

Cirugía y los nuevos anticoagulantes orales

Unidad de Investigación, Servicio de Hematología, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional La Raza, Instituto Mexicano del Seguro Social, Distrito Federal, México

Comunicación con: Jaime García-Chávez
Tel.: 5724 5900, extensiones 23213 y 23162.
Correo electrónico: jaimegch@prodigy.net.mx

Resumen

Actualmente en los pacientes sometidos a cirugía u hospitalizados con afecciones médicas podemos medir la probabilidad para desarrollar enfermedad tromboembólica venosa, y en función de tal probabilidad indicar manejo tromboprolifáctico con anticoagulantes o medidas antitrombóticas no medicamentosas. El uso de anticoagulantes siempre conlleva el riesgo de provocar un sangrado anormal potencialmente fatal. Últimamente este concepto ha sufrido cambios favorables tanto para el paciente como para los médicos, concretamente en el desarrollo de nuevos medicamentos que conservan su actividad antitrombótica, pero disminuyen considerablemente su efecto anticoagulante y con esto el riesgo de hemorragia, además de otras ventajas como la vía de administración, la biodisponibilidad predecible y la poca interacción con alimentos y otras medicinas. Así, hacemos referencia a los inhibidores directos del factor Xa de la coagulación como el rivaroxabán y el apixabán, y también a los inhibidores del factor IIa como el dabigatrán, agentes evaluados en el posoperatorio de los pacientes sometidos a cirugía de reemplazo total de cadera o rodilla con resultados mejores en términos de eficacia, y similares en términos de seguridad a las heparinas de bajo peso molecular. Actualmente están en curso los ensayos para evaluar su uso en otros entornos quirúrgicos y en pacientes no quirúrgicos.

Palabras clave

anticoagulantes
coagulación sanguínea
tromboembolia venosa
factor Xa

Summary

We can estimate the probability to develop thromboembolic disease and consequently prescribe antithrombotic measures to patients undergoing surgery. The anticoagulants carries the risk of abnormal bleeding which can sometimes be fatal. Recently, this concept changes with the development of new drugs that retain their antithrombotic activity but decrease its anticoagulant effect; other advantages are: route of administration, predictable bioavailability (generally do not require monitoring), little interaction with food and other drugs. The most representative are direct factor Xa inhibitors like apixaban and rivaroxaban as well as factor IIa inhibitors such as dabigatran. They had been evaluated in patients undergoing hip or knee surgery in comparison with low molecular weight heparins, in general they had better results in efficacy and similar in safety. Trials are now underway to evaluate its use in other surgical and non surgical environments. Today, the surgical patient is older and had comorbidities such as atrial fibrillation, prosthetic valves, diabetes mellitus, hypertension and others chronic diseases. These patients need be protect from thrombosis with low bleeding risk. New antithrombotic drugs offer a margin of safety, maintaining efficacy; therefore constitute advantageous to classical anticoagulant drugs. We highlight concepts related with the need for thromboprophylaxis and the new antithrombotic medication in a surgical context.

Key words

anticoagulants
blood coagulation
venous thromboembolism
factor Xa

Introducción

En la actualidad, debido a que la población del mundo en general está envejeciendo, y en particular la mexicana, se ve cada vez más con mayor frecuencia que el paciente quirúrgico no solo es de más edad —con lo que esto significa en hemostasia—, sino que pudiera tener una coagulación inter-

venida por algún fármaco por otras alteraciones preexistentes como fibrilación auricular, prótesis valvulares, enfermedad isquémica coronaria trombofilia, etcétera. Y la misma situación ocurre con el paciente no quirúrgico.

