

# **ANTICOAGULANTES ORALES DIRECTOS (ACOD)**

## **(Nuevos Anticoagulantes Orales)**

Dr. Pérez Requejo, José Luis \*

Dra. Martínez Gutiérrez, Emilia\*\*

Dra. Castillo González, Eglée\*\*

Dra. Ettedgui de Pérez, Gisela\*\*

Departamento de Hematología \* y Medicina Interna y Cardiología \*\* del Centro Policlínico Valencia y Universidad de Carabobo. Valencia. Venezuela.

**Correspondencia: J L Pérez Requejo. E-mail: [per\\_req@yahoo.es](mailto:per_req@yahoo.es)**

### **Objetivos.**

**Introducción.** :Estamos contemplando el fin de la era de los anticoagulantes orales tipo antivitamina-K? . IC y Riesgo Trombótico. Desarrollo histórico de los anticoagulantes.

**Capítulo 1.-** Warfarina: Ventajas e inconvenientes. El tratamiento con cumarínicos (warfarina) no les gusta ni a médicos ni a pacientes ??? Antitrombótico ideal . Disociación de la respuesta terapéutica y de las complicaciones hemorrágicas. El anticoagulante “ideal”. Relación dosis / seguridad.-

**Capítulo 2.** Anticoagulantes orales directos (ACOD). Cascada de Coagulación. Factores substrato de los nuevos anticoagulantes orales. Acción indirecta vs acción directa. Propiedades comparativas de Warfarina vs ACOD.

**Capítulo 3.** Anticoagulantes orales de acción directa (ACOD) Dabigatrán. Rivaroxabán . Apixabán . Edoxabán. ACOD : Estudios clínicos.

**Capítulo 4.** Farmacología básica de los ACOD. Dosis de ACOD en TVP (prevención y tratamiento) y FA (prevención stroke).

**Capítulo 5.** Manejo perioperatorio de los anticoagulantes orales. Terapia Puente (“Bridging”).

**Capítulo 6.** Anticoagulantes Orales: sitio de acción. Efectos de los anticoagulantes en las pruebas comunes de laboratorio. Anticoagulantes orales directos (ACOD): Monitoreo vs Dosificación .

**Capítulo 7.** Limitaciones al uso de los ACOD. Conducta ante complicaciones hemorrágicas.

**Capítulo 8.** Antídotos para ACOD. Para “xabanes”. Para “gatrane”.

**Capítulo 9.** Anticoagulantes orales directos (ACOD). Aspectos prácticos.

**Capítulo 10.** Comentarios y consideraciones críticas

**Capítulo 11.** Conclusiones y consideraciones finales.

## **Objetivos.**

Ante el advenimiento de los nuevos anticoagulantes orales después de medio siglo de uso de cumarínicos, vale la pena reflexionar sobre el valor de romper paradigmas, y acostumbrarse a un nuevo tiempo en el que varios agentes farmacológicos se disputarán ese nicho terapéutico que involucra el bienestar de millones de pacientes en el mundo, que reciben a diario anticoagulantes orales con el objetivo principal de la prevención y tratamiento de trombosis venosa profunda y sus recurrencias, o prevenir eventos cardioembólicos causados por insuficiencia cardíaca, prótesis valvulares o fibrilación auricular.

Este trabajo no pretende abarcar todo lo publicado hasta el momento, por lo que no se analizarán en detalle cada uno de los estudios clínicos realizados con los previamente llamados nuevos anticoagulantes orales (NAO), que llamamos ahora, Anti-Coagulantes Orales Directos, (ACOD), sino que nos limitaremos a los puntos generales que, a nuestro juicio, conduzcan a una mejor comprensión y manejo de estos fármacos.

## **Introducción.**

¿Estamos contemplando el fin de la era de los anticoagulantes orales tipo antivitamina-K ?

Independizarnos, después de más de 50 años de usarlas, de las drogas antivitamina-K para el tratamiento y prevención oral a largo plazo de las trombosis, es algo que algunos médicos y casi todos los pacientes verían con alivio.

Después explicaremos por qué.

Ante el advenimiento terapéutico de nuevos anticoagulantes orales, aparentemente más fáciles de usar, ¿estamos de verdad al final de la era de los anticoagulantes orales tipo antivitamina K? (A los fines de esta presentación, dicumarínicos, cumarínicos, warfarina y antivitamina-K, serán sinónimos).

