

Los nuevos anticoagulantes orales en el tromboembolismo pulmonar

JAVIER DE MIGUEL DÍEZ¹, JOSÉ LUIS ÁLVAREZ-SALA WALTHER²

¹ Servicio de Neumología. Hospital Universitario Gregorio Marañón. Universidad Complutense. Madrid

² Servicio de Neumología. Hospital Clínico San Carlos. Universidad Complutense. Madrid

jlasw@separ.es

RESUMEN

El tromboembolismo pulmonar es una enfermedad potencialmente fatal. Los anticoagulantes son fundamentales en su tratamiento. Entre ellos, los antagonistas de la vitamina K, cuya administración debe solaparse inicialmente con un anticoagulante administrado por vía parenteral, hasta que se alcanzan los niveles terapéuticos requeridos, son fármacos esenciales. En los últimos años se han desarrollado nuevas sustancias anticoagulantes, que tienen un mecanismo de actuación diferente al de los clásicos antagonistas de la vitamina K y que aportan algunas ventajas significativas. Entre ellas cabe destacar las siguientes: facilidad de uso, no necesidad de monitorizarlos sistemáticamente, escasa interferencia con la dieta y con otros medicamentos y aceptable perfil de seguridad. Entre los nuevos anticoagulantes orales se incluyen los inhibidores directos de la trombina, como el dabigatrán, y los inhibidores del factor Xa, como el rivaroxabán y el apixabán. En este artículo se revisan los datos disponibles sobre cada uno de estos medicamentos y se analiza su posible papel en la prevención y el tratamiento del tromboembolismo pulmonar.

Palabras Clave: Anticoagulación, anticoagulante, trombolismo pulmonar, tromboembolia.

Introducción

La tromboembolismo pulmonar (TEP) es una enfermedad potencialmente fatal, con una incidencia aproximada de 1 caso/1.000 habitantes/año¹. El tratamiento anticoagulante tiene un papel primordial en la atención a los pacientes que la padecen. El núcleo de dicho tratamiento se ha centrado clásicamente en los antagonistas de la vitamina K, que deben asociarse con un anticoagulante parenteral (heparina

de bajo peso molecular por vía subcutánea o heparina no fraccionada intravenosa) hasta que se alcanzan los niveles terapéuticos^{2,3} deseados. Aunque estos fármacos son altamente eficaces en la reducción de la morbilidad y la mortalidad que acompañan a la TEP, su uso plantea diversos problemas, entre los que se incluyen la variabilidad en la respuesta farmacológica, el cumplimiento terapéutico del paciente y las interacciones con otros fármacos y situaciones, como la ingesta dietética de vitamina K o de alcohol,

Antagonistas de la vitamina K (acenocumarol, warfarina)

- Inicio lento de acción
- Propiedades farmacológicas no predecibles
- Interacciones significativas con la dieta y con otros fármacos
- Ventana terapéutica estrecha
- Necesidad de monitorización y de ajuste regular de la dosis
- Alta incidencia de hemorragia intracraneal

Heparina no fraccionada y heparinas de bajo peso molecular

- Administración por vía parenteral
- Riesgo de trombocitopenia
- Necesidad de monitorización de laboratorio (recuento plaquetario)

Tabla 1: Principales problemas que plantea el uso de los anticoagulantes tradicionales.

las enfermedades intercurrentes y otros factores (tabla 1)⁴⁻⁹. Para intentar superar estos inconvenientes y mejorar la atención a los pacientes que tienen una enfermedad tromboembólica venosa (ETE_V), en los últimos años se han desarrollado nuevos fármacos anticoagulantes, que actúan de forma diferente como lo hacen a los antagonistas de la vitamina K y aportan algunas ventajas significativas (tabla 2). Entre estos nuevos fármacos se incluyen los inhibidores directos de la trombina, como el dabigatrán, y los inhibidores del factor Xa, como el rivaroxabán, el apixabán y el edoxaban (tabla 3)⁷⁻¹⁰. En el presente artículo se revisan los datos disponibles sobre cada uno de ellos y su posible papel en la prevención y el tratamiento del TEP.

