



REVISIÓN

Nuevos anticoagulantes orales en el tratamiento de la trombosis venosa profunda

F.S. Lozano Sánchez

Servicio de Angiología y Cirugía Vasculard, Hospital Universitario de Salamanca, Salamanca, España

Recibido el 15 de diciembre de 2011; aceptado el 23 de abril de 2012

Disponible en Internet el 24 de mayo de 2012

PALABRAS CLAVE

Trombosis venosa profunda;
Heparina;
Antivitaminas K;
Heparina de bajo peso molecular;
Dabigatran;
Rivaroxaban

KEYWORDS

Deep venous thrombosis;
Heparin;
Anti-vitamin K;
Low molecular weight heparin;
Dabigatran;
Rivaroxaban

Resumen El tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) puede cambiar con la aparición de los nuevos antitrombóticos.

Actualmente existe una clara apuesta por los anticoagulantes de administración oral, inicio de actividad precoz y una diana específica y directa anti-Xa o anti-IIa. En el tratamiento de la TVP ya disponemos de resultados procedentes de dos ensayos clínicos fase III: RE-COVER (dabigatran) y EINSTEIN-DVT/EXT (rivaroxaban). Conjuntamente existen otros dos ensayos (AMPLIFY [apixaban] y HOKUSAI [edoxabán]) muy avanzados, pero sin publicar sus resultados.

A la luz de los datos disponibles se puede concluir que los nuevos anticoagulantes orales son atractivos por múltiples razones, y que sus investigaciones apoyan la idea de poder reemplazar a los anticoagulantes convencionales (heparinas de bajo molecular y antivitaminas K) en el tratamiento de la TVP. A pesar de estos prometedores resultados, cada subgrupo de pacientes (oncológicos, obesos, etc.) requerirá de nuevas investigaciones.

© 2011 SEACV. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

New oral anticoagulants in the treatment of deep venous thrombosis

Abstract The treatment of deep venous thrombosis (DVT) may change with the appearance of the new antithrombotics.

There is currently a clear commitment to oral anticoagulant administration, starting early activity and a specific and direct anti-xa or anti-IIa target. We already have the results of two phase III clinical trials on the treatment of DVT: RE-COVER (dabigatran) and EINSTEIN-DVT/EXT (rivaroxaban). At the same time there are another two very advanced trials (AMPLIFY [apixaban] and HOKUSAI [edoxaban]), that have not yet published their results.

In the light of the available data, it can be concluded that the new oral anticoagulants are attractive for several reasons and that research supports the idea that they could replace conventional anticoagulants (low molecular weight heparins, anti-vitamin K) in the treatment of DVT. Despite these promising results, each patient sub-group (oncological, obese, etc.) will require new studies.

© 2011 SEACV. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Correo electrónico: lozano@usal.es

Introducción

La trombosis venosa profunda (TVP) es un problema de permanente actualidad, a causa de su frecuencia, gravedad, secuelas e implicaciones socioeconómicas.

La evolución del tratamiento de la TVP ha cursado paralela al descubrimiento y desarrollo de los anticoagulantes¹. A nadie se le escapa que en los últimos 50 años los anticoagulantes han salvado muchas vidas, siendo en la actualidad millones los pacientes en todo el mundo que utilizan estos fármacos para la prevención o el tratamiento de una gran variedad de problemas cardiovasculares. Los recientes avances en este campo, hace que algunos se refieran a esta época como «la nueva era de los anticoagulantes»².

La aparición de nuevos antitrombóticos, y concretamente de anticoagulantes orales (AO) junto a la posibilidad de modificar el tratamiento estándar de la TVP justifican esta publicación. El objetivo de la misma es presentar y discutir los resultados de los ensayos RE-COVER³ y EINSTEIN-DVT/EXT⁴, que aportan datos relevantes y que inducen a pensar que es posible eliminar de los protocolos terapéuticos de la TVP no solo las antivitaminas K (acenocumarol o warfarina [AVK]), sino también las heparinas de bajo peso molecular (HBPM) por un solo fármaco oral. La importancia de estos ensayos ya han motivando numerosos editoriales, correspondencia y artículos de opinión⁵⁻¹⁷.

