



SOCIEDAD
COLOMBIANA
DE CARDIOLOGÍA Y
CIRUGÍA CARDIOVASCULAR

Revista Colombiana de Cardiología

www.elsevier.es/revcolcar



ARTÍCULO ESPECIAL

Uso de anticoagulantes directos en situaciones especiales



The use of direct anticoagulants in special situations

Mauricio Duque-Ramírez^{a,b,c,*}, Juan Carlos Díaz-Martínez^{a,b,c},
Jorge Eduardo Marín-Velásquez^{a,b,c}, Jorge Enrique Velásquez-Vélez^{a,b,c,d,e},
Julián Miguel Aristizábal-Aristizábal^{a,b,c,f} y William Uribe-Arango^{a,b,c,e}

^a Universidad CES, Medellín, Colombia

^b CES Cardiología, Clínica CES, Medellín, Colombia

^c Servicio de Electrofisiología, Clínica Las Américas, Medellín, Colombia

^d Clínica Somer, Rionegro, Colombia

^e Centros Especializados de San Vicente Fundación, Rionegro, Colombia

^f Clínica El Rosario, Medellín, Colombia

Recibido el 20 de octubre de 2016; aceptado el 22 de noviembre de 2016

Disponible en Internet el 5 de diciembre de 2016

Con el aumento progresivo en el uso de nuevos anticoagulantes orales, el clínico se encontrará de manera cada vez más frecuente con situaciones en las cuales el empleo de estos medicamentos requiere una evaluación minuciosa de su utilidad y de la evidencia. Con el fin de facilitar esta labor, en este capítulo se evaluarán distintas situaciones clínicas en las cuales el uso de los nuevos anticoagulantes orales puede plantear un reto para el médico tratante.

Selección del nuevo anticoagulante oral de acuerdo con las características clínicas del paciente

Impacto en la prevención de eventos tromboembólicos y cerebro-vasculares de nuevos anticoagulantes orales vs. warfarina

Sólo dabigatrán 150 mg cada 12 horas y apixabán 5 mg cada 12 horas fueron superiores a warfarina. Por el contrario,

ácido acetilsalicílico (ASA) y ASA más clopidogrel, mostraron mayor frecuencia de eventos tromboembólicos y cerebro-vasculares en relación con warfarina. Dabigatrán 110 mg cada 12 horas, edoxabán 30 mg y 60 mg y rivaroxabán no mostraron diferencias en comparación con warfarina (no inferioridad)¹. Al confrontar entre los anticoagulantes directos, dabigatrán 150 mg cada 12 horas se asoció con menos eventos respecto a dabigatrán 110 mg cada 12 horas, edoxabán 30 y 60 mg al día y rivaroxabán 20 mg al día².

Comparación indirecta de la eficacia de los nuevos anticoagulantes orales

Varios estudios han comparado de manera indirecta dabigatrán (150 mg dos veces al día y 110 mg dos veces al día), rivaroxabán y apixabán para los resultados de eficacia y seguridad^{3,4}. Si bien no se registraron diferencias considerables en cuanto a eficacia y seguridad, sí se observaron algunas. El riesgo de ataque cerebro-vascular isquémico o hemorrágico y embolia sistémica, fue significativamente más bajo con dabigatrán 150 mg cada 12 horas comparado con rivaroxabán, pero entre apixabán vs. dabigatrán (ambas

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mauricioduque@une.net.co
(M. Duque-Ramírez).

dosis) o rivaroxabán y dabigatrán 110 mg vs. rivaroxabán, las diferencias no fueron significativas.