En condiciones fisiológicas existe un complejo y delicado equilibrio entre los principales integrantes de la hemostasia, es decir, las células endoteliales, las plaquetas, los factores de la

coagulación, los inhibidores naturales de la coagulación y el sistema fibrinolítico.¹ Después de una lesión vascular quirúrgica, degenerativa o traumática, se altera este complejo equilibrio que mantiene a la sangre líquida y dentro de los vasos; estos cambios inducidos por la lesión tienen como objetivo mantener la sangre dentro del sistema vascular.¹

La hemostasia es mucho más compleja que la cascada de la coagulación simplificada, y que en las escuelas de medicina se enseña como activación intrínseca y extrínseca de los factores de la vía común. Ésta es una visión académica que albergó los conceptos que dieron origen a los anticoagulantes antagonistas de la vitamina K o cumarínicos y a la heparina estándar. Ahora, con un marco teórico diferente que ubica al factor X de la coagulación como una molécula fisiológicamente estratégica para el equilibrio en la generación de trombina, se han desarrollado nuevos medicamentos que interfieren con su funcionamiento de una manera altamente predecible.²

De esta forma, esta revisión se centra en el manejo de los nuevos agentes anticoagulantes para la prevención de la enfermedad tromboembólica venosa (ETV) en pacientes quirúrgicos durante el perioperatorio y posoperatorio mediato y tardío.

ETV y cirugía

La ETV comprende la trombosis venosa profunda y la tromboembolia pulmonar (TEP), ambas potencialmente mortales pero, sobre todo, prevenibles. La TEP se presenta en 1.9 % de los pacientes sin profilaxis contra solo 0.9 % de los que la reciben.³ Aproximadamente, 10 % de los casos de TEP son rápidamente fatales,⁴ mientras que la TVP se asocia con alteraciones de largo plazo como la hipertensión pulmonar, recurrencias, síndrome posttrombótico, todos ellos condicionantes de mala calidad de vida, además de una carga muy costosa para los sistemas de salud.⁵⁻⁷

Casi 65 % de los pacientes quirúrgicos tienen algún riesgo de ETV según los criterios de la *American College of Chest Physicians*.⁸ De tal forma, si estamos de acuerdo que el daño vascular y el estancamiento⁹ de la sangre son condicionantes poderosos para la formación de trombos, tenemos que considerar que los pacientes sometidos a cirugía mayor con inmovilidad en el posoperatorio son candidatos absolutos para la tromboprofilaxis.^{9,10} Incluso, además de estos dos factores tendremos que considerar el tipo de cirugía, duración y tipo de anestesia.

Tenemos, por otro lado, los factores de riesgo no quirúrgicos como la edad, el índice de masa corporal, la historia de trombosis previa, la deshidratación y la sepsis.¹¹

El riesgo de ETV varía dependiendo del tipo de cirugía, por ejemplo, en la mayoría de las cirugías generales de ginecología o urología el riesgo de trombosis venosa profunda sin tromboprofilaxis es de 10-40 %, mismo que se eleva a 40-80 % en pacientes sometidos a cirugía mayor en ortopedia.¹² La eficacia de la tromboprofilaxis para la prevención de la ETV poso-

peratoria ha sido documentada reiteradamente en distintos ensayos clínicos.¹² Las directrices de la *American College of Chest Physicians*, reconocidas internacionalmente, y las diferentes guías nacionales recomiendan ampliamente el uso de anticoagulantes después de la mayoría de las cirugías mayores.^{12,13} En los pacientes quirúrgicos de bajo riesgo, la movilización precoz puede ser una profilaxis suficiente. En cambio, aquellos con inmovilización prolongada, riesgo alto o moderado, son candidatos a recibir la profilaxis farmacológica.

Existen ciertos tipos de cirugía, como la ginecológica, la vascular y la urológica, para las cuales no contamos con suficientes estudios que evidencien estas recomendaciones, en cambio, la cirugía ortopédica, principalmente de cadera y rodilla, es especialmente propensa a provocar ETV como complicación posoperatoria.^{12,13} En la artroplastia de rodilla y en el reemplazo o cirugía de cadera, la *American College of Chest Physicians* recomienda rutinariamente el uso de heparinas de bajo peso molecular, fondaparinux o dosis ajustadas de anticoagulantes orales, con un nivel de evidencia y recomendación I-A,¹⁴ sin embargo, aún hay divergencias en cuanto al tiempo que el paciente tiene que recibir el tratamiento profiláctico.¹⁵⁻¹⁷ La cirugía del tórax no cuenta con suficientes estudios prospectivos, pero se calcula que 5 % de los pacientes desarrolla TEP, de los cuales la tercera parte (1.3 %) llega a ser fatal.^{18,19} Las recomendaciones para la profilaxis farmacológica en estos pacientes aún se consideran grado 1-C.¹²