Características farmacológicas de los nuevos anticoagulantes orales

Cada uno de los nuevos anticoagulantes orales tiene unas propiedades farmacológicas características (tabla 4). Al contrario que los anticoagulantes tradicionales, estas sustancias inhiben sus dianas terapéuticas (la trombina o el factor Xa) de manera directa y no a través de cofactores u otros mecanismos indirectos. Su inicio de acción es rápido, tanto como el de las heparinas subcutáneas^{8,9}. Como consecuencia, la norma estándar de iniciar el tratamiento con un anticoagulante parenteral de manera simultánea con

Beneficios

- Administración oral relativamente fácil
- Inicio de acción rápido
- Ausencia de interacciones medicamentosas significativas
- No necesidad de monitorizar el efecto anticoagulante de una forma sistemática

Limitaciones

- Falta de antídoto

Tabla 2: Beneficios y limitaciones de los nuevos anticoagulantes orales.

	Mecanismo de acción	Principios activos
Inhibidores directos de la trombina	Evitación de la formación de fibrina, la activación mediada por fibrina de los factores V, VIII, XI y XIII y la agregación plaquetaria mediada por fibrina	Dabigatrán
Inhibidores del factor Xa	Reducción de la transformación de protrombina a trombina: eficacia adicional en la inhibición de la actividad del complejo protrombinasa	Rivaroxabán Apixabán Edoxabán

Tabla 3: Nuevos anticoagulantes orales y sus mecanismos de acción.

un antagonista de la vitamina K puede ser innecesaria en algunos pacientes. Como contrapartida, es posible que se requieran dosis más altas en el caso de algunos de estos nuevos anticoagulantes durante las primeras semanas^{11,12}. Sin embargo, en los ensayos clínicos realizados con dabigatrán se ha incluido el tratamiento con un anticoagulante parenteral antes de iniciar la medicación del estudio^{13,14}, por lo que la cuestión sobre la utilidad del dabigatrán como

tratamiento primario de la ETEV carece de respuesta clínica en la actualidad. Otro aspecto importante cuando se plantea el uso de los nuevos anticoagulantes orales es su administración una o dos veces al día⁷.

Aunque los nuevos anticoagulantes no tienen las mismas interacciones con la dieta que los antagonistas de la vitamina K, existen algunas precauciones que deben tenerse en cuenta a la hora de usarlos. El rivaroxabán debe administrarse

Característica	Dabigatrán	Rivaroxabán	Apixabán
Diana	Trombina	Factor Xa	Factor Xa
Administración	1 ó 2 veces al día	1 vez al día	2 veces al día
Profármaco	Sí	No	No
Peso molecular (Da)	628	436	460
Unión a proteínas (%)	35	92-95	87
Biodisponibilidad (%)	3-7	66-100	50
Tiempo hasta la concentración máxima (horas)	0,5-2	3-4	3-4
Vida media (horas)	12-17	5-9	8-15
Excreción renal (%)	80	33	27
Dializable	Sí	No	No
Metabolismo del citocromo P450 (CYP)	No	30% CYP	15% CYP
Transporte de la glucoproteína P	Sí	Sí	Sí

Figura 4: Características farmacológicas de los nuevos anticoagulantes orales.

con alimentos para mejorar su biodisponibilidad a las dosis más altas, por encima de 10 mg/día. Además, se recomienda evitar su empleo a través de una sonda de alimentación, por la posibilidad de que disminuya su biodisponibilidad. En cuanto al dabigatrán, su uso no requiere restricción dietética alguna, pero no puede aplastarse o masticarse ya que ello aumenta su biodisponibilidad por encima de los niveles terapéuticos. También ha de tenerse en cuenta que el dabigatrán debe almacenarse en el envase original para evitar la degradación de la cápsula (no olvidando que caduca a los cuatro meses de abrir el envase), a consecuencia de sus tendencias higroscópicas, por lo que no puede colocarse en una caja organizadora de pastillas⁷.