Los anticoagulantes orales a largo plazo se usan, principalmente, para la profilaxis y tratamiento de las trombosis venosas profundas (TVP), prevenir su recurrencia, en estados o situaciones con riesgo trombótico conocido como cirugía (post-operatorio), inmovilidad prolongada, y trombofilias (anormalidades de proteínas C y S, antitrombina, factor V Leiden, protrombina 20210<sup>a</sup>, 5-MTHFR (5-metilen-tetrahidrofolato reductasa), homocistinuria, presencia del inhibidor lúpico, hemoglobinuria paroxística nocturna, etc.

Otra indicación importante de los anticoagulantes orales es evitar el tromboembolismo cardiogénico de punto de partida de prótesis cardíacas, especialmente mecánicas, o producto de trastornos del ritmo cardíaco, especialmente fibrilación auricular crónica.

Otras indicaciones quizá más controvertidas es su uso en la hipertensión pulmonar primaria y su empleo rutinario en los enfermos con insuficiencia cardíaca congestiva crónica (ICC) un estado de alto riesgo crónico para presentar episodios trombóticos. Como señaló Fuster en 1961,<sup>1</sup> esto es sobre todo importante en aquellos enfermos con IC que cursen con Fibrilación

Pérez-Requejo,JL, Martínez,E, Castillo,E, Pérez-Ettedgui,G, 2016

Auricular (FA) o tengan una baja fracción de eyección (FE), especialmente si es menor de 35%. (Fig 1). Aunque la frecuencia de ICC aumenta con la edad, hay que tener en cuenta que pueden presentarla también pacientes más jóvenes <sup>2</sup>, (<40 años, principalmente por miocardiopatía idiopática, vide infra) y que aunque presentan síntomas menos severos también cursan con mayor disfunción ventricular izquierda.

Las causas de este estado de hipercoagulabilidad, son múltiples ya que se altera el patrón del flujo sanguíneo en las cavidades cardíacas casi siempre dilatadas e hipocinéticas, a lo que se suma la disfunción endotelial y, a veces, trombosis mural. Esta hipercoagulabilidad se evidencia midiendo parámetros tanto de activación plaquetaria (Factor Plaquetario-4, [FP-4], beta-tromboglobulina [ $\beta$ -TG]), como de activación del mecanismo de coagulación (elevación del dímero-D y del fibrinopéptido-A [Fbp-A] y aparición de complejos Trombina-Antitrombina [T-AT]).

Esta hipercoagulabilidad se potencia además por la activación neuroendocrina que se observa en la IC y en muchos casos por la trombocitosis reactiva que acompaña a la anemia y la deficiencia de hierro, que acompaña con frecuencia a esta patología.

## IC y Riesgo Trombótico

- Los pacientes con IC, sobre todo aquellos con FA, o FE <35%, tienen riesgo trombótico aumentado .  
(Fuster, V et al. Am J Cardiol 1981;47:525-530).
- 1.- Alteraciones del flujo y motilidad de cavidades cardíacas hipocinéticas o dilatadas.
- 2.- Trombosis mural y disfunción endotelial.
- 3.- Síndrome de hipercoagulabilidad demostrada por aumento de la activación plaquetaria y activación de la coagulación (dímero-D, Fbp-A y complejos T-AT).
- 4.- Activación neuroendocrina (sistema renina-angiotensina-aldosterona,  $\uparrow$  endotelina y FvW,  $\uparrow$  catecolaminas).
- 5.- Anemia o deficiencia de hierro con trombocitosis reactiva contribuyen al estímulo trombogénico.

Homma S et al. N Eng J Med.2012;366:1859-69  
Rengo G, et al. 2013 PLoS ONE 8(1):e52952.doi:10.1371/journal.pone.0052952

**Figura 1.**

Fuster, en una serie longitudinal de 107 pacientes con miocardiopatía dilatada, demostró una tasa embólica arterial anual de 3,2 eventos/100 pacientes <sup>3</sup>

La necesidad de revisar las pautas antitrombóticas son enfatizadas en un estudio reciente (estudio CORONA), en pacientes con IC y fracción de eyección baja, por su frecuente asociación con isquemia coronaria y angina pectoris <sup>4</sup>.

Otra patología a tomar en cuenta es la Miocardiopatía Hipertrófica (MCH), de base genética (herencia autosómica dominante), descrita en 1958 y que ocurre aproximadamente en 1 de cada 500 personas, y es la enfermedad cardiovascular heredable más frecuente <sup>5, 6</sup>.

Estos pacientes tienen alto riesgo de FA mal tolerada con aumento de riesgo trombotico (21-23% de stroke en los pacientes con MCH y FA), por lo que, en general, tienen indicación, en las pautas terapéuticas habituales, de protección con anticoagulantes, independientemente de la presencia o no, de otros factores de riesgo, medidos por ejemplo, con el índice CHADS<sub>2</sub>.

