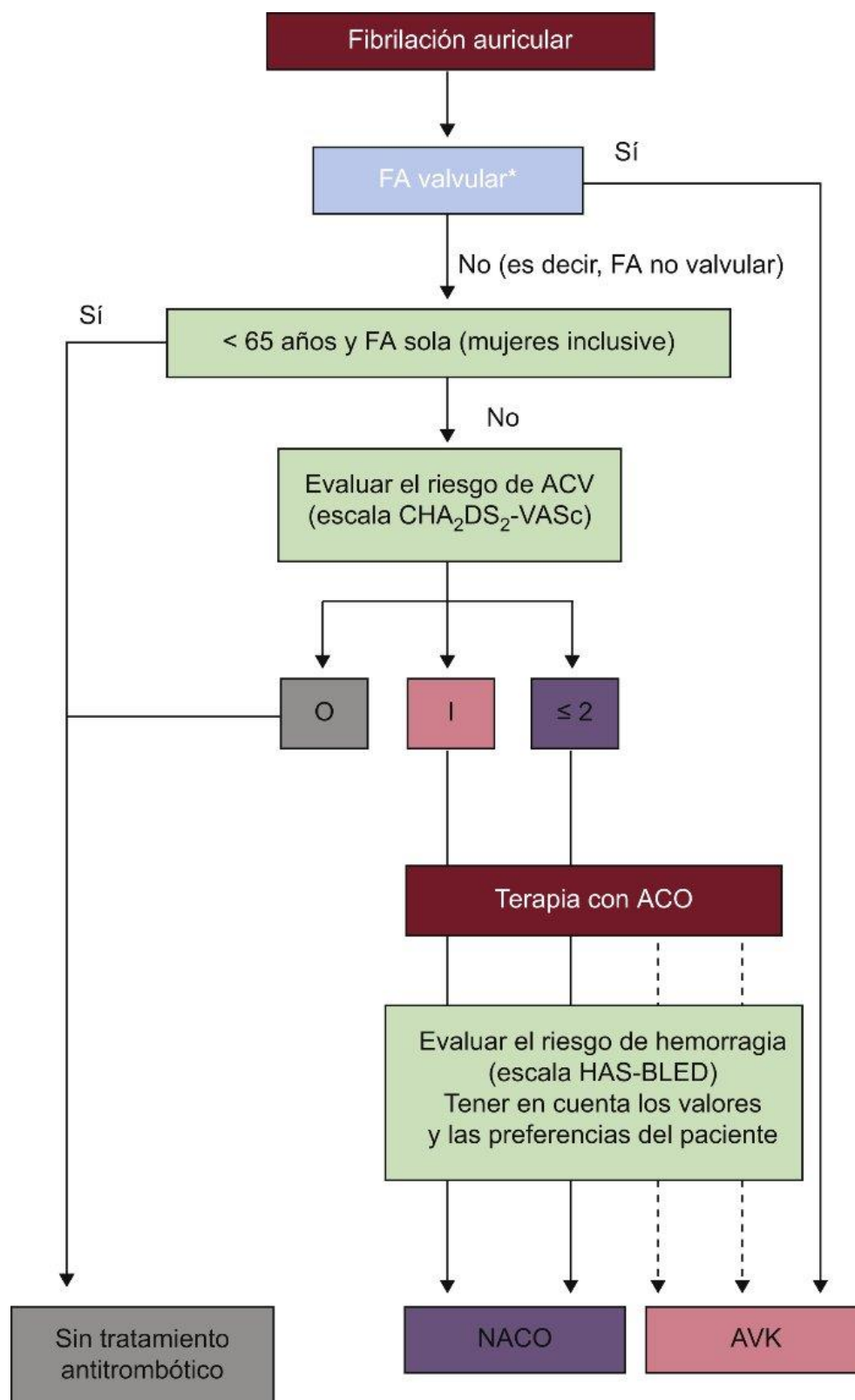


Tabla 3. Elección de anticoagulante en la FA. FUENTE: A. John Camm et al. Actualización detallada de las guías de la ESC para el manejo de la fibrilación auricular de 2012. Rev Esp Cardiol. 2013;66:54.e1-e24

Como hemos señalado, son tres los fármacos aprobados por las guías españolas para la prevención del ictus y embolia sistémica en pacientes con FANV:

- **Dabigatran**

Está indicado para la prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular, con uno o más de los siguientes factores de riesgo:

- Ictus, ataque isquémico transitorio o embolia sistémica previos.
- Fracción de eyección ventricular izquierda <40%
- Insuficiencia cardíaca sintomática \geq Clase 2 de la escala New York Heart Association (NYHA)
- Edad \geq 75 años
- Edad \geq 65 años asociada a uno de los siguientes: diabetes mellitus, enfermedad coronaria o hipertensión.