El sangrado mayor fue significativamente más bajo con apixabán comparado con dabigatrán 150 mg cada 12 horas y rivaroxabán, pero no hubo diferencias con dabigatrán 110 mg cada 12 horas. El sangrado gastrointestinal fue significativamente más bajo con apixabán comparado con dabigatrán 150 mg cada 12 horas y rivaroxabán. El balance de eficacia y seguridad puede estar a favor de dabigatrán 150 mg o apixabán cuando el riesgo de ataque cerebrovascular es alto y a favor de dabigatrán 110 mg o apixabán cuando el riesgo de sangrado es alto. A la fecha y de acuerdo con los resultados de todos los estudios clínicos, los nuevos anticoagulantes orales, como alternativa a la warfarina o como terapia inicial para la prevención de tromboembolia en pacientes con fibrilación auricular no valvular, son una excelente opción^{3,4}. El uso de dosis única de rivaroxabán y edoxabán los hacen predilectos por parte de los pacientes que no tengan alguna de las salvedades ya descritas. Vale aclarar que los estudios que avalan cada uno de estos medicamentos, tienen diferencias significativas que dificultan la comparación directa de resultados, de modo que los datos presentados solo son una extrapolación de la evidencia actual. En tanto no existan comparaciones directas entre los distintos nuevos anticoagulantes orales, se sugiere considerarlos similares en su eficiencia en lo que respecta a prevención de eventos isquémicos.

Debido a que las diferencias en los resultados clínicos entre los nuevos anticoagulantes orales son pequeñas, la decisión sobre qué medicamento elegir debe basarse en las características propias del paciente.

1. *Edad avanzada*: dado el aumento en la prevalencia de fibrilación auricular con la edad, la reducción del riesgo absoluto de ataque cerebrovascular es significativamente mayor con el uso de nuevos anticoagulantes orales, sin diferencias significativas en el sangrado mayor cuando se compara con warfarina o ASA. Cuando la depuración de creatinina es mayor a 60 mg/dl, el comportamiento de todos los nuevos anticoagulantes orales es similar al de los pacientes menores de 75 años favoreciendo al dabigatrán 150 mg como prevención de ataque cerebrovascular o embolia sistémica, y al apixabán en la disminución de hemorragia intracerebral. Respecto al sangrado mayor en este tipo de pacientes, este último fue superior con relación a los otros nuevos anticoagulantes orales y a la warfarina.
2. *Falla renal*: quizás este es el punto más debatido, no solo en la literatura sino en la práctica clínica diaria. Cada uno de los nuevos anticoagulantes orales posee diferentes características de eliminación renal, hecho que afecta la decisión para elegir cuál de ellos utilizar. Dabigatrán tiene mayor eliminación renal (80%), seguido por edoxabán (35-50%), rivaroxabán (35%) y apixabán (25%). La frecuencia de sangrado aumenta acorde con la disminución de la tasa de filtración glomerular (TFG). Hasta ahora, el uso de los nuevos anticoagulantes orales, ha sido autorizado para TFG > 15 ml/min, y así se recomienda su uso:
 - *Dabigatrán*: la Administración de Drogas y Alimentos (FDA) aprobó dosis de 75 mg cada 12 horas para

TFG < 30 ml/min. Entre 30 y 49 ml/min se usan 150 mg cada 12 horas, excepto si hay alto riesgo de sangrado, razón por la cual la dosis deberá ser de 110 mg cada 12 horas.

- *Rivaroxabán*: se aprobó la dosis de 15 mg una vez al día para TFG entre 15 y 49 ml/min.
 - *Apixabán*: se debe ajustar la dosis a 2,5 mg cada 12 horas si cumple dos de los siguientes criterios: creatinina > 1,5 mg/dl, edad > 80 años, peso < 60 kg.
 - *Edoxabán*: estudios preliminares recomiendan disminuir en un 50% la dosis en aquellos pacientes con TFG entre 30 a 50 ml/min, peso < 60 kg y uso concomitante de inhibidores de la glicoproteína P⁵.
3. *Disfunción hepática*: a la fecha los estudios realizados en pacientes con disfunción hepática (clasificada de acuerdo con la escala Child – Pugh), han demostrado que rivaroxabán no debe usarse en pacientes con disfunción hepática y coagulopatía, incluyendo aquellos con Child – Pugh B y C; apixabán puede usarse con precaución en pacientes Child – Pugh A y B, o en aquellos con valores de AST y ALT de más de dos veces el límite superior de lo normal o bilirrubinas mayores a 1,5 veces, pero no en presencia de compromiso hepático severo o coagulopatía. Dabigatrán puede usarse en pacientes con Child – Pugh B, pero no en aquellos con valores de AST y ALT mayores a dos veces el límite superior de lo normal ni en presencia de compromiso hepático. Edoxabán no debe usarse en pacientes con compromiso hepático severo⁶.
 4. *Enfermedad coronaria*: el uso de ASA y clopidogrel en conjunto con warfarina, incrementa dos veces el riesgo de sangrado en comparación con warfarina sola. La suspensión del ASA reduce en un 60% este riesgo sin incrementar los eventos isquémicos. Aunque a la fecha no hay estudios con suficiente poder estadístico, el uso de los anticoagulantes directos más clopidogrel, parece ser la mejor opción en este tipo de pacientes⁷.