Además de la FA,<sup>7</sup> las situaciones más frecuentemente asociadas con riesgo de ictus son hipertensión, hiperlipidemias, sedentarismo, tabaquismo, diabetes, obesidad, circunferencia abdominal, stres psicológico o depresión, pero es prudente recordar que la ingestión de más de dos consumiciones al día de alcohol, también está definitivamente asociado a mayor riesgo de ictus en pacientes de mediana edad. A partir de los 75 años, la hipertensión y la diabetes, son los factores de riesgo predominantes <sup>8</sup>.

Hasta el momento y en ausencia de otros datos publicados, warfarina es la única opción recomendada, pero la posibilidad de usar los ACOD, debe estudiarse a la brevedad para su uso individualizado en el futuro, aunque dado el escaso número de pacientes con MCH, los datos vendrán posiblemente de estudios de un solo centro más que de grandes estudios multicéntricos randomizados <sup>9</sup>.

Una población cardiológica cada vez mayor y con riesgo tromboembólico significativo, son los adultos con cardiopatías congénitas que han sido ya tratados con corrección quirúrgica. Muchos de estos pacientes requerirán tratamiento anticoagulante oral a largo plazo, aunque las pautas para su uso no han sido convenientemente estudiadas <sup>10</sup>.

---

En la figura 2, se muestra esquemáticamente el desarrollo de los agentes usados en terapia anticoagulante, bien sea por vía parenteral (mitad superior de la lámina), o bien por administración oral (parte inferior).

Es conveniente señalar cuanto ha variado con el tiempo, el descubrimiento de un agente anticoagulante y su empleo clínico. Por ejemplo la heparina, descubierta en 1916, fue usada clínicamente por primera vez en 1934 por los cirujanos Jacques y Perret para prevenir trombosis operatorias, pero su uso se popularizó a partir de 1938, cuando Murray y Best <sup>11</sup>, la usaron sistemáticamente en 35 pacientes con trombosis venosa profunda (TVP). Quiere decir que pasaron 22 años entre el descubrimiento de la heparina y su uso clínico rutinario.

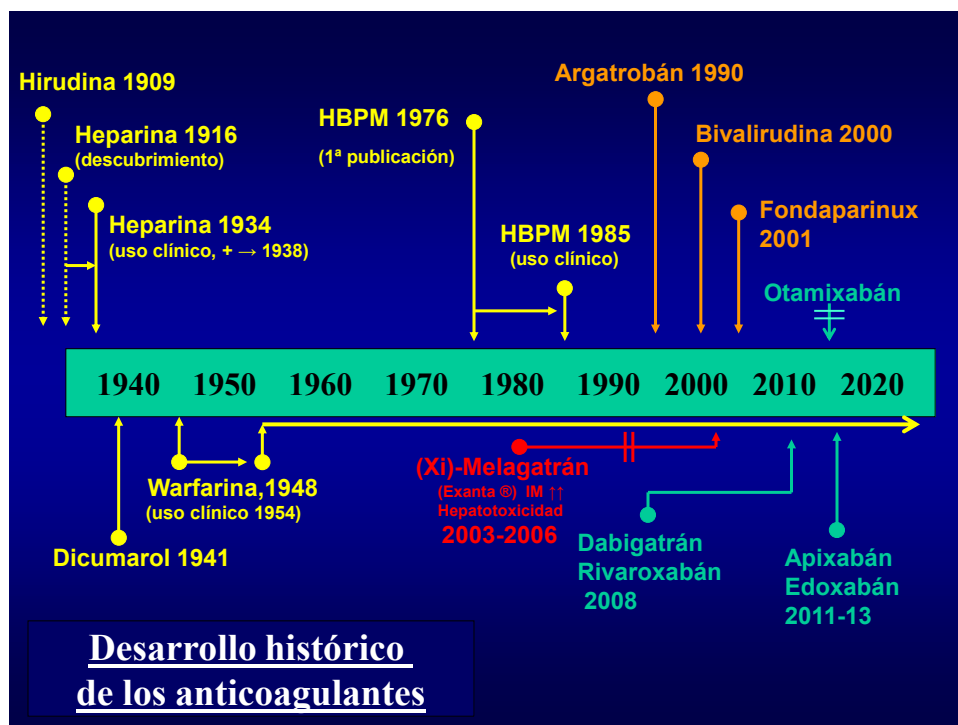


Figura 2.