La conclusión sobre el beneficio/riesgo favorable de dabigatran en la prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con FA no valvular y al menos un factor de riesgo adicional de complicaciones tromboembólicas deriva principalmente del estudio pivotal **RE-LY**⁸, un ensayo multicéntrico, aleatorizado, abierto, comparativo frente a dosis ajustadas de warfarina para un INR ajustado entre 2-3.

El evento se producía en 1.69% por año en el grupo de la warfarina, comparado con un 1.53% por año en el grupo que recibió una dosis de 110 mg de dabigatran ($p<0.001$) y un 1.11% por año en el grupo que recibió 150 mg de dabigatran ($p<0.001$).

La tasa de sangrado mayor era de 3.36% por año en el grupo de la warfarina comparado con una tasa de 2.71% por año en el grupo que recibió 110 mg de dabigatran ($p=0.003$) y 3.11% por año en el grupo que recibió 150 mg de dabigatran ($p=0.31$). Además, se pudo observar que la tasa de ictus hemorrágico era de 0.38% por año en el grupo de la warfarina en comparación con un 0.12% por año en el grupo de 110 mg de dabigatran ($p<0.001$) y 0.10% por año en el grupo de 150 mg de dabigatran ($p<0.001$). La tasa de mortalidad era de 4.13% por año en el grupo de warfarina comparado con 3.75% por año en el grupo que recibía 110 mg de dabigatran ($p=0.13$) y 3.64% por año en el de 150 mg de dabigatran ($p=0.051$). (TABLA 4)

| EVENTO | Dosis | Incidencia | RR | IC 95% | p |
|--------------------------|-------|------------|------|-------------|--------|
| Ictus | 110mg | 1.53% | 0.91 | 0.74 a 1.11 | <0.001 |
| | 150mg | 1.11% | 0.66 | 0.53 a 0.82 | <0.001 |
| Sangrado mayor | 110mg | 2.71% | 0.80 | 0.69 a 0.93 | 0.003 |
| | 150mg | 3.11% | 0.93 | 0.81 a 1.07 | 0.31 |
| Ictus hemorrágico | 110mg | 0.12% | 0.31 | 0.17 a 0.56 | <0.001 |
| | 150mg | 0.10% | 0.26 | 0.14 a 0.49 | <0.001 |
| Mortalidad global | 110mg | 3.75% | 0.91 | 0.80 a 1.03 | 0.13 |
| | 150mg | 3.64% | 0.88 | 0.77 a 1.00 | 0.051 |

Tabla 4. Estudio RE-LY para dabigatran.

• Rivaroxaban

Está indicado para la prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular, con uno o más de los siguientes factores de riesgo:

- Insuficiencia cardíaca congestiva
- Hipertensión
- Edad \geq 75 años
- Diabetes mellitus
- Ictus o ataque isquémico transitorio previo.

El estudio **ROCKET AF**⁹ comparó la eficacia de rivaroxaban oral en la prevención del ictus y del embolismo sistémico en pacientes con fibrilación auricular no valvular con el uso de warfarina. ROCKET AF es un ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, comparativo frente a dosis ajustadas de warfarina para un INR ajustado entre 2-3.

Las conclusiones a las que se llegó eran que el evento ocurría en un 2.2% por año en el grupo que tomaba warfarina y en un 1.7% por año en el grupo de rivaroxaban ($p<0.001$).

Las tasas de sangrado mayor ocurrieron en un 3.4% por año en el grupo de warfarina y en un 3.6% por año en los pacientes con rivaroxaban ($p=0.58$) con una reducción significativa de hemorragia intracraneal (0.7% en el grupo de warfarina versus 0.5% en el grupo de rivaroxaban, $p=0.02$). La mortalidad total fue de 2.2% por año en el grupo de warfarina, mientras que en el grupo de rivaroxaban fue de 1.9% por año ($p=0.07$). (TABLA 5)

| EVENTO | Dosis | Incidencia | HR | IC 95% | p |
|-------------------------|-------|--------------|------|-------------|--------|
| Ictus | 20mg | 1.7% | 0.79 | 0.66 a 0.96 | <0.001 |
| Sangrado mayor | 20mg | 3.6% vs 3.4% | - | - | 0.58 |
| Hemorragia intracraneal | 20mg | 0.5% | 0.67 | 0.47 a 0.93 | 0.02 |
| Mortalidad global | 20mg | 4.5% | 0.92 | 0.82 a 1.03 | 0.15 |

Tabla 5. Estudio ROCKET AF para rivaroxaban.