Desarrollo del tema

El tratamiento actual más aceptado de la TVP consiste en la utilización de una HBPM (fase aguda) seguida posteriormente, por un tiempo variable, de una AVK (fase de prevención de recurrencias). No obstante, aunque las HBPM y las AVK han mostrado ser seguras y efectivas en la práctica clínica, presentan diversos inconvenientes y limitaciones.

Las HBPM presentan tres problemas importantes, como son el efecto acumulativo en la insuficiencia renal, la no disponibilidad de un antídoto plenamente eficaz y, aunque con menor frecuencia que la heparina no fraccionada, su implicación en la trombocitopenia inmune inducida por heparina. Por su parte, las AVK son de administración oral, pero de inicio y parada lenta (2-5 días), y poseen un elevado grado de variabilidad intra e interindividual; ello, asociado al hecho de poseer una ventana terapéutica estrecha, obliga a que sea necesaria la monitorización analítica. Otros inconvenientes y limitaciones se aprecian en la [tabla 1](#)¹⁸.

El progreso de la farmacología en búsqueda del anticoagulante ideal ha propiciado la aparición de otros nuevos^{19,20}. De entre todos ellos la apuesta más importante por parte de la industria farmacéutica (a través de ensayos multicéntricos) son los anticoagulantes de administración oral (hecho que los hace enormemente atractivos), con un inicio de actividad precoz y una diana específica y directa anti-Xa o anti-IIa.

La información disponible de los AO sobre el tratamiento de la TVP, con el desarrollo clínico más avanzado son el dabigatran etexilato (RE-COVER) y el rivaroxaban (EINSTEIN). Los ensayos sobre apixaban (AMPLIFY) y edoxabán (HOKUSAI) están por finalizar/publicar sus resultados ([tabla 2](#))^{21,22}.

Tabla 1 Limitaciones y consecuencias del empleo de antagonistas de la vitamina K (AVK)

Limitación	Consecuencia
<i>Inicio de acción lento</i>	Necesidad de solapar con heparina
<i>Cinética / dinámica no predecible:</i>	
Variaciones genéticas	Dosis variables
Interacciones con la dieta/medicamentos	Necesidad de frecuentes controles
<i>Rango terapéutico estrecho</i>	Necesidad de frecuentes controles
<i>Necesidad de frecuentes controles</i>	Coste laboral y económico
<i>Teratogenicidad</i>	Contraindicado en el embarazo

Ensayo RE-COVER

Se inició en febrero de 2006 y fue publicado en diciembre de 2009; esponsorizado por Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals (ClinicalTrials.gov, NCT00291330)³.

La hipótesis del RE-COVER es que dabigatran, un inhibidor oral directo de la trombina y de efecto anticoagulante predecible, puede ser una terapia alternativa a la warfarina en pacientes con enfermedad tromboembólica venosa.

Se trata de un estudio aleatorizado, doble ciego y multicéntrico (incluye varios centros españoles) con el objetivo de buscar la no inferioridad del producto ensayado frente al control en pacientes con enfermedad tromboembólica venosa, que recibieron inicialmente terapia de anticoagulación parenteral durante una media de 9 días. Se comparó dabigatran oral (150 mg dos veces al día) con warfarina (dosis ajustada para alcanzar un INR de 2-3). Las variables principales de eficacia fueron la incidencia de tromboembolismo venoso recurrente sintomático confirmado y las muertes relacionadas. Las variables de seguridad incluyen los eventos hemorrágicos, los síndromes coronarios agudos, otros eventos adversos y los resultados de las pruebas de función hepática.

Treinta de 1.274 pacientes asignados al azar para recibir dabigatran (2,4%), en comparación con 27 de los 1.265 pacientes asignados a warfarina (2,1%), presentaron tromboembolismo venoso recurrente. Los episodios de hemorragia mayor aparecieron en 20 pacientes con dabigatran (1,6%) y en 24 con warfarina (1,9%); los episodios de sangrado relevante (mayor + no mayor pero relevante) se observaron en 71 pacientes asignados a dabigatran (5,5%) y 111 pacientes del grupo warfarina (8,8%). El número de muertes, síndromes coronarios agudos y las pruebas anormales de función hepática fueron similares en ambos grupos. Los eventos adversos que provocaron la interrupción del fármaco del estudio se produjeron en el 9,0% de los pacientes asignados a dabigatran y en el 6,8% de los asignados a warfarina. Se puede encontrar más información al respecto en la [tabla 3](#).