De forma similar, las propiedades antitrombóticas de las Heparinas de Bajo Peso Molecular (HBPM), fueron descritas en 1976 <sup>12</sup> y 9 años después fue cuando entraron en el arsenal terapéutico habitual, vigente hasta el día de hoy, para la prevención y tratamiento de la Enfermedad Tromboembólica Venosa (ETV) y otras situaciones con riesgo trombótico.

Por supuesto que aún los anticoagulantes clásicos como la heparina no-fraccionada (HNF) o la bivalirudina, se siguen usando con vigencia en muchas situaciones clínicas, por ejemplo, en intervenciones percutáneas coronarias (PCI) asociadas en estos casos con antiplaquetarios <sup>13</sup>.

Los anticoagulantes orales antivitamina-K (dicumarínicos, fenindiona, warfarina, etc) fueron descubiertos en 1941 y su uso clínico comenzó a partir de 1948 y fue generalizado con la warfarina a partir de 1954 <sup>14</sup> y han sido los únicos anticoagulantes orales usados en forma universal hasta nuestros días.

En los primeros años del siglo XXI, entran en nuestro arsenal terapéutico unos nuevos anticoagulantes orales, los de acción o inhibición directa bien sea del factor IIa (trombina) o del factor Xa, los **Anti-Coagulantes Orales Directos**, que abreviaremos como **ACOD**, motivo de esta publicación, que de forma poco usual han pasado de su desarrollo molecular al uso clínico en 4 o 5 años, y en ese lapso ya han entrado en terapéutica, al menos cuatro. El anti-IIa, Dabigatrán y los anti-Xa, Rivaroxaban, Apixabán y Edoxabán.

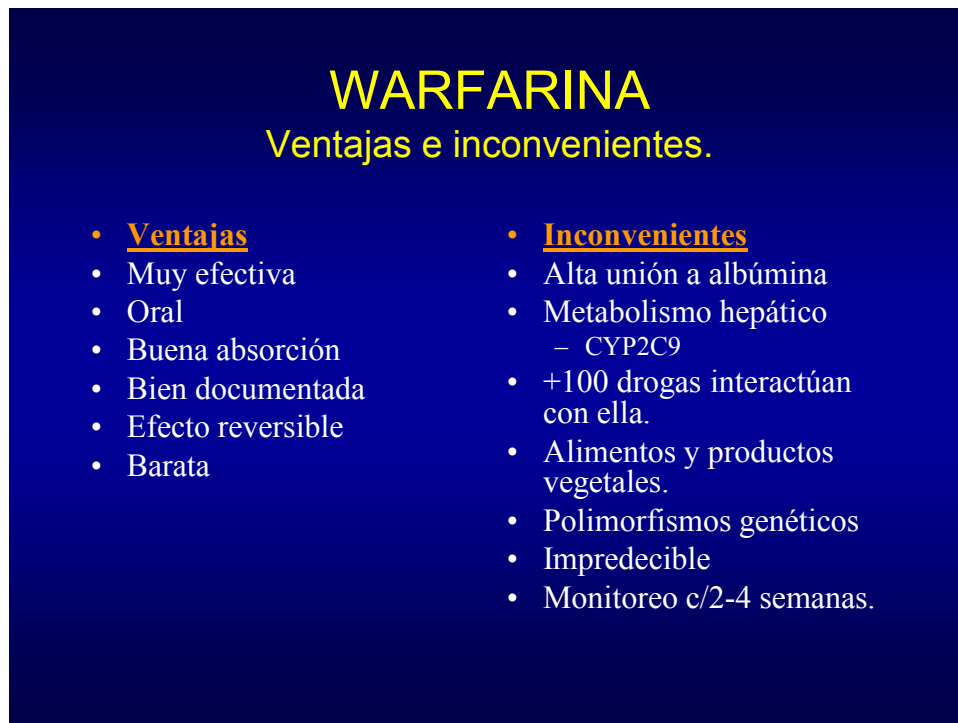
## Capítulo 1.-

¿Son los antivitaminas-K los anticoagulantes orales ideales ?

¿Como debiera ser un anticoagulante ideal ?

Los anticoagulantes orales son fármacos pertenecientes a dos grandes familias de drogas: las cumarinas y las inandionas. Los anticoagulantes cumarínicos, acenocumarol, (Sintrom®), y warfarina sódica, (Coumadin®, Aldocumar®, Tedicumar®), son derivados sintéticos de la 4-hidroxicumarina y las inandionas (anisindiona) del indan-1,3-diona.

Aunque la warfarina y el acenocumarol son los más usados en el mundo (y genéricamente englobamos todos los agentes antivitaminas-K), y tienen tanto tiempo con nosotros, no dejan de tener ventajas e inconvenientes que repasamos en la figura 3.