- **Apixaban**

Prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes adultos con fibrilación auricular no valvular, con uno o más factores de riesgo:

- Ictus o ataque isquémico transitorio previos
- Edad \geq 75 años
- Hipertensión
- Diabetes mellitus
- Insuficiencia cardíaca congestiva.

La conclusión sobre el beneficio/riesgo favorable de apixaban para la prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con FA no valvular y al menos un factor de riesgo adicional de complicaciones tromboembólicas deriva principalmente del estudio pivotal **ARISTOTLE**¹⁰, multicéntrico, aleatorizado, doble-ciego, comparativo frente a warfarina para un INR ajustado entre 2-3.

Los resultados del estudio fueron que el evento se producía en un 1.60% por año en el grupo de la warfarina frente a un 1.27% por año en el grupo de apixaban ($p < 0.001$).

La tasa de sangrado mayor fue de un 3.09% por año en el grupo de warfarina, mientras que en el grupo de apixaban fue de un 2.13% por año ($p < 0.001$). Se produjeron episodios hemorragia intracraneal en un 0.80 % por año en el grupo de warfarina frente a un 0.33% por año en el grupo de apixaban ($p < 0.001$). Para terminar, la mortalidad global fue de un 3.94% por año en los pacientes que tomaban warfarina frente a un 3.52% por año en los pacientes que tomaban apixaban ($p = 0.047$). (TABLA 6)

| EVENTO | Dosis | Incidencia | HR | IC 95% | p |
|-------------------------|-------|------------|------|-------------|--------|
| Ictus | 5mg | 1.27% | 0.79 | 0.66 a 0.95 | <0.001 |
| Sangrado mayor | 5mg | 2.13% | 0.69 | 0.60 a 0.80 | <0.001 |
| Hemorragia intracraneal | 5mg | 0.33% | 0.42 | 0.30 a 0.58 | <0.001 |
| Mortalidad global | 5mg | 3.52% | 0.89 | 0.80 a 0.99 | 0.047 |

Tabla 6. Estudio ARISTOTLE para apixaban.

Prevención primaria de episodios tromboembólicos venosos en pacientes adultos sometidos a cirugía de remplazo total de cadera o cirugía de reemplazo total de rodilla, programadas.

El tromboembolismo venoso, que incluye la trombosis venosa profunda y el tromboembolismo pulmonar, es una complicación potencialmente mortal de la cirugía ortopédica. La heparina no fraccionada, la heparina de bajo peso molecular y los antagonistas de la vitamina K han sido usados para la prevención del TEV después de una cirugía ortopédica durante más de 10 años. Después, se aprobó el uso de 3 nuevos anticoagulantes (dabigatran, rivaroxaban y apixaban) en la UE y en España como profilaxis de TEV en cirugía de remplazo de cadera o rodilla.

Según datos de una reciente revisión sistemática en el *British Medical Journal*¹¹, rivaroxaban se asoció con una reducción significativa del riesgo de tromboembolismo venoso comparado con enoxaparina (RR, 0.48, IC 95% 0,31-0,75, p=0,001), cosa que no sucede con dabigatran (RR 0,71, 0,23-2,12; p=0,54) ni apixaban (0,82, 0,41-1,64; p=0,57).

Por contra, rivaroxaban se asoció con un incremento del sangrado clínicamente relevante (RR 1,25, 1,05-1,49; p=0,01) en comparación con enoxaparina, mientras que dabigatran mostro un riesgo similar a la enoxaparina (1,12, 0,94-1,35; p=0,21), tanto para la dosis de 220mg como la de 150mg. En cambio, en el caso de apixaban, el riesgo de sangrado clínicamente relevante fue significativamente menor al de la enoxaparina (0.82, 0,69-0,98; p=0,03). La tasa de sangrado mayor fue similar a la enoxaparina para los tres nuevos anticoagulantes. (TABLA 7)

| EVENTO | NACO | RR | IC 95% | p |
|---------------------------------|-------------|------|-------------|-------|
| Tromboembolismo venoso | Rivaroxaban | 0.48 | 0.31 a 0.75 | 0.001 |
| | Dabigatran | 0.71 | 0.23 a 2.12 | 0.54 |
| | Apixaban | 0.82 | 0.41 a 1.64 | 0.57 |
| Sangrado clínicamente relevante | Rivaroxaban | 1.25 | 1.05 a 1.49 | 0.01 |
| | Dabigatran | 1.12 | 0.94 a 1.35 | 0.21 |
| | Apixaban | 0.82 | 0.69 a 0.98 | 0.03 |

Tabla 7. Prevención primaria de episodios tromboembólicos venosos en cirugía de reemplazo de cadera o rodilla programadas. *British Medical Journal*.