Los autores concluyen que una dosis fija de dabigatran es tan eficaz como la warfarina en el tratamiento de la enfermedad tromboembólica venosa; conjuntamente su perfil de

Tabla 2 Ensayos clínicos-fase III con anticoagulantes orales en el tratamiento de la trombosis venosa profunda

Fármaco	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxabán
Nombre del ensayo	RE-COVER	EINSTEIN-DVT	AMPLIFY	HOKUSAI
Diseño	Doble ciego	Abierto	Doble ciego	Doble ciego
	No inferioridad	No inferioridad	No inferioridad	No inferioridad
N.º de pacientes	2.564	4.597	3.816	7.500
HNF/HBPM inicial	Obligatorio (> 5 d)	Opcional (máx. 36 h)	Opcional (máx. 36 h)	Obligatorio (6-12 d)
Dosis	150 mg/12 h	15 mg/12 h (21 d)	10 mg/12 h (7 d)	80 mg/24 h
	-	20 mg/24 h	5 mg/12 h	-
Duración (meses)	6	3, 6, 12	6	3-12
Estado del ensayo	Finalizado ³	Finalizado ⁴	Reclutamiento	Reclutamiento

Schulman et al³; Einstein investigators⁴.

Tabla 3 Dabigatran en el tratamiento de las TVP proximales y/o de la embolia pulmonar (estudio RE-COVER)³

	Dabigatran (n= 1.274)	Warfarina (n= 1.265)	p
<i>Resultados de eficacia</i>			
ETV recurrente (6 meses)	30 (2,4%)	27 (2,1%)	NS
Muertes relacionadas	1 (0,1%)	3 (0,2%)	NS
<i>Resultados de seguridad</i>			
Hemorragias mayores	20 (1,6%)	24 (1,9%)	NS
Hemorragias relevantes ^a	71 (5,5%)	111 (8,8%)	0,002
Síndromes coronarios agudos	5 (0,4%)	3 (0,2%)	NS
Otros eventos adversos ^b	115 (9,0%)	86 (6,8%)	0,05
<i>Otros resultados</i>			
Alteración de pruebas hepáticas ^c	2 (0,2%)	4 (0,4%)	NS

Schulman et al³.

ETV: enfermedad tromboembólica venosa; NS: no significativo; TVP: trombosis venosa profunda.

^a Hemorragias mayores + no mayores pero clínicamente relevantes.

^b Eventos adversos que provocaron la interrupción del fármaco

^c Alanina aminotransferasa > 3 del límite normal + bilirrubina > 2 del límite normal.

seguridad es similar a warfarina, con la ventaja de no requerir monitorización de laboratorio.

Programa EINSTEIN

Lo configuran tres ensayos fase III: EINSTEIN-DVT (tratamiento de la TVP, incluidas fase aguda y de prevención de recurrencias), EINSTEIN-PE (tratamiento de la embolia pulmonar), y EINSTEIN-EXT (sobre la extensión de la profilaxis secundaria, después de finalizado el tratamiento de una TVP). En diciembre de 2010 se publicaron los resultados del primer y tercer ensayo (esponsorizado por Bayer Schering Pharma y Ortho-McNeil. ClinicalTrials.gov, NCT00440193 y NCT00439725)⁴.

EINSTEIN-DVT: la hipótesis de este estudio es que rivaroxaban, un inhibidor selectivo del factor Xa por vía oral, podría simplificar el tratamiento integral de la TVP (fase aguda y de prevención de recurrencias) mediante la administración de una dosis fija del fármaco y sin necesidad de monitorización de laboratorio.

El ensayo se diseñó con las siguientes características: multicéntrico (incluidos unos pocos hospitales españoles) abierto, aleatorizado y controlado. Se marcó como objetivo

la no inferioridad del rivaroxaban oral en monoterapia (un comprimido de 15 mg/12 horas durante las primeras 3 semanas, seguido posteriormente de un comprimido de 20 mg/24 horas) frente al tratamiento estándar de las TVP (enoxaparina subcutánea seguida de un AVK [warfarina o acenocumarol]) durante 3, 6 o 12 meses en pacientes con TVP aguda (proximal) sintomática confirmada y sin síntomas de embolismo pulmonar. La variable principal de eficacia fue el tromboembolismo venoso recurrente. La variable principal de seguridad la hemorragia mayor o no mayor, pero clínicamente relevante.