**Figura 3.**

Por supuesto que entre las ventajas es que son anticoagulantes muy bien estudiados, que se absorben muy bien y son muy efectivos por vía oral, muy baratos y su efecto podemos revertirlo rápidamente en casos de complicaciones hemorrágicas o corregir su efecto si se necesita cirugía urgente o cualquier procedimiento invasivo.

Entre sus desventajas e inconvenientes es que se unen con alta afinidad a la albúmina plasmática de donde pueden ser desplazados por muchos otros medicamentos (más de 100 drogas son conocidas que pueden interactuar con

ellos) y que hay muchos alimentos y productos de origen vegetal que pueden contener vitamina K y alterar su efecto anticoagulante.

Además, como se metabolizan en el hígado vía citocromos (CYP2C9), los polimorfismos enzimáticos pueden hacer al paciente más sensible al efecto anticoagulante de la warfarina, al prolongar su vida media y efecto funcional. Por otra parte, los polimorfismos genéticos de las enzimas participantes en la recuperación funcional de la vitamina K (VKOR, Vitamina-K epóxido reductasa) pueden interferir en ocasiones con la respuesta anticoagulante y provocar cierta resistencia al efecto anticoagulante de la warfarina <sup>15</sup>.

Un trabajo reciente que analiza los resultados del estudio ENGAGE AF-TIMI 48 <sup>16</sup>, muestra que los individuos con susceptibilidad genética a la warfarina (anormalidades de CYP2C9 y VKOR) , tiene riesgo aumentado de sangramiento en los primeros 90 días de tratamiento (en este estudio comparado con edoxabán, un ACOD (vide infra)).

Otro inconveniente relativo de los cumarínicos, es el inicio retardado de su acción, hasta que se reduzcan los niveles de los factores de coagulación vitamina-K-dependientes (II, VII, IX y X), lo que hace necesario muchas veces administrar conjuntamente otro antitrombótico, usualmente heparinas, hasta alcanzar un nivel terapéutico aceptable (International Normalized Ratio, INR usualmente entre 2.0-3.0 para trombosis venosas y un poco más alto, 2.5-3.5 cuando los usamos para prevenir trombosis en reemplazos valvulares o en casos de síndrome antifosfolipídico).

Para tener en cuenta en algún tipo de pacientes, el ayuno prolongado, como el que practican los musulmanes durante el Ramadán, puede hacer muy variable el valor del INR <sup>17</sup>.

Por último, el efecto antitrombótico de los cumarínicos puede ser algo impredecible y variable de paciente a paciente, por lo que se requiera habitualmente su monitoreo con el Tiempo de Protrombina (PT), cada 2 - 4 semanas.

Por todo lo comentado en el párrafo anterior, es cierto que hay siempre cierta prevención tanto de médicos como de pacientes para usar dicumarínicos como anticoagulante oral de elección.

Las razones son variadas y a veces comunes a unos y otros. En general, les preocupan los sangramientos, aunque la verdad es que no son frecuentes las complicaciones hemorrágicas en los pacientes bien controlados, y en la mayoría de los casos no es difícil corregir la anticoagulación excesiva con la administración de vitamina K, plasma humano o concentrados protrombínicos comerciales. Un artículo reciente, <sup>18</sup> señala la efectividad de un complejo de los cuatro factores protrombínicos, en el control de este tipo de situaciones, cuando se requiere una normalización urgente del INR.



También se ve como un engorro la necesidad de monitoreo de laboratorio cada 2-4 semanas con el INR, y su costo adicional. Además, los resultados en distintos laboratorios no siempre coinciden, obligando a repetir el estudio y aunque son cada vez más comunes los dispositivos ambulatorios caseros para el control del PT, todavía son de uso infrecuente, suponen otro gasto y muchos médicos no confían plenamente en sus resultados.

Preocupa también las interacciones con alimentos sobre todo de origen vegetal, algunos polivitamínicos y con muchos otros medicamentos a veces concomitantes con su dolencia y tratamiento.

También se temen los problemas a la hora de viajar, y cuando se necesitan otros procedimientos como por ejemplo, intervenciones dentales rutinarias.

Una preocupación adicional para el médico tratante, es que hace poco se informó lo que se presuponía hace tiempo, y es que al inicio del tratamiento con antivitaminas-K, sobre todo en la primera semana (aunque observable hasta las 4 semanas), se puede producir un estado de hipercoagulabilidad con aumento de episodios trombóticos cerebrales <sup>19</sup>, de origen no muy claro, pero que pudiera estar relacionado con el descenso brusco de proteínas anticoagulantes fisiológicas (proteínas C y S) al inicio del tratamiento (efecto que no producen los ACOD), por lo que estos autores sugieren que las heparinas podrían usarse como “puente” en ese lapso.