Las conclusiones a las que llegó este estudio fue:

- Rivaroxaban está asociado con un riesgo menor de tromboembolismo venoso que la enoxaparina pero con una tasa mayor de sangrado.
- El riesgo de tromboembolismo venoso es similar en pacientes que toman dabigatran o apixaban que enoxaparina, aunque el apixaban está asociado con un riesgo de sangrado menor que ésta.
- Una mayor eficacia de un nuevo tipo de anticoagulante esta generalmente asociada a una mayor tendencia al sangrado y los nuevos anticoagulantes no se diferencian significativamente en eficacia o seguridad.

Las dosis utilizadas son, en líneas generales, las mismas que para la prevención de ictus y embolia sistémica en pacientes con FANV. En las fichas técnicas de los tres fármacos se recomienda mantener el tratamiento 10-14 días en caso de cirugía de remplazo de rodilla y 35 días en caso de remplazo de cadera.⁴⁻⁶ No obstante, las recomendaciones según las guías actuales son mantener el tratamiento 35 días en ambas cirugías.¹⁷

Tratamiento y profilaxis secundaria de la Trombosis Venosa Profunda (TVP)

La trombosis venosa profunda y el tromboembolismo pulmonar, conocidos en conjunto como el tromboembolismo venoso, es un tipo de patología que afecta a un gran número de personas, siendo una importante causa de mortalidad y morbilidad.

Como ocurría en las patologías anteriores, durante más de medio siglo el standard de tratamiento de estos pacientes se realizaba con heparina, seguido de AVK. La efectividad de este tratamiento está muy bien descrita, reduciendo los riesgos de recurrencia en un 82% aproximadamente. Por ello, está recomendado en las guías como tratamiento del TVE.¹²

Debido a que existen muy pocos ensayos clínicos a largo plazo que muestren la evidencia de los NACO versus los AVK en el tratamiento y profilaxis del TEV, la seguridad de estos fármacos todavía no está del todo clara.

Además, se observan numerosas limitaciones en los ensayos clínicos de fase III que existen (**TABLA 8**). Estos estudios con dabigatran, rivaroxaban y apixaban, a pesar de que todos comparan los NACO con las HBPM y AVK, varían en sus diseños individuales y en las características de los pacientes. Las mayores diferencias se observan en el uso de heparina al inicio del tratamiento, si es enmascarado o doble ciego, una dosis al día o dos, el ajuste de dosis durante el estudio y la duración del tratamiento y seguimiento.¹³

| | EINSTEIN-DVT | EINSTEIN-PE | RE-COVER I | RE-COVER II | RE-MEDY | AMPLIFY | Hokusai-VTE |
|---------------------|--|--|---|---|--|---|---|
| Design | Randomized, open-label, non-inferiority | Randomized, open-label, non-inferiority | Randomized, double-blind, non-inferiority | Randomized, double-blind, non-inferiority | Randomized, double-blind, non-inferiority | Randomized, double-blind, non-inferiority | Randomized, double-blind, non-inferiority |
| Duration (months) | 3, 6 or 12 | 3, 6 or 12 | 6 | 6 | (3 to 12) + 6 to 36 | 6 | 3–12 |
| Heparin lead in | No | No | Yes | Yes | No | No | Yes |
| Dose adjustment | No | No | No | No | No | No | Yes |
| Randomized patients | 3,449 | 4,833 | 2,564 | 2,568 | 2,866 | 5,400 | 8,292 |
| Mean age (years) | 56.1 | 57.7 | 54.7 | Not indicated | 54.5 | 57.0 | 55.8 |
| Inclusion criteria | Aged ≥18 years, confirmed acute symptomatic DVT without PE | Aged ≥18 years, confirmed acute symptomatic PE with or without DVT | Aged ≥18 years, confirmed acute symptomatic DVT or PE | Aged ≥18 years, confirmed acute symptomatic DVT or PE | Aged ≥18 years, confirmed acute DVT or PE, previously treated with VKA for 3 to 12 months or dabigatran for 6 months | Aged ≥18 years, confirmed acute symptomatic DVT or PE | Aged ≥18 years, confirmed acute symptomatic DVT and/or PE |

Tabla 8. Comparación de diseño de los estudios de tromboembolismo venoso que compara NACO con AVK y HBPM. FUENTE: Cohen T.A, Imfeld S., Rider T. Phase III Trials of New Oral Anticoagulants in the Acute Treatment and Secondary Prevention of VTE: Comparison and Critique of Study Methodology and Results. Adv Ther. 2014; 31(5): 473–493.