En cuanto a la cirugía cardíaca hay gran variabilidad en este tema y se basa en resultados de estudios retrospectivos. La incidencia de TEP va de 0.7 a 10 %, por otro lado, estos pacientes son de alto riesgo para desarrollar dos poderosas condicionantes de tromboembolismo: la fibrilación auricular y la trombocitopenia inducida por heparina. Aunado a esto podemos agregar que los pacientes ya tienen comorbilidades como insuficiencia cardíaca, valvulopatía, enfermedad coronaria etcétera.²⁰⁻²⁶ En los pacientes con derivación coronaria, se utilizan anticoagulantes por otros motivos distintos a la tromboprofilaxis. Cabe señalar que son preferibles las heparinas de bajo peso molecular a las estándar, debido a que tienen menor incidencia de trombocitopenia inducida por heparina.¹²

Opciones habituales para la tromboprofilaxis

La piedra angular para el tratamiento anticoagulante inicial continúa siendo la heparina en sus distintas modalidades, sobre todo las de bajo peso molecular, debido a que su mecanismo de acción tiene como blanco principal a dos enzimas de extraordinario valor biológico en el proceso de formación de la fibrina: los factores IIa y Xa. El factor Xa en el complejo protrombinasa propicia la generación de trombina a partir de la protrombina, que a su vez amplifica en varios órdenes de magnitud el mecanismo mediante la activación de los fac-

tores VIII, XI, V, XIII. Por otro lado, perturba la membrana plaquetaria transformándola en una superficie altamente favorable termodinámicamente para las reacciones en cascada de las proteínas de la coagulación.

Con estos conceptos en mente no resulta difícil comprender por qué los medicamentos que interfieren con el funcionamiento de estas dos enzimas resulten ventajosos en los tratamientos antitrombóticos y anticoagulantes.²⁷⁻²⁹

Heparinas

A pesar de ser ampliamente utilizadas y constituir un referente obligado en la terapia antitrombótica, no están libres de inconvenientes para el médico y para el paciente. Por ejemplo, las heparinas estándar o no fraccionadas conllevan el potencial riesgo de provocar trombocitopenia, además de que se requiere un monitoreo muy estrecho con ajustes de dosis para evitar salirse de los rangos terapéuticos deseados. Las heparinas de bajo peso molecular se aplican parenteralmente; el riesgo para trombocitopenia inducida por heparina es menor y generalmente no se requiere monitoreo terapéutico, excepto ante insuficiencia renal u obesidad, casos en los cuales se recomiendan ciertas precauciones.³⁰

Antagonistas de la vitamina k

Los más utilizados en México son la warfarina y la acenocumarina. Estos medicamentos interfieren con la carboxilación postranslacional de los factores II, VII, IX y X al condicionar una baja cantidad de residuos de ácido glutámico en sus moléculas, por lo cual exhiben una muy baja capacidad funcional en el proceso de coagulación. Tienen una farmacocinética y farmacodinamia muy variables e impredecibles, lo que resulta en una gran variabilidad intra e interindividuo, por lo que se ha informado sangrados graves que ponen en peligro la vida de los pacientes por hemorragias cerebral o pulmonar y requieren un monitoreo muy estrecho y continuo para lograr mantener el INR en niveles terapéuticos.^{31,32}

Nuevas opciones en tromboprofilaxis (cuadro I)

En la actualidad se han de desarrollado nuevos medicamentos cuyas aplicaciones por ahora son mayoritariamente en el campo de la tromboprofilaxis, producto de la forma como concebimos el desarrollo de la coagulación, independientemente de las limitaciones de los fármacos actuales. En este sentido podemos decir que son moléculas pequeñas que tienen un efecto puntual sobre un blanco específico, altamente predecibles en su farmacocinética y farmacodinamia, con poca

interacción con alimentos y otros medicamentos. La mayoría se administra por vía oral y no requiere monitoreo terapéutico. Así, el factor Xa, por su ubicación en la cascada de reacciones hemostáticas y porque la acción de un mol de FXa se traduce en la generación de 1000 molas de trombina, aparece como una molécula muy atractiva para modular la generación de trombina. Esta hipótesis ya se ha probado en un sinnúmero de ensayos clínicos de fases I-III.^{33,34}