Otro inconveniente del uso de warfarina es que los pacientes con obesidad (Índice de Masa Corporal >30), tienen mayor tendencia a complicaciones hemorrágicas <sup>20</sup> asociadas con su administración.

¿Qué se busca en un agente antitrombótico? El objetivo terapéutico de un agente antitrombótico es evitar la trombosis que produciría la interrupción del flujo sanguíneo en la zona irrigada por el vaso trombosado, pero al mismo tiempo mantener una hemostasia eficiente, o al menos suficiente para evitar complicaciones hemorrágicas secundarias al tratamiento. Es decir que se produzca el efecto terapéutico (evitar la trombosis) disociándolo del efecto anticoagulante (sangramientos).


Este punto es muy importante para un buen manejo de la terapia antitrombótica. Todos los anticoagulantes producen una disminución del riesgo trombótico a medida que se aumenta la intensidad del tratamiento, hasta un nivel en el que ya no se observa disminución adicional de trombosis pero sin embargo, el riesgo hemorrágico sigue aumentando. Ocurre por lo tanto, una disociación clara entre respuesta terapéutica y posibilidad de complicaciones hemorrágicas.

Visto lo anterior, estamos ahora en capacidad de postular como debería ser el “Anticoagulante o Antitrombótico Ideal” (Fig 4).

**El anticoagulante “ideal”:**

- Administración oral c/24h.
  - Tanto hospitalizado como ambulatorio.
- Efecto farmacocinético predecible.
  - Buen efecto anticoagulante desde la 1ª dosis.
- Amplio espectro terapéutico.
  - Seguro y efectivo en amplio rango de dosis.
- Dosis fija y costo moderado.
  - Buena accesibilidad y ajuste de dosis innecesario.
- Sin necesidad de monitoreo de laboratorio.
  - Evitar el control rutinario de laboratorio.
- Sin interacciones con alimentos y fármacos.
  - Poder usarse independientemente de otros tratamientos y dietas.
- Reversibilidad.
  - Control efectivo de complicaciones hemorrágicas.

Debería ser una molécula sintética, de bajo peso molecular y con las siguientes características:



**Figura 4.**

Debiera ser una molécula sintética (producción barata y en serie), de bajo peso molecular (buena absorción), con las siguientes características.

Administración oral cada 24 horas tanto para el tratamiento del paciente hospitalizado como del ambulatorio.

Debe tener buen efecto antitrombótico desde la primera dosis y mostrar un efecto farmacológico perfectamente predecible.

Idealmente con amplio espectro terapéutico, es decir que sea seguro y efectivo en un amplio rango de dosificación.

Debe tener un coste moderado y poder administrarse en dosis fija, es decir que esté disponible para todos los niveles socioeconómicos y no haya necesidad de ajustes de dosis.

Que no sea indispensable el control rutinario de laboratorio, es decir que no necesite monitoreo bioanalítico periódico y permanente.

Que no tenga interacción con otros fármacos o con alimentos, es decir que sea compatible con otros tratamientos concomitantes e independiente de la dieta.

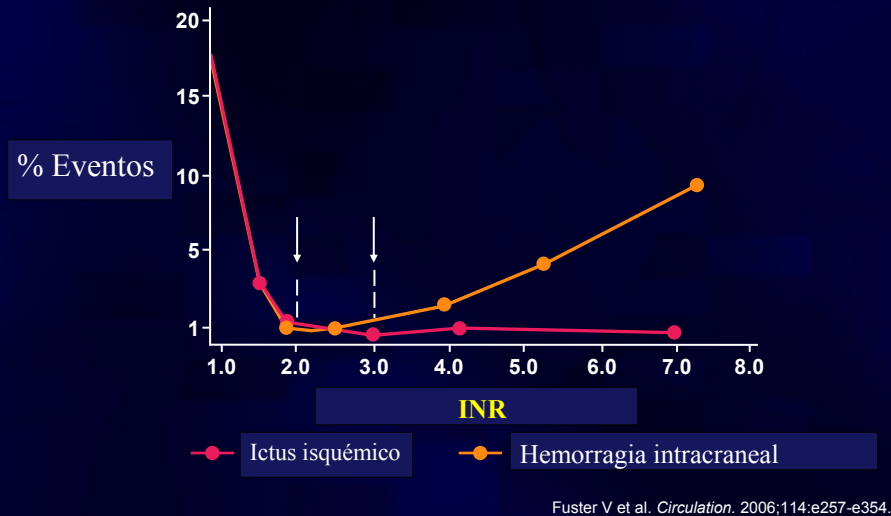
Que si se presentan complicaciones hemorrágicas, su efecto anticoagulante sea fácilmente reversible y tenga antídotos efectivos<sup>21, 22</sup>.