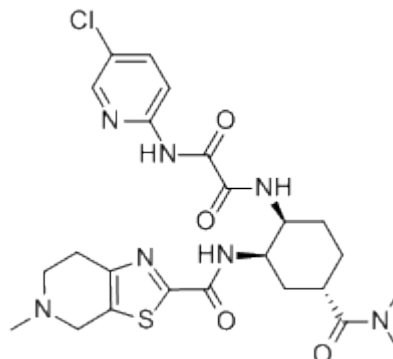
Hay diversos estudios que comparan la eficacia y seguridad de los NACO en el tratamiento del TEV agudo y la profilaxis secundaria.

El estudio **RE-COVER** comparó heparina/dabigatran 150mg dos veces al día con heparina/warfarina en la prevención del TEV recurrente y mostró que heparina/dabigatran era no inferior a heparina/warfarina ($p < 0.001$). Dabigatran también se asoció con una significativa menor tasa de sangrado tanto mayor como clínicamente relevante. Su réplica **RE-COVER II** confirmó su eficacia y seguridad.

Unos resultados parecidos se han observado con rivaroxaban, el cual fue comparado con el estándar de enoxaparina/AVK en la trombosis venosa profunda sintomática en el estudio **EINSTEIN-DVT** y en el tromboembolismo pulmonar sintomático en el estudio **EINSTEIN-PE**. Ambos estudios mostraron que rivaroxaban era no inferior comparado con enoxaparina/VKA en la prevención del TEV recurrente. Además, en ambos estudios el rivaroxaban se asoció a tasas inferiores de sangrado mayor que la terapia estándar.

El estudio **AMPLIFY** demostró que apixaban no era inferior a la terapia convencional con enoxaparina seguida de warfarina en la prevención del TEV recurrente o mortal. El tratamiento con apixaban mostró una tasa significativamente inferior de sangrado mayor, o clínicamente relevante, que la terapia convencional.

Otro anticoagulante anti Factor Xa que ha demostrado eficacia ha sido el **Edoxaban**. Ha sido estudiado como tratamiento del TEV en un ensayo clínico aleatorizado doble-ciego: HOKUSAI-VTE. En este estudio se comparó durante 12 meses a un grupo tratado con edoxaban con otro tratado con warfarina, empezando ambos grupos con tratamiento simultáneo con heparina hasta alcanzar los niveles adecuados. La dosis utilizada fue de 60mg de edoxaban (30mg si $\text{ClCr} < 30 \text{ ml/m}$). Edoxaban mostró no ser inferior a la warfarina en la prevención de TEV (3.2% en edoxaban vs 3.5% en pacientes con warfarina, $p < 0.001$). Además, también mostró una tasa de sangrado clínicamente relevante, con un 8.5% de sangrados frente a un 10.3% en el grupo de warfarina ($p = 0.004$).¹⁴



DURACIÓN DEL TRATAMIENTO

La duración el tratamiento no está todavía clara en el tratamiento del TEV porque el beneficio de la prevención de la recurrencia y el riesgo de sangrado deben ser individualizados para cada paciente (**TABLA 9**)

| Factores de riesgo de TVE | Factores de riesgo de sangrado |
|---------------------------|--------------------------------------|
| TVE idiopático | Edad > 75 años |
| Trombofilia | Sangrado gastrointestinal previo |
| TVP primaria | Ictus previo (no cardioembólico) |
| Edad avanzada | Enfermedad renal o hepática crónica |
| TVP proximal | Terapia antiplaquetaria concomitante |
| Cáncer | Mal control anticoagulante |
| Trombo residual | |
| Varón | |

TABLA 9. Factores de riesgo de TVE y de sangrado

SANGRADO CON LOS NUEVOS ANTICOAGULANTES

A pesar de las ventajas que presentan estos nuevos anticoagulantes orales frente a los AVK, una desventaja común a todos ellos es que no tienen un antídoto eficaz en caso de pacientes que presenten complicaciones de sangrado mayor. A pesar de esto, parece ser que los NACO presentan menos riesgo de sangrado intracraneal respecto a los AVK.

Sin embargo, aunque no se dispone de un antídoto eficaz disponible para los NACO, su vida media corta permite una relativa rápida eliminación en pacientes que presentan una función renal conservada. Por eso es muy importante la elección de los pacientes candidatos a estos anticoagulantes, ya que sabemos que la función renal es deteriorada con la edad, y son muchos los pacientes con una enfermedad renal crónica que precisan de anticoagulación (por FA u otros motivos).¹⁵

RECOMENDACIONES PARA EL MANEJO DE LAS COMPLICACIONES HEMORRÁGICAS EN EL USO DE LOS NACO

Hoy por hoy, la experiencia del manejo de las complicaciones de los nuevos anticoagulantes es escasa, y la información que manejamos procede de pequeños estudios en sujetos sanos o experimentación animal. Por otro lado, algunas sociedades científicas han emitido una serie de recomendaciones basadas en datos farmacocinéticos y farmacodinámicos de los fármacos.¹⁶

En cualquier caso, actualmente las recomendaciones no difieren de los protocolos de actuación ante una hemorragia secundaria a un fármaco antitrombótico debido a la no existencia de antídoto que neutralice la acción de estos fármacos.