Respecto al uso de dabigatrán en infarto agudo de miocardio, los estudios son contradictorios. Desde la publicación del RELY, donde se demostró una frecuencia elevada de eventos coronarios en comparación con la warfarina, los análisis posteriores no corroboraron dichas diferencias^{8,9}. Dadas las diferencias encontradas, las recomendaciones actuales apuntan a usarlo con precaución en pacientes en alto riesgo de eventos coronarios. Por otro lado, el rivaroxabán ha mostrado una menor tasa de infartos comparado con los otros anticoagulantes, pero estos resultados deberán ser confirmados por más estudios¹⁰.
 5. *Evento cerebrovascular isquémico previo*: quienes han padecido un ataque cerebrovascular previo tienen 2,5 más riesgo de un nuevo episodio comparado con aquellos que no lo han presentado¹¹. La eficacia y seguridad de los nuevos anticoagulantes vs. warfarina o ASA, son consecuentes en pacientes con o sin ataque cerebrovascular o isquemia cerebral transitoria previa. A la fecha no hay estudios que hagan comparaciones directas entre los nuevos anticoagulantes, y los diferentes subanálisis no han demostrado la superioridad de alguno en particular. De hecho, análisis de subgrupos del RE-LY, ROCKET AF y ARISTOTLE muestran reducción relativa del riesgo de nuevo ataque cerebrovascular, pero sin significancia estadística, siendo estas reducciones un poco mayores

para dabigatrán 150 mg cada 12 horas, luego para apixabán 5 mg cada 12 horas y por último para rivaroxabán 20 mg/día¹²⁻¹⁴.

Comparación indirecta del riesgo de sangrado de los nuevos anticoagulantes orales

La escala HAS-BLED continúa siendo la mejor herramienta para predecir el riesgo de sangrado; en tal sentido, un puntaje mayor a 3, significa alto riesgo¹⁵. Los anticoagulantes directos disminuyen el riesgo de ataque cerebro-vascular, pero algunos aumentan el de sangrado gastrointestinal si se comparan con warfarina. Al evaluar el riesgo de sangrado de cada uno de los anticoagulantes directos, dabigatrán 150 mg cada 12 horas es igual a warfarina, pero a dosis de 110 mg cada 12 horas, reduce la frecuencia de hemorragia mayor y gastrointestinal¹⁶. Con rivaroxabán 20 mg/día la frecuencia de sangrado mayor y no mayor no fue diferente respecto a warfarina, pero los sangrados fatales sí fueron menores¹⁷. La frecuencia de sangrado mayor y gastrointestinal con apixabán 5 mg cada 12 horas, fue menor en comparación con warfarina¹⁸ y por último, para edoxabán 30 mg y 60 mg/día, la diferencia fue significativamente menor comparada con warfarina¹⁹. La dosis de 30 mg/día, hace de edoxabán el más seguro de todos los nuevos anticoagulantes en cuanto a reducción del riesgo de sangrado gastrointestinal, diferencia que, sin embargo, se ve opacada por su baja eficacia en prevención de eventos tromboembólicos²⁰.