El estudio incluyó 3.449 pacientes (1.731 para rivaroxaban y 1.718 para enoxaparina-AVK). Rivaroxaban presentó una eficacia (variable principal) no inferior al control, de 36 eventos (2,1%) frente a 51 eventos con enoxaparina-AVK (3,0%). El resultado principal de seguridad fue del 8,1% en cada grupo. Las pruebas anormales de función hepática fueron similares en ambos grupos. Se pueden encontrar más datos en la [tabla 4](#).

EINSTEIN-EXT: realizado en paralelo al EINSTEIN-DVT, con el objetivo de valorar la eficacia/seguridad de prolongar la profilaxis secundaria más allá del tiempo habitual (6-12 meses). Para ello se construyó un estudio doble ciego y aleatorizado con la finalidad de buscar la superioridad

Tabla 4 Rivaroxaban en el tratamiento de las TVP sintomáticas y proximales sin embolia pulmonar asociada (estudio EINSTEIN-DVT)⁴

	Rivaroxaban (n= 1.731)	Enoxaparina - AVK (n= 1.718)	p
<i>Resultados de eficacia</i>			
ETV recurrentes	36 (2,1%)	51 (3,0%)	NS
<i>Resultados de seguridad</i>			
Hemorragias mayores	14 (0,8%)	20 (1,2%)	NS
Hemorragias relevantes ^a	139 (8,1%)	138 (8,1%)	NS
<i>Otros resultados</i>			
Beneficio clínico neto ^b	51 (2,9%)	73 (4,2%)	0.03
Alteración de pruebas hepáticas ^c	2 (0,1%)	4 (0,2%)	NS

Einstein investigators⁴.

ETV: enfermedad tromboembólica venosa; NS: no significativo; TVP: trombosis venosa profunda.

^a Hemorragias mayores + no mayores pero clínicamente relevantes.

^b Beneficio clínico neto = eventos tromboembólicos recurrentes + hemorragias mayores.

^c Alanina aminotransferasa > 3 del límite normal + bilirrubina > 2 del límite normal.

del rivaroxaban (20 mg/día) frente a placebo, en un tratamiento adicional de 6-12 meses después de que los pacientes completaran los 3-6-12 meses del habitual tratamiento para su enfermedad tromboembólica venosa. Las variables principales de eficacia y seguridad investigadas fueron las mismas que las referidas para el EINSTEIN-DVT.

Se incluyeron 602 (grupo rivaroxaban) y 594 pacientes (placebo). Rivaroxaban presentó una superior eficacia al placebo (1,3 vs 7,1% de eventos tromboembólicos recurrentes) ($p < 0,001$). Cuatro pacientes del grupo rivaroxaban (0,7%) presentaron hemorragias mayores no mortales frente a ninguna del grupo placebo ($p = 0,11$).

La conclusión de los autores sobre los ensayos EINSTEIN-DVT y EXT fue que rivaroxaban ofrece una forma simple (un solo fármaco, sin controles) para enfocar el tratamiento a corto plazo (fase aguda) y prolongado de la TVP, que puede mejorar el perfil de beneficio/riesgo de la anticoagulación estandar.

Comentarios metodológicos a los ensayos

1. Sobre el diseño: el estudio EINSTEIN-DVT fue abierto, no doble ciego como RE-COVER o EINSTEIN-EXT; ello pudo suponer un sesgo de sospecha diagnóstica, si bien como refieren los responsables del EINSTEIN en la discusión de la publicación, no influyó en los resultados finales.
2. Sobre la muestra: una diferencia importante entre los ensayos que comentamos son el tipo de pacientes incluidos. Mientras que EINSTEIN-DVT selecciona un grupo uniforme (100% de TVP proximales y sin síntomas de embolia pulmonar [EP]), RE-COVER incluye un 70% de pacientes con TVP proximales, otro 20% con EP estables hemodinámicamente y finalmente un 10% con asociación de TVP+EP. En ambos ensayos, la patología de los pacientes incluidos fue objetivada mediante pruebas complementarias. Otros aspectos: a) la edad media de los pacientes (unos 55 años en ambos ensayos) aparentemente es muy baja si tenemos en cuenta los pacientes de nuestro entorno, aunque es bien cierto que fueron equiparables en los diferentes grupos investigados; b) ambos estudios incluyeron