La **AEMPS** establece unas recomendaciones clínicas para el manejo de las complicaciones hemorrágicas de los NACO: ¹⁷

1. **Evaluación de la gravedad y localización de la hemorragia.**
2. **Discontinuación del anticoagulante:** muchas veces es la única maniobra necesaria debido a la corta vida media de estos fármacos.
3. **Tratamiento de soporte:** carbón activado (disminución de la absorción de los NACO en las primeras 6 horas tras su administración oral); control hemodinámico (repleción de volumen, transfusión, ionotrópicos); localización de la hemorragia y corrección quirúrgica/endoscópica si procede.
4. **Hemodiálisis/hemoperfusión:** solo válida para dabigatran, debido a su baja unión a proteínas plasmáticas.
5. **Administración de procoagulantes:** solo en casos de amenaza para la vida ya que puede asociarse a trombosis.
 - a. Dabigatran: puede utilizarse concentrados del complejo de protrombina activado, Factor VIIa recombinante o concentrados de los factores de la coagulación II, IX y X.
 - b. Rivaroxaban y apixaban: Factor VIIa recombinante.

MANEJO PERIOPERATORIO EN PACIENTES CON NACO

El reto del manejo perioperatorio en los pacientes que están tomando una terapia anticoagulante se centra en la necesidad de **equilibrar** el riesgo de tromboembolismo (en caso de interrupción de la anticoagulación) con el riesgo de sangrado durante el procedimiento (en caso de continuación con la anticoagulación). Tradicionalmente, el uso de heparina preoperatoria (ya sea con heparina no fraccionada o heparina de bajo peso molecular –HBPM-) minimizaba el riesgo de tromboembolismo permitiendo continuar con la anticoagulación durante la interrupción de los AVK para un procedimiento quirúrgico programado.¹⁸

En cuanto a los NACO, hay dos puntos que han de tenerse en cuenta. El primero es que la vida media de estos fármacos, como hemos dicho, es más corta que los AVK: la segunda es que la aparición del efecto es a las dos horas, siempre que la absorción intestinal sea normal.

Los datos disponibles refieren que conociendo la función renal y el tipo de cirugía a la que nos enfrentamos podemos establecer un período de tiempo de seguridad previo a la intervención, sin necesidad de control biológico. (TABLA 10)

| CICr | Vida media (h.) | Tiempo dosis previa. Riesgo bajo de sangrado ^b | Tiempo dosis previa. Riesgo moderado-alto de sangrado |
|--|-----------------|---|---|
| Pradaxa (dabigatrán) ^a | | | |
| >80 ml/min. | 13 | 24 horas | 2 días |
| >50 ≤80 ml/min. | 15 | 24 horas | 3 días |
| >30 ≤50 ml/min. | 18 | Al menos 2 días | 4 días |
| ≤30 ml/min. (contraindicado) | 27 | 2-4 días | >5 días |
| Xarelto (rivaroxabán) | | | |
| >30 ml/min. | 7 a 11 | 24 horas | 2 días |
| <30 ml/min. | Desconocido | 2 días | 4 días |
| Eliquis (apixabán) | | | |
| >30 ml/min | 12 | ≥ 24 horas | ≥ 48 horas |
| <30 ml/min | Desconocido | Desconocido | Desconocido |

Tabla 10. Reversión en cirugía según función renal y riesgo hemorrágico. FUENTE: Documento de la SETH/SEHH sobre nuevos anticoagulantes orales y fichas técnicas autorizadas de Pradaxa, Xarelto y Eliquis.

Como podemos observar, la suspensión dos días antes debe ser suficiente para una hemostasia normal, no requiriendo terapia puente con heparina o heparina de bajo peso molecular (HBPM). En procedimientos con un riesgo hemorrágico bajo, como cateterismo cardiaco, endoscopia diagnóstica, cirugía ortopédica menor, es suficiente con suspender un día.

Si se requiere un procedimiento urgente, con dabigatran deberemos suspender el fármaco y esperar, si es posible, al menos 12 horas tras la última dosis. Si no pudiéramos esperar, existe un aumento del riesgo de hemorragia que debemos sopesar con la urgencia de la intervención.