En relación con las interacciones farmacológicas, el empleo de los nuevos anticoagulantes orales plantea menos problemas que el de los antagonistas de la vitamina K. No obstante, los nuevos también están sujetos a algunas interacciones (tabla 5)³. Así, por ejemplo, los inhibidores de la glicoproteína P (como la amiodarona, el ketoconazol, la quinidina y el verapamilo) aumentan la absorción del dabigatrán, el rivaroxabán y el apixaban, por lo que incrementan sus concentraciones plasmáticas. Por el contrario, los inductores de la glicoproteína P (como la rifampicina) las disminuyen. Por otra parte, el dabigatrán no se metaboliza por la vía del citocromo P450 (CYP), mientras que sí lo hacen el rivaroxabán y el apixabán. Parece que el

	Dabigatrán	Rivaroxabán	Apixabán
Disminuyen el efecto			
Rifampicina	No asociar	No asociar	No asociar
Carbamacepina	No asociar	No asociar	No asociar
Fenitoína	No asociar	No asociar	No asociar
Aumentan el efecto			
Antimicóticos azólicos	No asociar	No asociar	No asociar
Inhibidores de proteasas del VIH	No asociar	No asociar	No asociar
Eritromicina, claritromicina		Precaución	
Verapamilo	Reducir la dosis		
Amiodarona	Precaución en la IR		
Dronedarona	No recomendado	No recomendado	
Quinidina	Precaución en la IR		
Antiinflamatorios no esteroideos	Precaución si la semivida es larga	Precaución si la semivida es larga	Precaución si la semivida es larga
Anticoagulantes	No asociar	No asociar	No asociar
Antiagregantes	Aumenta el riesgo de sangrado	Aumenta el riesgo de sangrado	Aumenta el riesgo de sangrado

Figura 5: Interacciones farmacológicas de los nuevos anticoagulantes orales.

Abreviaturas: IR insuficiencia renal; VIH virus de la inmunodeficiencia humana.

CYP3A4 actúa de manera sinérgica con la glicoproteína P y aumenta la biodisponibilidad. De este modo, los fármacos que afectan a los dos sistemas podrían inducir una alteración más importante que los que sólo actúan sobre uno de ellos. Así, por ejemplo, el ketokonazol y otros antifúngicos azólicos, el ritonavir y otros inhibidores de las proteasas, la claritromicina y la eritromicina elevan la concentración del rivaroxabán, mientras que la rifampicina, la fenitoína, la carbamacepina y el fenobarbital la reducen^{15,16}.

La variabilidad en la eliminación renal de los nuevos anticoagulantes y la alteración en la respuesta a su administración que se observa en los pacientes con insuficiencia renal se suman a la complejidad de la selección del paciente apropiado para su prescripción en la práctica clínica. El 80% del dabigatrán, el 33% del rivaroxabán y el 27% de apixabán se eliminan por vía renal⁹. El tratamiento con dabigatrán está contraindicado en los enfermos con un aclaramiento de creatinina inferior a 30 ml/min¹⁷, mientras que no se recomienda la administración de rivaroxabán en los individuos que tienen un aclaramiento de creatinina menor de 15 ml/min⁹.

El perfil farmacocinético de los nuevos anticoagulantes muestra una menor variabilidad en la respuesta farmacológica que la de los antagonistas de la vitamina K, por lo que no es necesario monitorizar de manera sistemática sus niveles plasmáticos cuando se usan. Estos fármacos afectan a las pruebas generales de coagulación en el laboratorio, con independencia de la dosis utilizada. El tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPA) es sensible a la concentración de estos fármacos, pero no de forma lineal, mientras que la sensibilidad del tiempo de protrombina es menor^{18,19}. El rivaroxabán y el apixabán prolongan el tiempo de protrombina y, en menor grado, el TTPA. No obstante, la prueba por excelencia para monitorizar estas sustancias es la cuantificación de la concentración del anti-Xa, dado que este factor está en el centro de su mecanismo de acción. Los procedimientos de laboratorio pueden ser útiles para determinar la ausencia de efecto del fármaco, sobre todo si los niveles del medicamento están dentro del margen de referencia, pero no son adecuados para ajustar la dosis ni para estimar la acción anticoagulante⁹.