Es conveniente repetir que a medida que se aumenta la intensidad del tratamiento antitrombótico con cualquier agente, la incidencia de los eventos trombóticos va disminuyendo pero al mismo tiempo aumenta la posibilidad de complicaciones hemorrágicas.

Es decir que todo agente antitrombótico o anticoagulante, tiene una ventana o zona de respuesta terapéutica segura en la que la posibilidad de trombosis es la mínima aceptable y que, además, no tiene un riesgo inaceptable de complicaciones hemorrágicas.

Lo comentado en el párrafo anterior lo mostramos con un gráfico muy explicativo de un trabajo de Fuster valorando la intensidad del tratamiento con warfarina y la posibilidad de embolismo cardiogénico (ictus cerebral) según el valor del INR (Fig 5). Cuando el INR está por debajo de 2.0 el efecto anticoagulante (antitrombótico) es incompleto, pero con INR por encima de 3.0 aumenta de forma importante la posibilidad de hemorragia intracerebral sin que haya una disminución apreciable y significativa del riesgo tromboembólico<sup>23</sup>.

**Pautas ACC/AHA/ESC 2006: pacientes con FA.  
Balance riesgo/beneficio de la terapéutica con warfarina**



**Figura 5.**

La búsqueda del anticoagulante “perfecto” al menos para los procedimientos endovasculares percutáneos, continúa. Se está probando un nuevo sistema antitrombótico + antídoto, como el REG-1 (Revolixys Kit, Regado Biosciences), un producto que tiene dos componentes: por un lado, un aptámero anticoagulante (inhibidor de ARN) dirigido contra el factor IXa, llamado *pegnivacogin*, que viene con su antídoto específico, un oligonucleótido llamado *anivamersen*. El estudio fase 3, REGULATE-PCI, (la fase 2 se presentó como estudio RADAR), hasta ahora ha presentado serios inconvenientes alérgicos<sup>24</sup>.

No deja de ser un enfoque interesante la combinación del antitrombótico y su antídoto comercializados de forma conjunta aunque hasta ahora las severas reacciones alérgicas que produce siguen provocando la suspensión de los estudios clínicos<sup>25</sup>.