En cuanto al tipo de anestesia, la anestesia epidural o espinal, ante el riesgo de hemorragia o hematoma, solo debe realizarse cuando exista un alto grado de certeza de ausencia de actividad anticoagulante. En caso de urgencia, se debe optar por anestesia general.¹⁹

La reanudación del tratamiento dependerá del riesgo hemorrágico postoperatorio. En caso de cirugía mayor abdominal o urológica, se debe esperar a que no haya hemorragia activa por los drenajes. En procedimientos con buena hemostasia se puede reanudar a las 4-6 horas de la cirugía. Con dabigatran se puede comenzar con la mitad de dosis (75mg) para pasar a continuación a la dosis habitual, con rivaroxaban se puede administrar a una dosis inicial de 10 mg. En situación de parálisis intestinal, se recomienda la terapia puente con heparina.

DESARROLLO DE NUEVOS ANTÍDOTOS

- **Anticuerpo monoclonal contra dabigatran:** el fragmento Fab de un anticuerpo monoclonal con gran afinidad por el dabigatran, aDabi-Fab, está siendo investigado como un posible antídoto para el dabigatran. Este anticuerpo se une al dabigatran con una afinidad que es aproximadamente 350 veces más fuerte que la unión de dabigatran a la trombina. Esta unión se correlaciona con la completa inhibición de la actividad anticoagulante del dabigatran in vitro.²⁰
- **Andexanet alfa:** es un FXa modificado, sin actividad, que está siendo investigado como posible antídoto para ambos inhibidores del FXa. Un ensayo clínico fase II señaló la reducción de hasta un 95% la actividad de apixaban en menos de dos minutos con una dosis de 420mg de Andexanet.²¹
- **PER997:** esta pequeña molécula sintética se une directamente al anticoagulante para revertirlo. Ha demostrado la reversión del efecto de edoxaban, apixaban, dabigatran, rivaroxaban, heparinas de bajo peso molecular, fondaparinux y heparina no fraccionada in vitro o en ensayos preclínicos.²² Además, un estudio in vivo mostró que PER997 disminuía el sangrado en más de un 90% en ratas tratadas con rivaroxaban, dabigatran y apixaban, reduciendo el sangrado hasta el rango normal para ratas que no estaban siendo anticoaguladas.²³

CONCLUSIONES

Es evidente que los nuevos anticoagulantes orales presentan numerosas ventajas respecto a los clásicamente usados, como la warfarina o acenocumarol, y por ello son cada vez más usados en la práctica clínica. Las ventajas de su uso radican principalmente en la administración con dosis fijas y en la no necesidad de monitorización continua. En España, los nuevos anticoagulantes orales comercializados están indicados, por el momento, para la profilaxis del ictus y embolia sistémica en la fibrilación auricular no valvular y para la profilaxis del tromboembolismo venoso tras la cirugía de remplazo de cadera o rodilla. Además, se espera en breve la autorización para el tratamiento de la trombosis venosa profunda y para la prevención secundaria tras un tromboembolismo venoso.

Sin embargo, no todo son ventajas. Debido a que los nuevos anticoagulantes tienen una menor duración de acción, las complicaciones tromboembólicas relacionadas con el mal cumplimiento terapéutico podrían ser más frecuentes y tempranas que con los AVK. Existe cierta inquietud en los efectos de la falta de adherencia al tratamiento y su eficacia real en poblaciones de pacientes fuera del control exhaustivo sobre los pacientes durante los ensayos clínicos. Por eso, a pesar de que no requieren monitorización, se recomienda que estos pacientes lleven un control periódico por parte del personal entrenado en el manejo del tratamiento anticoagulante. Así, se confirmaría la adherencia al tratamiento, se planificarían procedimientos, se detectarían acumulaciones o interacciones e incluso se podría tranquilizar al paciente sobre la eficacia de su tratamiento.

Se puede observar que no existe unanimidad acerca de su uso por parte de opiniones de expertos entre los distintos países y continentes (Japón, Estados Unidos y Europa), países de la Comunidad Europea, sociedades científicas o incluso entre comunidades autonómicas de nuestro país.

A pesar de la evidencia de la eficacia y seguridad de estos nuevos fármacos, basadas en ensayos clínicos, continúan sin ser el tratamiento de primera línea en las indicaciones mencionadas. Esto se debe principalmente por dos motivos:

- El primero, por su **coste**. Estos nuevos fármacos presentan un coste elevado siendo la población que requiere un tratamiento anticoagulante muy numerosa. Debido a eso, hay que seleccionar a los pacientes que más se pueden beneficiar de ellos. Se debe tener en cuenta las características clínicas de cada paciente, particularmente su perfil de sangrado y riesgo tromboembólico, así como la edad, peso, y función renal.
- El segundo motivo es la falta de una mayor **experiencia clínica** con estos nuevos anticoagulantes, en comparación con los clásicos, especialmente en determinados subgrupos de pacientes como pacientes muy añosos o con cáncer. Se están realizando algunos estudios al respecto aunque la

mayoría aún en fases iniciales. Es, por lo tanto, también necesario la realización de más estudios a largo plazo con estos subgrupos de pacientes para poder ampliar la experiencia clínica con estos fármacos.