La falta de un antídoto para estos nuevos anticoagulantes es uno de los problemas más importantes para su empleo clínico^{7,9}. El tratamiento de la hemorragia relacionada con su administración incluye la aplicación de medidas generales de soporte vital, la transfusión de hemoderivados, el mantenimiento de la volemia y el seguimiento hasta la desaparición de su efecto, puesto que su vida media es corta y su eliminación rápida^{18,20}. En el caso del dabigatrán, la eliminación puede acelerarse mediante una diálisis o forzando la diuresis. Aún así puede ser necesario antagonizar su efecto con algún agente hemostático, como el concentrado de factores del complejo protrombínico, el concentrado de factores del complejo protrombínico asociado con factores activados o el factor VIIa recombinante, capaces todos ellos de generar suficiente trombina para favorecer la hemostasia. Dado que la experiencia clínica en este sentido es escasa, sería importante disponer de datos clínicos en situaciones reales para establecer qué tipo de tratamiento hemostático es el más adecuado en cada caso. También sería muy conveniente contar con antídotos específicos capaces de bloquear la acción del fármaco circulante si se produce una intoxicación, se requiere una cirugía urgente o existe una hemorragia grave⁹.

Los nuevos anticoagulantes orales en la prevención y el tratamiento del tromboembolismo pulmonar

Hasta el momento actual, la *European Medicines Agency* (EMA) sólo ha aprobado el uso del rivaroxabán para la prevención secundaria de la ETEV tras un primer episodio de trombosis venosa profunda (TVP) o de un TEP. Otros anticoagulantes ya comercializados para otras indicaciones, como el dabigatrán o el apixabán, aún están pendientes de aprobación (tabla 6)⁹. A continuación se reseñan brevemente los resultados de los principales estudios realizados con estos fármacos en relación con el tratamiento y la prevención secundaria de la ETEV.

Rivaroxabán

La eficacia y la seguridad del rivaroxabán en el tratamiento y la prevención secundaria de la ETEV se ha evaluado en

	Dabigatrán	Rivaroxabán	Apixabán
Prevención de la ETEV en la cirugía ortopédica programada (prótesis de cadera o de rodilla)	Sí	Sí	Sí
Tratamiento de la TVP y del TEP y prevención de la ETEV recurrente en pacientes adultos	No	Sí	No
Prevención del tromboembolismo sistémico en pacientes con una fibrilación auricular	Sí	Sí	No

Figura 6: Indicaciones de los nuevos anticoagulantes orales aprobadas por la *European Medicines Agency* (EMA)

Abreviaturas: ETEV enfermedad tromboembólica venosa; TVP: trombosis venosa profunda; TEP tromboembolismo pulmonar.

tres ensayos clínicos diferentes: EINSTEIN-TVP, EINSTEIN-EP y EINSTEIN-extensión.

En el estudio EINSTEIN-TVP se comparó el tratamiento con rivaroxaban (a una dosis inicial de 15 mg/12 horas durante 3 semanas y, posteriormente, 20 mg/24 horas) con la enoxaparina seguida de un antagonista de la vitamina K, durante un periodo de tres a doce meses, en enfermos con una TVP sintomática (sin TEP)¹¹. En este estudio se comprobó que la eficacia del rivaroxabán no era inferior a la del antagonista de la vitamina K en la prevención de la TVP recurrente. Además, el perfil de seguridad era similar. El estudio EINSTEIN-EP comparó, con una aproximación terapéutica similar, el rivaroxabán con el tratamiento estándar (enoxaparina seguida de un antagonista de la vitamina K) en pacientes con un TEP agudo sintomático (con o sin una TVP), durante un periodo de tres a doce meses²¹. Los resultados sugieren que la eficacia del rivaroxabán no es inferior a la del tratamiento estándar en la prevención de la ETEV sintomática recurrente, siendo las tasas de sangrado mayor significativamente más elevadas en el grupo que siguió un tratamiento estándar.