pacientes catalogados de «riesgo de recidiva»; así más del 25 y 19% de los pacientes (RE-COVER y EINSTEIN-DVT respectivamente) presentaban antecedentes de enfermedad tromboembólica venosa previa; conjuntamente más del 60% de los casos incluidos en el EINSTEIN (no existen datos en RE-COVER) eran de causa desconocida o idiopática (es decir, sin factor de riesgo temporal); c) por último, se echa en falta en ambos ensayos la presencia de pacientes habituales (poblaciones especiales: más oncológicos, obesos, etc.); de hecho, los propios autores de los ensayos califican como moderada la población de pacientes con cáncer (5% en RECOVER y 6,8% en EINSTEIN). Debemos entender que estas subpoblaciones serán objeto de estudio en futuros ensayos.

3. Sobre la medicación: las diferentes dosis empleadas de rivaroxaban (inicialmente 3 semanas cada 12 horas y después cada 24 horas), ciertamente se han acordado basándose en un estudio previo²³, y por ello son indiscutibles, pero también es bien cierto que complican ese intento de simplificación que presenta la hipótesis del ensayo.
4. Aunque en los grupos controles de ambos ensayos se informó de la existencia de una buena calidad terapéutica, hay que señalar que el porcentaje de tiempo con un INR en rango terapéutico se cifró en el 59,9 y 58% para RE-COVER y EINSTEIN respectivamente. De todos modos, estos porcentajes son similares al reportado previamente en otro ensayo²⁴.

Comentarios sobre los resultados (tablas 3 y 4)

1. Eficacia (eventos tromboembólicos recurrentes): tanto dabigatran como rivaroxaban han mostrado eficacia no inferior respecto a sus comparadores (warfarina y enoxaparina-AVK respectivamente).
2. Seguridad: con ambos fármacos se han observado igual número de hemorragias mayores. Sin embargo, otro parámetro de seguridad (hemorragias mayores o no mayores pero clínicamente relevantes) fue superior en el grupo warfarina respecto del grupo dabigatran.

3. Otros parámetros:
 - Dabigatran, respecto de su comparador, presentó un mayor número de eventos adversos que provocaron la interrupción del fármaco.
 - Rivaroxabán, respecto de su comparador, presentó un mayor beneficio clínico neto (definido como la combinación de tromboembolismo venoso recurrente más hemorragia mayor).
 - Los resultados de eficacia y seguridad de dabigatran y rivaroxabán fueron consistentes independientemente de la edad, peso, sexo, aclaramiento de creatinina o ser portador de un cáncer.
4. En ambos ensayos las pruebas hepáticas no mostraron ninguna señal de hepatotoxicidad en el grupo ensayo. Este aspecto es muy relevante, dados los antecedentes históricos de otros fármacos anticoagulantes orales (ximelagatrán).

Qué aportan a la práctica clínica

Los AO en general están llamados a sustituir a las AVK, e incluso a las HBPM, en el tratamiento de las TVP²⁵. Los estudios publicados hasta el momento con AO generan buenas expectativas en el tratamiento de la TVP. El primer ensayo fue RE-COVER³, que mostró que el fármaco ensayado (dabigatran) es una alternativa efectiva y segura a la warfarina, con la ventaja de no precisar controles periódicos del laboratorio. El segundo ensayo realizado con rivaroxaban (EINSTEIN-DVT/EXT)⁴, si bien no es comparable con el anterior, al ser diferentes tanto en sus objetivos como en diversos aspectos metodológicos ya comentados, también ha mostrado efectividad y seguridad.

A la vista de los primeros datos del programa EINSTEIN podemos decir que rivaroxaban presenta un enorme potencial, pues simplifica el tratamiento global de la TVP (dosis fija, oral y sin controles). Al igual que dabigatran no presenta las limitaciones de las AVK, lo que puede optimizar el tratamiento si se cuida la adherencia al mismo, y finalmente presenta ventajas para pacientes y facultativos. Conjuntamente —y ello es lo más significativo— frente a Dabigatran ofrece la posibilidad de aportar un tratamiento único de la TVP.