Además, existen numerosas diferencias en la muestra y diseño de los principales ensayos clínicos que se deben tener en cuenta cuando los comparamos entre ellos, como distintas puntuaciones en el CHADS₂ o el tiempo en rango terapéutico. Estas diferencias hacen muy difícil comparar entre sí los nuevos anticoagulantes y la **elección del más correcto** para cada paciente. Por lo que, para poder ser capaz de evaluar y comparar la eficacia y seguridad entre los nuevos anticoagulantes orales, también son necesarios nuevos estudios con poblaciones más uniformes, más envejecidas y con enfermedad renal crónica, que es lo que predomina en la práctica clínica habitual.

BIBLIOGRAFÍA

- ¹Keeling D, Baglin T, Tait C, Watson H, Perry D, Baglin C, Kitchen S, Makris M, Guidelines on oral anticoagulation with warfarin – fourth edition. Br J Haematol.2011; 154:311-324.
- ² Ansell J, Hirsh J, Hylek E, et al. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest 2008;133:160S-98S.
- ³ Bauer KA. New Anticoagulants. Hematology 2006; 450-456.
- ⁴ Pradaxa® Ficha Técnica. Disponible en: www.aemps.gob.es (CIMA).
- ⁵ Xarelto® Ficha Técnica. Disponible en: www.aemps.gob.es (CIMA)
- ⁶ Eliquis® Ficha Técnica. Disponible en: www.aemps.gob.es (CIMA)
- ⁷ Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Eur Heart J 2012; 33: 2719–2747.
- ⁸ Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2009; 361: 1139-51.
- ⁹ Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. N Engl J Med. 2011; 365: 883- 91.
- ¹⁰ Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2011; 365: 981- 92.
- ¹¹ Antonio Gómez-Outes, Ana Isabel Terleira-Fernández, M Luisa Suárez-Gea, Emilio Vargas-Castrillón. Dabigatran, rivaroxaban, or apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total hip or knee replacement: systematic review, meta-analysis, and indirect treatment comparisons. BMJ 2012; 344
- ¹² NICE. Treating venous thromboembolism. National Clinical Guideline Centre 2012.
- ¹³ Cohen T.A, Imfeld S., Rider T. Phase III Trials of New Oral Anticoagulants in the Acute Treatment and Secondary Prevention of VTE: Comparison and Critique of Study Methodology and Results. Adv Ther. 2014; 31(5): 473–493.
- ¹⁴ Cabral P. and Ansell J. The role of factor Xa inhibitors in venous thromboembolism treatment. Vasc Health Risk Manag. 2015; 11: 117–123.

- ¹⁵ Miller C., Grandi S., Shimony A., Filion K., Eisenberg M. (2012) Meta-analysis of efficacy and safety of new oral anticoagulants (dabigatran, rivaroxaban, apixaban) versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 110: 453–460
- ¹⁶ Management of Dabigatran in Adults – UNC Health Care Guideline
- ¹⁷ Criterios y recomendaciones generales para el uso de nuevos anticoagulantes orales (NACO) en la prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).
- ¹⁸ Juan Antonio Vílchez, Pilar Gallego, and Gregory Y.H. Lip. Safety of new oral anticoagulant drugs: a perspective. *Ther Adv Drug Saf.* 2014 Feb; 5(1): 8–20.
- ¹⁹ Escolar Albadalejo G. et al. Guía sobre los nuevos anticoagulantes orales (Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia/Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia)
- ²⁰ Scheile F, van Ryn J, Canada K, et al. A specific antidote for dabigatran: functional and structural characterization. *Blood.* 2013;121:3554–3562.
- ²¹ Crowther M, Kitt M, Lorenz T, et al. A phase 2 randomized, double-blind, placebo-controlled trial of PRT064445, a novel, universal antidote for direct and indirect factor Xa inhibitors [abstract] *J Thromb Haemost.* 2013;11:30.
- ²² Perosphere Inc. Antidote for new oral anticoagulants—PER977. Available at: http://www.perosphere.com/content/drug/drug-candidates.htm#p7HGMpc_1_2. Accessed June 6, 2013
- ²³ Laulicht B, Bakhru S, Lee C, et al. Small molecule antidote for anticoagulants [abstract 11395] *Circulation.* 2012;126:A11395.