En el estudio EINSTEIN-extensión se analizaron enfermos que, una vez completada la anticoagulación con un antagonista de la vitamina K o con rivaroxaban durante seis a doce meses, fueron aleatorizados para ser tratados con rivaroxabán (a dosis de 20 mg/día) o con un placebo²². Durante el período del ensayo el rivaroxabán redujo significativamente

el riesgo de recurrencias trombóticas. No hubo diferencias apreciables en la incidencia de hemorragias mayores, pero el rivaroxabán incrementó el riesgo de hemorragias graves o de hemorragias no graves clínicamente relevantes.

Dabigatrán

En la actualidad se han completado cuatro ensayos clínicos para evaluar la eficacia del dabigatrán en el tratamiento de la ETEV con o sin TEP: RECOVER, RECOVER-II, RESONATE y REMEDY.

En el estudio RECOVER se investigó la eficacia y la seguridad del dabigatrán (a dosis de 150 mg/12 horas) en comparación con la warfarina (diana del *international normalized ratio* o INR de 2-3) en el tratamiento de la ETEV durante un periodo de seis meses¹⁴. Se demostró que una dosis fija de dabigatrán es tan eficaz como un antagonista de la vitamina K en el tratamiento de la ETEV, teniendo un perfil de seguridad similar. El diseño del estudio RECOVER-II fue parecido. Se realizó para confirmar los resultados previos y, a la vez, reunir datos suficientes para llevar a cabo un análisis por subgrupos²³.

En los otros dos ensayos se valoró la eficacia y la seguridad del dabigatran en el tratamiento extendido de la ETEV en pacientes que habían completado, como mínimo, tres meses de tratamiento anticoagulante²⁴. En el estudio RESONATE se comparó el tratamiento con dabigatran (a dosis de 150 mg/12 horas) con el de un placebo durante

un periodo de seis meses, en pacientes que habían seguido seis a dieciocho meses de tratamiento con un antagonista de la vitamina K²⁵. En relación con el placebo, el uso del dabigatrán se asoció con una reducción de las recurrencias trombóticas. Y ello sin producirse un aumento significativo de los episodios de sangrado mayor, aunque la incidencia de sangrados clínicamente relevantes fue más alta en el grupo que recibió el dabigatran que en el tratado con placebo. Por otra parte, en el ensayo REMEDY se reclutaron pacientes con una ETEV que habían completado tres a doce meses de tratamiento anticoagulante y se aleatorizaron para recibir dabigatrán (a dosis de 150 mg/12 horas) o warfarina (diana del INR de 2-3) durante un periodo adicional de seis a treinta y seis meses, con el objetivo de prevenir las recurrencias trombóticas y las muertes relacionadas con la ETEV¹³. El trabajo reveló que los episodios de recurrencia fueron más habituales en los tratados con dabigatran que en los que recibieron un antagonista de la vitamina K. Sin embargo, el empleo del dabigatrán se asoció con un menor riesgo de sangrado que el de la warfarina. Por otra parte, la incidencia de acontecimientos cardiovasculares agudos en el grupo tratado con dabigatrán fue significativamente más alta que en el grupo que recibió warfarina.

Apixabán

Se han publicado pocos datos sobre la seguridad y la eficacia del apixabán en el tratamiento del TEP. El estudio AMPLIFY se diseñó, precisamente, para evaluar estas dos características en el tratamiento de la TVP o del TEP²⁶. Al efecto se comparó el fármaco en estudio (a dosis de 10 mg/12 horas durante una semana, seguido de 5 mg/12 horas durante seis meses) con la enoxaparina (a dosis de 1 mg/kg/12 horas) seguida de warfarina (diana del INR de 2-3) durante un periodo de seis meses. Los resultados de este ensayo indican que el apixabán no es inferior a los fármacos convencionales en el tratamiento de la ETEV aguda y, sin embargo, se asocia con un riesgo de sangrado significativamente menor.