Manejo de la hemorragia mayor en pacientes tratados con nuevos anticoagulantes orales

En general, los estudios realizados han definido los eventos hemorrágicos como sangrado intracraneano, sangrado gastrointestinal, sangrado mayor (sangrado evidente, que produce descenso de 2 g/ml o más de hemoglobina, que requiera transfusión de dos o más unidades de glóbulos rojos y que ocurra en sitios críticos -intracraneano, intraespinal, intraocular, intraarticular, intramuscular con síndrome compartimental, pericárdico o retroperitoneal-) o aquel que conduzca a la muerte²¹. Edoxabán 30 mg y 60 mg cada 24 horas, apixabán a 5 mg cada 12 horas y dabigatrán 110 mg cada 12 horas se asociaron con una reducción del riesgo de sangrado mayor en comparación con dosis ajustadas de warfarina, mientras los demás (rivaroxabán 20 mg cada 24 horas, dabigatrán 150 mg cada 12 horas, ASA en todas sus dosis, ASA más clopidogrel), no mostraron diferencias respecto a la warfarina¹. Al comparar entre los distintos nuevos anticoagulantes orales, apixabán 5 mg cada 12 horas y dabigatrán 110 mg cada 12 horas se asociaron con menos eventos que el resto de los nuevos anticoagulantes, excepto edoxabán 30 mg/día².

Si se comparan todos los tratamientos anticoagulantes, incluyendo warfarina, frente a ASA y ASA más clopidogrel, el uso de los nuevos anticoagulantes muestra mejor balance riesgo/beneficio (disminución del riesgo tromboembólico con menor tasa de sangrados)^{18,22}. No obstante, ante el riesgo de sangrado es importante tener claridad respecto a las distintas estrategias de manejo de estos eventos.

Dabigatrán

El manejo de hemorragias en pacientes en tratamiento con dabigatrán etexilato se debe centrar en la interrupción del medicamento y en medidas de apoyo. En la actualidad ya existe en el mercado y está aprobado por la FDA un antídoto específico para dabigatrán, aunque no está disponible en Colombia; así mismo ya existe experiencia con idarucizumab, un agente específico de reversión, que consiste en un fragmento de anticuerpo que fue desarrollado para revertir completamente los efectos anticoagulantes de dabigatrán en cuestión de minutos²³. Dado el estado de desarrollo actual de la molécula, por ahora no es posible emitir recomendaciones sobre su uso.

De otra parte, se debe identificar el origen de la hemorragia y adaptar el enfoque según la gravedad y su localización. Es importante destacar que debe mantenerse la diuresis, ya que el dabigatrán es de excreción renal. Los niveles plasmáticos de dabigatrán disminuyen de forma relativamente rápida en pacientes con función renal normal, debido a su corta vida media, con un riesgo de sangrado 12 horas después de la última dosis, aceptablemente bajo. Durante estas primeras 12 horas se toman las medidas de apoyo para el control de la hemorragia. En caso de hemorragias graves o potencialmente mortales, se considera hemodiálisis, puesto que dabigatrán es dializable debido a su baja unión a proteínas plasmáticas. El uso de agentes de reversión tales como el factor VII activado recombinante o concentrados de complejo de protrombina, puede ser una opción, pese a que su utilidad y la relación riesgo-beneficio no ha sido establecida.

Inhibidores del factor Xa (rivaroxabán, apixabán, edoxabán)

Al igual que sucede con otros medicamentos, no existe hasta el momento un antídoto específico disponible para uso clínico que permita revertir los efectos de los inhibidores de factor Xa. Ante un sangrado en presencia de estos medicamentos se sugieren medidas no específicas (compresión y control de hemorragia) y el uso de complejo protrombínico activado de cuatro factores, complejo protrombínico y factor VIIa²⁴. Hoy, están en desarrollo dos moléculas (andexanet alfa y PER977) que han tenido resultados prometedores en modelos animales y en sujetos sanos en cuanto a la reversión de los efectos de estos anticoagulantes^{25,26}.

Recomendaciones

1. En caso de sangrado significativo se sugiere suspender los nuevos anticoagulantes orales e iniciar medidas para el control del sangrado local (recomendación clase I, nivel de evidencia A).
2. El uso de complejo protrombínico de cuatro factores y factor VIIa se recomienda para el manejo de sangrados mayores (recomendación clase IIa, nivel de evidencia B).
3. En pacientes con sobredosis de nuevos anticoagulantes orales, se puede considerar el uso de carbón activado si la ingesta se produjo en las tres horas previas (recomendación clase IIa, nivel de evidencia C).