## **Bibliografía : Introducción y capítulo 1.**

- <sup>1</sup> Fuster, V, Gersh B, Giuliani E Tajik A, Brandenburg R, Frye R. The natural history of idiopathic dilated cardiomyopathy Am J Cardiol 1981;47:525-530.
- <sup>2</sup> Wong CM , Hawkins NM, Petrie MC, Jhund PS, Gardner RS, Ariti CA et al. Heart Failure in Younger Patients.The Meta-Analysis Global Group in Chronic Heart Failure (MAGGIC).Eur Heart J. 2014;35:2714-2721.
- <sup>3</sup> Ibidem 1
- <sup>4</sup> **Badar AA, Perez-Moreno AC, Jhund PS, Wong CM, Hawkins NM, Cleland JG, et al.** Relationship Between Angina Pectoris and Outcomes in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction.An Analysis of the Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure (CORONA) Eur Heart J. 2015;35:3426-3433.
- <sup>5</sup> Maron BJ, Gardin JM, Flack JM, Gidding SS, Kurosaki TT, Bild DE.. Prevalence of hypertrophic cardiomyopathy in a general population of young adults. Echocardiographic analysis of 4111 subjects in the CARDIA study. Coronary Artery Risk Development in (Young) Adults. Circulation, 1995; 92, 785–789.
- <sup>6</sup> Alcalai R, Seidman JG, Seidman CE. Genetic basis of hypertrophic cardiomyopathy: from bench to the clinics. J. Cardiovasc. Electrophysiol. 2008; 19:104–110.
- <sup>7</sup> Vadmann H, Nielsen PB, Hjortshøj SP, Riahi S, Rasmussen LH, Lip GYH; et al. Atrial Flutter and Thromboembolic Risk: A Systematic Review. Heart. 2015;101:1446-1455.
- <sup>8</sup> Kadlecová P, Andel R, Mikulij R, Handing EP, Pedersen NL.. Alcohol Consumption at Midlife and Risk of Stroke During 43 Years of Follow-Up. Cohort and Twin Analyses. Stroke .Published online before print January 29, 2015, doi: 10.1161/SgtrokeAHA. 114.006724.
- <sup>9</sup> Oliphant CS, Justin McCullough J, Hashim T and Khouzam RN. Vitamin K Antagonist Use for All Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy and Atrial Fibrillation.Analysis of he Literature and Guideline Review. Future Cardiol. 2014;10:229-233.
- <sup>10</sup> Jensen AS, Idorn L, Nørager B, Vejlsstrup N; Sondergaardet L. Anticoagulation in adults with congenital heart disease. The Who, the When and the How. Heart, 2015;101:424-429.
- <sup>11</sup> Murray GDW, Best CH. Heparin and the thrombosis of veins following injury. Surgery, 1937;2:163-87.
- <sup>12</sup> Johnson FA, Kirkwood TBL, Stirling Y, Pérez-Requejo JL, Ingram GIC, Banham DR, Brozovic M. Four heparin preparations: anti-Xa potentiating effect of heparin after subcutaneous injection. Thromb Haemostas, 1976;35:586-91.
- <sup>13</sup> Stone GW, Mehran R, Goldstein P, Witzenbichler B, va't Hof A, Guagliumi G et al. Bivalirudin Versus Heparin With or Without Glycoprotein IIb/IIIa Inhibitors in Patients With STEMI Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention. Pooled Patient-Level Analysis From the HORIZONS-AMI and EUROMAX Trials J Am Coll Cardiol. 2015;65:27-38.
- <sup>14</sup> Pirmohamed M. Warfarin: almost 60 years old and still causing problems. Br J Phamacol, 2006;62:509-11.
- <sup>15</sup> D'Andrea G,D'Ambrosio RL, Di Perna P, Chetta PM, R. Santacroce R, Brancaccio V, et al. A polymorphism in the VKORC1 gene is associated with an interindividual variability in the dose-anticoagulant effect of warfarin. Blood 2005;105:645-9.
- <sup>16</sup> Mega JL, Walker JR, Ruff CT, Vandell AG, Nordio F, Deenadayalu N et al. Genetics and the clinical response to warfarin and edoxaban: findings from the randomised double-blind ENGAGE AF-TIMI 48 trial. Lancet, 2015;385:2280-87.
- <sup>17</sup> Lai YF, Cheen MHH, Lim SH, Yeo FHI, Nah SC, Kong MC et al. The effects of fasting in Muslim patients taking warfarin. J Throm Haemost, 2014;12:349-354.

- 18 Goldstein JN, Refaai MA, Milling TJ Jr, Lewis B, Goldberg-Albers R, Huq BA et al. Four-factor prothrombin complex concentrate versus plasma for rapid vitamin K antagonist reversal in patients needing urgent surgical or invasive interventions: a phase 3b, open-label, non-inferiority, randomised trial. *Lancet*, 2015;385:2077-87.
- 19 Azoulay L, Dell'Ániello S, Simon TA, Renoux C, Suissa S. Initiation of warfarin in patients with atrial fibrillation: early effects on ischaemic strokes. *Eur Heart J*, 2014;35:1881-7.
- 20 Ogunsua AA, Touray S, Liu JK, Escobar J, Ip T, Gore J. Body mass index predicts major bleeding risks in patients on warfarin. *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology/Peripheral Vascular Disease (ATVB/PVD) 2015 Scientific Sessions*. May 8, 2015; San Francisco, CA. Abstract 388.
- <sup>21</sup> Sosa Rosado JM. Nuevos anticoagulantes orales en la prevención de fenómenos tromboembólicos en la fibrilación auricular no-valvular. *ANN Fac Med*. v74, n2, Lima, abril/jun 2013.
- <sup>22</sup> Suero méndez C. Los nuevos anticoagulante orales en la fibrilación auricular: preguntas y respuestas para el "emergenciólogo". *Emergencias* 2013;25:123-36.
- 23 Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen M. et al. Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation. *Circulation* 2006;114:e257-2354.
- 24 Mehran R, Lincoff A, Zelenkofske S, Povsic TJ, Huang Z, Armstrong PW, et al. A randomized, open-label, multi-center, active-controlled, parallel group study to determine the efficacy and safety of the REG1 anticoagulation system compared to bivalirudin in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *American College of Cardiology 2015 Scientific Sessions*; March 14, 2015; San Diego, CA. Abstract 402-12
- 25 Lincoff, AM, Mehran R, Povsic TJ, Zelenkofske SL, Huang Z, Armstrong PW, Lincoff, AM et al, on behalf of the REGULATE-PCI Investigators. Effect of the REG1 anticoagulation system versus bivalirudin on outcomes after percutaneous coronary intervention (REGULATE-PCI): a randomised clinical trial. *Lancet* 2016;387:349-356.