En el estudio AMPLIFY-EXT se compararon dos dosis de apixabán (2.5 y 5 mg/12 horas) con un placebo en pacientes con una ETEV que habían completado un tratamiento anticoagulante con un antagonista de la vitamina K o con

apixabán durante seis a doce meses²⁷. Durante el periodo del estudio el apixaban redujo significativamente el riesgo de recurrencias trombóticas, sin que se observaran diferencias en la incidencia de hemorragias graves o no graves clínicamente relevantes.

Conclusiones

En la actualidad se dispone de nuevos anticoagulantes orales, cuya utilidad en el tratamiento de la ETEV está en evaluación. Las características más atractivas de estos fármacos son su administración oral, su facilidad de manejo, la no necesidad de tener que monitorizarlos de modo sistemático, su escasa interferencia con la dieta y con otros medicamentos y su aceptable perfil de seguridad²⁸. Según los datos disponibles actualmente, el rivaroxabán es el agente más prometedor para el tratamiento del TEP, indicación para la que ya se ha autorizado en Europa. Además, también se ha aprobado recientemente por la *Food and Drug Administration* (FDA)²⁹. Sin embargo, antes de prescribir este tratamiento debe tenerse en cuenta la función renal del enfermo, la medicación concomitante que esté recibiendo y el riesgo de sangrado que se asume. Este último aspecto tiene una gran importancia a la hora de plantear el uso del rivaroxabán debido a la carencia de antidotos para la reversión de su efecto anticoagulante en el caso de que sea necesaria. Por otra parte, aún no se dispone de datos suficientes de su empleo a largo plazo (más de doce meses) que permitan comparar esta sustancia con el tratamiento estándar con un antagonista de la vitamina K⁷.

Los antagonistas de la vitamina K son medicamentos eficaces en un amplio espectro de enfermedades concurrentes y, además, son controlables y de acción reversible. A fecha de hoy siguen siendo los fármacos de primera elección, en combinación con la anticoagulación parenteral, en el tratamiento del TEP, sobre todo en los pacientes que requieren una terapia mantenida en el tiempo⁷. Sin embargo, el rivaroxaban es una alternativa viable para el tratamiento a largo plazo de los pacientes en los que es difícil conseguir una monitorización periódica de los niveles plasmáticos o para mantener un valor de INR estable con un antagonista de la vitamina K¹. El tiempo debe demostrar si la desventaja

de la falta de antídoto en caso de hemorragia se compensa con la ventaja obvia de ser un fármaco fácil de administrar que no requiere de controles periódicos^{30,31}.