De forma específica en la fase aguda rivaroxaban, por su rápida actividad, es equiparable en efectividad a las HBPM, sin la necesidad de «un pinchazo», que puede requerir la ayuda de un profesional, aunque se realice en el medio ambulatorio. Sin embargo, donde más mejoras se aprecian es en la fase de prevención de recurrencias, porque no se necesitan 2-3 días para hacer el paso HBPM-AVK y porque no se precisan controles analíticos periódicos para el ajuste de dosis, aspecto que comparte con dabigatran. Todo ello debe mejorar la aceptación por parte de los pacientes, sobre todo cuando se requiera un tratamiento ambulatorio de inicio y prolongado en el tiempo. Conjuntamente debe mejorar, aunque no está evaluada, la calidad de vida de estos pacientes.

Podríamos decir que estamos en los albores de unificar el tratamiento de la TVP en un contexto ambulatorio integral. Como acertadamente refiere Ageno²⁶ estamos a punto de simplificar tanto el manejo de la TVP que prácticamente solo se precisa objetivar su existencia.

Aspectos prácticos por resolver

Será difícil disponer de información sobre la eficacia y seguridad en pacientes habitualmente excluidos de los ensayos, como son los afectos de insuficiencia renal, de insuficiencia hepática o las embarazadas.

Otro aspecto fundamental será cómo abordar el seguimiento de los pacientes tratados para evitar problemas de adhesión o errores en la toma de estos fármacos, puesto que la no necesidad de monitorización deja obsoleta la actual estructura de control del tratamiento anticoagulante.

Será importante establecer, en caso de necesidad, cuál es el mejor método analítico de control y cuáles son los niveles óptimos de tratamiento.

Un aspecto controvertido de los nuevos anticoagulantes es la inexistencia (por el momento) de antídoto, aspecto complicado en aquellos de vida media larga.

Será importante confirmar para estas moléculas la inexistencia de efectos secundarios graves inesperados.

Finalmente, es crucial señalar que el coste de estos fármacos es superior a las HBPM y muy superior a las AVK. Probablemente ello cambie con el tiempo, cuando se amortice la inversión realizada en investigación, y sobre todo cuando se publiquen estudios farmacoeconómicos (que incluyan ahorro en personal, de controles analíticos, etc.).

Aunque en la novena edición de las conocidas guías de la ACCP, recientemente publicadas, dabigatran y rivaroxaban han saltado del capítulo «Nuevos fármacos antitrombóticos»²⁷ al de «Terapia anticoagulante oral»²⁸ como fármacos ya consolidados, es lógico que la existencia actual de solo 2 o 3 ensayos publicados (si contamos la parte de EINSTEIN-EXT) sobre el tratamiento de la TVP con AO impida solucionar todas las dudas que tenemos sobre estos fármacos²⁹. Todo lo contrario, seguramente el empleo de estos nuevos AO promoverán nuevas preguntas: ¿disminuirán las recurrencias?, ¿tendrán estos fármacos algún efecto sobre la reducción del trombo y la preservación valvular?, ¿podremos disminuir la frecuencia de síndrome postrombótico? A este respecto el ensayo EINSTEIN-EXT debe confirmar el perfil de eficacia/seguridad del fármaco para permitir una profilaxis secundaria indefinida en pacientes de riesgo permanentemente elevado. Se abre así una nueva puerta a la duración de la profilaxis secundaria en pacientes con riesgo, denominemos «intermedios» pero permanentes, que permitirán disminuir el número de recurrencias (siempre que se pague un bajo precio de hemorragias), pero sobre todo tendremos a los pacientes bien anticoagulados después de la fase aguda, y no como sucede actualmente cuando empleamos AVK, pues ya mencionamos que solo algo más de la mitad de pacientes presentan INR en rango terapéutico (y por tanto con riesgo de recidivas si es por defecto o de hemorragia si es por exceso). Pero esto es otra historia.