Cardioversión eléctrica

Dabigatrán

Un análisis de los pacientes anticoagulados con dabigatrán en el estudio RELY muestra una tasa comparable de embolia a 30 días respecto a warfarina (0,6% warfarina, 0,3% dabigatrán 150 mg, 0,8% dabigatrán 110 mg)²⁷. No se observaron diferencias significativas en la presencia de trombo en la orejuela entre los grupos. Se considera, por tanto, que dabigatrán es una alternativa eficaz y segura en pacientes que serán sometidos a cardioversión eléctrica.

Rivaroxabán

El estudio x-VerT comparó la anticoagulación con warfarina y rivaroxabán en pacientes que serían sometidos a cardioversión eléctrica electiva, demostrando que rivaroxabán es una alternativa efectiva y segura que además acorta el tiempo de espera para la cardioversión²⁸.

Un análisis de los pacientes anticoagulados con rivaroxabán en el ROCKET AF muestra una tasa comparable de embolia a 30 días respecto a warfarina (1,86% warfarina vs. 1,88% rivaroxabán)²⁹. Un metanálisis reciente de Ramez Nairooz et al., concluye que el uso de rivaroxabán podría estar asociado con disminución en las tasas de cardioembolia con valores de sangrado similares comparado con warfarina³⁰. Se considera, entonces, que rivaroxabán es una alternativa eficaz y segura en pacientes que serán sometidos a cardioversión eléctrica.

Apixabán

En un análisis de la población de pacientes del estudio ARISTOTLE que fueron llevados a cardioversión eléctrica, se demostró una tasa de eventos de sangrado muy similar en ambos brazos del estudio y no se reportaron eventos de ataque cerebro-vascular o embolia sistémica. A partir de estos resultados y de la evidencia ya publicada de los otros nuevos anticoagulantes orales, se considera seguro el uso de estas moléculas en el escenario de cardioversión³¹.

Edoxabán

No hay en el momento ningún estudio que permita definir la seguridad de la cardioversión eléctrica en pacientes que reciben edoxabán.

Recomendaciones

1. En pacientes con fibrilación auricular no valvular con duración \geq 48 horas o desconocida que vayan a ser sometidos a cardioversión eléctrica, es razonable la anticoagulación con dabigatrán, rivaroxabán o apixabán por tres semanas o más previo a la cardioversión y al menos cuatro semanas posteriores a la cardioversión (recomendación clase IIa, nivel de evidencia B).
2. En pacientes que reciben dabigatrán, rivaroxabán o apixabán con buena adherencia durante más de tres semanas, es posible realizar cardioversión eléctrica sin

necesidad de ecocardiografía transesofágica (recomendación clase IIa, nivel de evidencia B).

3. No hay en el momento evidencia suficiente que permita establecer la seguridad de edoxabán en pacientes que serán llevados a cardioversión eléctrica. Hasta no tener claridad al respecto, se recomienda hacer un ecocardiograma transesofágico con el fin de descartar trombos auriculares en pacientes en manejo con edoxabán que vayan a ser sometidos a cardioversión eléctrica de manera electiva (recomendación clase I, nivel de evidencia C).

Uso de nuevos anticoagulantes orales en pacientes con fibrilación auricular valvular y prótesis valvular mecánica o patología valvular cardíaca

El estudio REALIGN demostró un aumento en las tasas de embolia y sangrado con dabigatrán comparado con warfarina en pacientes con prótesis mecánica³². Los nuevos anticoagulantes orales (incluido dabigatrán) están contraindicados para el tratamiento de la fibrilación auricular valvular en pacientes con prótesis mecánicas. En pacientes con fibrilación auricular y enfermedad valvular mitral con insuficiencia sin prótesis mecánicas, los análisis de subgrupos de los grandes estudios muestran una eficacia comparable a la de la población restante, pero no permiten hacer una recomendación generalizada.