BIBLIOGRAFÍA

1. Uresandi F, Monreal M, García-Bragado F, Domenech P, Lecumberri R, Escribano P et al. Consenso nacional sobre el diagnóstico, estratificación de riesgo y tratamiento de los pacientes con tromboembolia de pulmón. *Arch Bronconeumol* 2013;49:534-47.
2. Bates SM, Jaeschke R, Stevens SM, Goodacre S, Wells PS, Stevenson MD et al. Diagnosis of DVT: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis. 9ª ed. *Chest* 2012;141(Suppl 2):e351S-418S.
3. Nutescu E. Characteristics of novel anticoagulants and potential economic implications. *Am J Manag Care* 2011;17(Suppl 1):S27-32.
4. Oake N, Fergusson DA, Forster AJ, van Walraven C. Frequency of adverse events in patients with poor anticoagulation: a meta-analysis. *Can Med Ass J* 2007;176:1589-94.
5. Hamby L, Weeks WB, Malinkowski C. Complications of warfarin therapy: causes, costs, and the role of the anticoagulation clinic. *Eff Clin Pract* 2000;3:179-84.
6. 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.
7. Rudd KM, Phillips EM. New oral anticoagulants in the treatment of pulmonary embolism: efficacy, bleeding, risk, and monitoring. *Thrombosis* 2013;2013:973710. doi: 10.1155/2013/973710.
8. Tun NM, Oo TH. Prevention and treatment of venous thromboembolism with new oral anticoagulants: a practical update for clinicians. *Thrombosis* 2013; 2013:183616. doi: 10.1155/2013/183616.
9. Mateo J. Nuevos anticoagulantes orales y su papel en la práctica clínica. *Rev Esp Cardiol* 2013;13 Suppl (C):33-41.
10. Schirmer SH, Baumhäkel M, Neuberger HR, Hohnloser SH, van Gelder IC, Lip GY et al. Novel anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation: current clinical evidence and future developments. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:2067-76.
11. Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, Buller HR, Decousus H, Gallus AS et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2010;363:2499-510.
12. Buller HR, Lensing AW, Prins MH, Agnelli G, Cohen A, Gallus AS et al. A dose-ranging study evaluating once-daily oral administration of the factor Xa inhibitor rivaroxaban in the treatment of patients with acute symptomatic deep vein thrombosis: the Einstein-DVT dose-ranging study. *Blood* 2008;112:2242-7.
13. Secondary prevention of venous thrombo embolism (VTE) NCT00329238. Disponible en: www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00329238?term=NCT00329238&rank=1. Fecha de acceso: 22-12-2013.
14. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Mismetti P, Schellong S, Eriksson H et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2009;361:2342-52.
15. Nutescu E, Chuatrisorn I, Hellenbart E. Drug and dietary interactions of warfarin and novel oral anticoagulants: an update. *J Thromb Thrombolysis* 2011;31:326-43.
16. DuBuske LM. The role of P-glycoprotein and organic anion-transporting polypeptides in drug interactions. *Drug Saf* 2005;28:789-801.
17. Pradaxa: EPAR – Product information. Disponible en: www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Product_Information/human/000829/WC500041059.pdf. Fecha de acceso: 22-12-2013.
18. Pengo V, Crippa L, Falanga A, Finazzi G, Marongiu F, Palareti G et al. Questions and answers on the use of dabigatran and perspectives on the use of other new oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. A consensus document of the Italian Federation of Thrombosis Centers (FCSA). *Thromb Haemost* 2011; 106:868-76.
19. Van Ryn J, Stangier J, Haertter S, Liesenfeld KH, Wienen W, Feuring M et al. Dabigatran etexilate. A novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor: interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity. *Thromb Haemost* 2010; 103:1116-27.
20. Samama MM, Martinoli JL, LeFlem L, Guinet C, Plu-Bureau G, Depasse F et al. Assessment of laboratory assays to measure rivaroxaban. An oral, direct factor Xa inhibitor. *Thromb Haemost* 2010; 103:815-25.
21. Büller HR, Prins MH, Lensin AW, Decousus H, Jacobson BF, Minnar E et al. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2012; 366:1287-97.
22. Romualdi E, Donadini MP, Ageno W. Oral rivaroxaban after symptomatic venous thromboembolism: the continued treatment study (EINSTEIN extension study). *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2011; 9:841-4.
23. Schulman S, Kakkar AK, Schellong SM. A randomized trial of dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism (RE-COVER II). Proceedings of the 53rd ASH Annual Meeting and Exposition. San Diego. 2011.
24. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Schellong S, Eriksson H, Baanstra D et al. Extended use of dabigatran, warfarin, or placebo in venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013; 368:709-18.

25. Twice-daily oral direct thrombin inhibitor dabigatran etexilate in the long term prevention of recurrent symptomatic VTE. Disponible en: www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00558259?term=NCT00558259&rank=1. Fecha de acceso: 22-12-2013.
26. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M et al. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;369:799-808.
27. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M et al. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013; 368:699-708.
28. Montoya RC, Gajra A. Current status of new anticoagulants in the management of venous thromboembolism. *Adv Hematol* 2012;2012:856341. doi: 10.1155/2012/856341.
29. Xarelto (Rivaroxaban) Package Insert. Titusville: Janssen Pharmaceuticals. 2011.
30. Eckardt J, Nybo M. New anticoagulants emerge, how can we use them for acute pulmonary embolism? *J Thorac Dis* 2012; 4:242-3.
31. Barra S, Paiva L, Providência R. Challenging pulmonary embolism. A new generation of oral anticoagulants. *J Thorac Dis* 2012; 4:244-6.