Conclusión

Los nuevos AO son atractivos por múltiples razones, y sus investigaciones apoyan la idea de reemplazar los anticoagulantes convencionales. En concreto rivaroxaban ofrece una simplificación (un solo fármaco y sin controles) de todo el periodo terapéutico de la TVP (fase aguda y de prevención de recurrencias), con una eficacia y seguridad similar

al tratamiento estandar (HBPM y AVK). Conjuntamente, dabigatran es una alternativa eficaz y segura al empleo de las AVK en el periodo de recurrencia de las TVP. A pesar de estos prometedores resultados de ambos productos, cada subgrupo de pacientes (oncológicos, obesos, etc.) requerirá de nuevas investigaciones.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de la correspondencia.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Wardrop D, Keeling D. The story of the discovery of heparin and warfarin. *Br J Haematol.* 2008;141:757-63.
2. Bounameaux H. The novel anticoagulants: entering a new era. *Swiss Med Wkly.* 2009;139:60-4.
3. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Mismetti P, Schellong S, Eriksson H, et al., RE-COVER Study Group. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2009;361:2342-52.
4. Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, Buller HR, Decousus H, Gallus AS, et al., EINSTEIN Investigators. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2010;363:2499-510.
5. Constantinescu MC. Dabigatran is as effective as Warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism - the RE-COVER study. *Maedica (Buchar).* 2010;5:77-8.
6. Dahl OE, Huisman MV. Dabigatran etexilate: advances in anticoagulation therapy. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2010;8:771-4.
7. Gandara E. Dabigatran was noninferior to warfarin for preventing recurrent venous thromboembolism. *Ann Intern Med.* 2010;152:JC4-7.
8. Nunnelee JD. Review of an Article: Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism (2009). *J Vasc Nurs.* 2010;28:84.
9. Peetz D, Lackner KJ. Dabigatran versus warfarin for venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2010;362:1050.
10. Prandoni P, Taher A. Insights from the dabigatran versus warfarin trial in patients with venous thromboembolism (the RE-COVER trial). *Expert Opin Pharmacother.* 2010;11:1035-7.
11. Teachey DT. Dabigatran versus warfarin for venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2010;362:1050.
12. Hylek EM. Therapeutic potential of oral factor xa inhibitors. *N Engl J Med.* 2010;363:2559-61.
13. Landman GW, Gans RO. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2011;364:1178.
14. Nunnelee JD. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *The EINSTEIN Investigators. J Vasc Nurs.* 2011;29:89.
15. 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.
16. Rosenberg DJ, Ansell J. Oral rivaroxaban for acute DVT, or long term for VTE, is as effective as enoxaparin followed by a vitamin K antagonist for preventing recurrence, with no increase in bleeding complications. *Evid Based Med.* 2011;16:139-40.
17. Steurer J. Rivaroxaban as therapy of deep venous thrombosis equally as effective as current anticoagulation with heparin and vitamin K antagonist. *Praxis (Bern 1994).* 2011;100:890-989.
18. Bauer KA. New anticoagulants. *Curr Opin Hematol.* 2008;15:509-15.
19. Weitz JI, Bates SM. New anticoagulants. *J Thromb Haemost.* 2005;3:1843-53.
20. Denas G, Pengo V. Emerging anticoagulants. *Expert Opin Emerg Drugs.* 2011;16:31-44.
21. Galanis T, Thomson L, Palladino M, Merli GJ. New oral anticoagulants. *J Thromb Thrombolysis.* 2011;31:310-20.
22. Harbrecht U. Old and new anticoagulants. *Hamostaseologie.* 2011;31:21-7.
23. Buller HR, Lensing AW, Prins MH, Agnelli G, Cohen A, Gallus AS, et al., Einstein-DVT Dose-Ranging Study investigators. 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.
24. Buller HR, Cohen AT, Davidson B, Decousus H, Gallus AS, Gent M, et al. Idaraparinux versus standard therapy for venous thromboembolic disease. *N Engl J Med.* 2007;357:1094-104.
25. Tsiara S, Pappas K, Boutsis D, Laffan M. New oral anticoagulants: should they replace heparins and warfarin? *Hellenic J Cardiol.* 2011;52:52-67.
26. Ageno W. Recent advances in the management of venous thromboembolism. *Korean J Hematol.* 2010;45:8-13.
27. Weitz JI, Eikelboom JW, Samama MM. *New Antithrombotic Drugs: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis*, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012;141(2 Suppl):e120S-151eS.
28. Ageno W, Gallus AS, Wittkowsky A, Crowther M, Hylek EM, Palareti G. *Oral Anticoagulant Therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis*, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012;141(2 Suppl):e44S-88eS.
29. DeLoughery TG. Practical aspects of the oral new anticoagulants. *Am J Hematol.* 2011;86:586-90.