La insuficiencia mitral (o de otras válvulas) no contraindica su uso y por tanto resulta segura su administración. Los pacientes con bioprótesis valvulares (particularmente aórticas) fueron incluidos en algunos estudios, en los que se demostró su seguridad³³. Existe hasta el momento poca evidencia respecto al uso de nuevos anticoagulantes orales en pacientes con prótesis valvular mitral biológica, pero no hay contraindicación para su uso si no existe estenosis moderada a severa de la bioprótesis.

Recomendaciones

1. No se recomienda el uso de ningún nuevo anticoagulante oral en pacientes con prótesis valvulares mecánicas (recomendación clase III, nivel de evidencia A).
2. En pacientes con insuficiencia valvular (incluyendo insuficiencia mitral) el uso de nuevos anticoagulantes orales está indicado y tiene las mismas implicaciones que en pacientes con corazón estructuralmente sano (recomendación clase I, nivel de evidencia B).

Manejo perioperatorio de pacientes en tratamiento con nuevos anticoagulantes orales

El manejo perioperatorio de la anticoagulación con nuevos anticoagulantes orales está descrito formalmente y ajustado a su farmacología, por lo que es prudente suspender la medicación 24 a 48 horas antes de la intervención y reiniciarla en un periodo de 24 horas según la hemostasia, el comportamiento del sitio quirúrgico y una vez se han descartado complicaciones periprocedimiento. Esto puede variar discretamente de acuerdo con el tipo de intervención (cirugía

mayor o menor), la función renal del paciente y el sitio quirúrgico. En pacientes con compromiso de la función renal y cirugía mayor, puede ser necesario suspender los distintos tipos de medicamentos 72 horas antes y reiniciarlos 48 horas luego de la intervención³⁴. Dado que estos medicamentos tienen un inicio de acción veloz, no se recomienda el uso de terapia puente con heparinas de bajo peso molecular ya que esto podría aumentar el riesgo de sangrado.

Ablación de fibrilación auricular (aislamiento eléctrico de venas pulmonares)

Dabigatrán

No existen recomendaciones específicas en las guías respecto a la utilización de dabigatrán en pacientes que serán sometidos a una ablación de fibrilación auricular. Sin embargo, un metaanálisis reciente muestra eficacia y seguridad comparables con las de warfarina en el manejo de la anticoagulación perioperatoria³⁵. Otro metaanálisis reveló que no existe un riesgo mayor de sangrado comparado con warfarina³⁶. Estudios clínicos de diversos centros muestran resultados similares en crioablación³⁷.

Rivaroxabán

El estudio VENTURE-AF³⁸ evaluó la administración continuada de rivaroxabán en comparación con warfarina en pacientes que serían sometidos a ablación de fibrilación auricular, y demostró una tasa muy baja de eventos de embolia y sangrado, semejante a la de warfarina. En este sentido, varios centros han reportado resultados similares^{39,40}. Un análisis *post hoc* del ROCKET AF que evalúa pacientes sometidos a ablación de fibrilación auricular, demostró que no existen diferencias en la incidencia de embolia, muerte cardiovascular y mortalidad total vs. rivaroxabán con warfarina⁴¹; sin embargo, hubo aumento en las tasas de hospitalización. En pacientes llevados a crioablación de fibrilación atrial en centros de referencia, no se encontraron diferencias en el riesgo de sangrado en anticoagulados con warfarina o nuevos anticoagulantes³⁷. No existen recomendaciones específicas en las guías respecto a la utilización de rivaroxabán en pacientes que serán sometidos a ablación de fibrilación auricular. Un metaanálisis reciente revela que no hay riesgo mayor de sangrado con relación a la warfarina³⁶.

Apixabán y edoxabán

La literatura médica carece de información propia sobre la seguridad y eficacia de estas moléculas y su manejo perioperatorio en este tipo de intervención. En la actualidad están en curso estudios que buscan evaluar la seguridad y eficacia de los diferentes nuevos anticoagulantes orales en este contexto.

Recomendaciones

1. El uso del dabigatrán o rivaroxabán es seguro y eficaz en el manejo perioperatorio de pacientes sometidos a un

procedimiento de ablación de fibrilación auricular (recomendación clase IIa, nivel de evidencia B).

2. No existe en el momento evidencia suficiente que avale el uso de apixabán o edoxabán en el manejo perioperatorio de pacientes que serán llevados a aislamiento de venas pulmonares (recomendación clase I, nivel de evidencia C).

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Cameron C, Coyle D, Richter T, et al. Systematic review and network meta-analysis comparing antithrombotic agents for the prevention of stroke and major bleeding in patients with atrial fibrillation. *BMJ open*. 2014;4:e004301.
2. Coyle D, Coyle K, Cameron C, et al. Cost-effectiveness of new oral anticoagulants compared with warfarin in preventing stroke and other cardiovascular events in patients with atrial fibrillation. *Value in health. J Int Soc Pharmacoeconom Outcomes Res*. 2013;16:498–506.
3. Lip GY, Larsen TB, Skjoth F, et al. Indirect comparisons of new oral anticoagulant drugs for efficacy and safety when used for stroke prevention in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60:738–46.
4. Mantha S, Ansell J. An indirect comparison of dabigatran, rivaroxaban and apixaban for atrial fibrillation. *Thrombosis and haemostasis*. 2012;108:476–84.
5. Harel Z, Sholzberg M, Shah PS, et al. Comparisons between novel oral anticoagulants and vitamin K antagonists in patients with CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2014;25:431–42.
6. Graff J, Harder S. Anticoagulant therapy with the oral direct factor Xa inhibitors rivaroxaban, apixaban and edoxaban and the thrombin inhibitor dabigatran etexilate in patients with hepatic impairment. *Clin Pharmacokinetics*. 2013;52:243–54.
7. Dewilde WJ, Oirbans T, Verheugt FW, et al. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet (London, England)*. 2013;381:1107–15.
8. Hohnloser SH, Oldgren J, Yang S, et al. Myocardial ischemic events in patients with atrial fibrillation treated with dabigatran or warfarin in the RE-LY (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy) trial. *Circulation*. 2012;125:669–76.
9. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Newly identified events in the RE-LY trial. *New Eng J Med*. 2010;363:1875–6.
10. Loffredo L, Perri L, Violi F. Myocardial infarction and atrial fibrillation: different impact of anti-IIa vs anti-Xa new oral anticoagulants: a meta-analysis of the interventional trials. *Int J Cardiol*. 2015;178:8–9.
11. Stroke Risk in Atrial Fibrillation Working Group. Independent predictors of stroke in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Neurology*. 2007;69:546–54.
12. Diener HC, Connolly SJ, Ezekowitz MD, et al. Dabigatran compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous transient ischaemic attack or stroke: a subgroup analysis of the RE-LY trial. *Lancet Neurol*. 2010;9:1157–63.
13. Hankey GJ, Patel MR, Stevens SR, et al. Rivaroxaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: a subgroup analysis of ROCKET AF. *Lancet Neurol*. 2012;11:315–22.
14. Easton JD, Lopes RD, Bahit MC, et al. Apixaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke

- or transient ischaemic attack: a subgroup analysis of the ARISTOTLE trial. *Lancet Neurol.* 2012;11:503–11.
15. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, et al. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest.* 2010;138:1093–100.
 16. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *New Eng J Med.* 2009;361:1139–51.
 17. Pearson S, Troughton R, Richards AM. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *New Eng J Med.* 2011;365:2334–5, author reply 5.
 18. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *New Eng J Med.* 2011;364:806–17.
 19. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *New Eng J Med.* 2013;369:2093–104.
 20. Verdecchia P, Angeli F, Lip GY, Reboldi G. Edoxaban in the evolving scenario of non vitamin K antagonist oral anticoagulants imputed placebo analysis and multiple treatment comparisons. *PLoS one.* 2014;9:e100478.
 21. Schulman S, Angeras U, Bergqvist D, et al. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in surgical patients. *J Thromb Haemost.* 2010;8:202–4.
 22. Connolly S, Pogue J, Hart R, et al. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. *Lancet (London, England).* 2006;367:1903–12.
 23. Pollack CV Jr, Reilly PA, Eikelboom J, et al. Idarucizumab for dabigatran reversal. *New Eng J Med.* 2015;373:511–20.
 24. Halim AB, Samama MM, Mendell J. Ex vivo reversal of the anticoagulant effects of edoxaban. *Thrombosis Research.* 2014;134:909–13.
 25. Siegal DM, Curnutte JT, Connolly SJ, et al. Andexanet alfa for the reversal of factor Xa inhibitor activity. *N Eng J Med.* 2015;373:2413–24.
 26. Ansell JE, Bakhru SH, Laulicht BE, et al. Use of PER977 to reverse the anticoagulant effect of edoxaban. *New Eng J Med.* 2014;371:2141–2.
 27. Nagarakanti R, Ezekowitz MD, Oldgren J, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation: an analysis of patients undergoing cardioversion. *Circulation.* 2011;123:131–6.
 28. Cappato R, Ezekowitz MD, Klein AL, et al. Rivaroxaban vs. vitamin K antagonists for cardioversion in atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2014;35:3346–55.
 29. Law EH, Gordon W. Target-specific oral anticoagulants in patients undergoing cardioversion. *Am J Health Syst Pharm.* 2014;71:1171–6.
 30. Nairooz R, Sardar P, Pino M, et al. Meta-analysis of risk of stroke and thrombo-embolism with rivaroxaban versus vitamin K antagonists in ablation and cardioversion of atrial fibrillation. *Int J Cardiol.* 2015;187:345–53.
 31. Flaker G, Lopes RD, Al-Khatib SM, et al. Efficacy and safety of apixaban in patients after cardioversion for atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE Trial (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation). *J Am Coll Cardiol.* 2014;63:1082–7.
 32. Eikelboom JW, Connolly SJ, Brueckmann M, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves. *New Eng J Med.* 2013;369:1206–14.
 33. Yadlapati A, Groh C, Malaisrie SC, et al. Efficacy and safety of novel oral anticoagulants in patients with bioprosthetic valves. *Clin Res Cardiol.* 2015, <http://dx.doi.org/10.1007/s00392-015-0919-z>
 34. van Veen JJ, Makris M. Management of peri-operative anti-thrombotic therapy. *Anaesthesia.* 2015;70 Suppl 1:58–67, e21-3.
 35. Hohnloser SH, Camm AJ. Safety and efficacy of dabigatran etexilate during catheter ablation of atrial fibrillation: a meta-analysis of the literature. *Europace.* 2013;15:1407–11.
 36. Lu D, Zhang Q, Liu Q, et al. Bleeding risks with novel oral anticoagulants during catheter ablation of atrial fibrillation: a systematic review and network meta-analysis. *J Interv Cardiac Electrophysiol.* 2015;44:105–11.
 37. Snipelisky D, Ray JC, Ung R, et al. A comparison of bleeding complications between warfarin, dabigatran, and rivaroxaban in patients undergoing cryoballoon ablation. *J Interv Cardiac Electrophysiol.* 2014;41:231–6.
 38. Cappato R, Marchlinski FE, Hohnloser SH, et al. Uninterrupted rivaroxaban vs. uninterrupted vitamin K antagonists for catheter ablation in non-valvular atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2015;36:1805–11.
 39. Winkle RA, Mead RH, Engel G, et al. Peri-procedural interrupted oral anticoagulation for atrial fibrillation ablation: comparison of aspirin, warfarin, dabigatran, and rivaroxaban. *Europace.* 2014;16:1443–9.
 40. Dillier R, Ammar S, Hessling G, et al. Safety of continuous periprocedural rivaroxaban for patients undergoing left atrial catheter ablation procedures. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2014;7:576–82.
 41. Piccini JP, Stevens SR, Likhnygina Y, et al. Outcomes after cardioversion and atrial fibrillation ablation in patients treated with rivaroxaban and warfarin in the ROCKET AF trial. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61:1998–2006.