Inhibidores directos del factor Xa

Rivaroxabán

El rivaroxabán es un inhibidor directo del FXa con una vida media de 7 a 11 horas, no requiere antitrombina, es de prescripción vía oral una vez al día, con una altísima selectividad por el FXa que se puede cuantificar en 10 000 veces sobre otras proteasas de serina.³⁵ Por otro lado, además de inhibir al FXa libre, bloquea también al que está unido a la fibrina y al complejo protrombinasa. No tiene acción cruzada con las heparinas, lo que lo hace candidato para tratar las trombosis asociadas con la TIP.^{36,37} Tiene una biodisponibilidad vía oral de 80 a 100 %, su metabolismo se da fundamentalmente en el hígado mediante los citocromos P3A4, P450 Y P2J2, y una tercera parte se elimina por la orina. La aprobación actual del medicamento por las principales instituciones gubernamentales es sobre todo para la profilaxis antitrombótica en los pacientes sometidos a cirugías de reemplazo de cadera y rodilla. En los ensayos clínicos donde se ha comparado con enoxaparina ha resultado superior en eficacia manteniendo estándares de seguridad similares.³⁸⁻⁴²

Asimismo, no se debe utilizar en pacientes con depuración de creatinina < 15 mL/minuto y las dosis entre 15 y 29 mL/minuto se deben emplear con precaución. Tampoco se recomienda en pacientes con insuficiencia hepática con grados superiores a Child B. Con antiagregantes plaquetarios y antiinflamatorios no esteroideos, a pesar de que no están contraindicados, se deben utilizar con precaución. No se recomienda el uso concomitante con los azoles antimicóticos (ketoconazole, itraconazole, voriconazole, posaconazole) ni con el ritonavir. En anestesia neuroaxial se recomienda no remover el catéter antes de las 18 horas posterior a la última administración y reiniciarlo después de seis horas.

Apixaban

El apixaban es otro agente antitrombótico oral directo con mecanismo de acción anti-Xa independientes de antitrombina. Presenta alta biodisponibilidad, pocas interacciones con otras drogas, no requiere monitoreo y tiene una vida media de aproximadamente 12 horas. Se ha comparado con la enoxaparina en ensayos clínicos para no inferioridad en profilaxis posoperatoria, y

resultó con una mejor eficacia y con seguridad similar. También se ha ensayado en el manejo de síndromes coronarios agudos para prevenir isquemia aguda, solo o con antiagregantes plaquetarios. Al igual que el rivaroxabán, no tiene antídoto específico, si bien en los raros casos extremos se podrían utilizar alternativas como rFVIIa, rFXa y complejos protombínicos activados, aunque en sangrado generalmente es suficiente posponerlo una vida media o bien suspenderlo. Hasta hoy, en términos generales los ensayos clínicos reportan un nivel de eficacia mejor o similar a las heparinas de bajo peso molecular, con seguridad similar en términos de sangrado anormal.⁴³⁻⁴⁵

También en la actualidad existen ensayos aleatorizados en los que se compara con enoxaparina y antagonistas de la vitamina K en distintos escenarios donde la trombosis es altamente prevalente.

Otros

El marco teórico señala al factor Xa como una molécula ideal para modular la coagulación, por lo que no es sorprendente

que actualmente estén en desarrollo otras moléculas inhibitoras directas del factor Xa. Algunos ejemplos son el betrixaban, el edoxabán, el eribaxaban y el otamixaban.⁴⁶⁻⁴⁹

Inhibidores directos de la trombina

- *Ximelagatrán*: prodroga del metabolito activo llamado melagatrán, y un inhibidor directo de la trombina que se administra por vía oral. Autorizado en 2004 para prevenir la TEP en cirugía de cadera y rodilla, salió del mercado estadounidense en 2006 por potencial hepatotoxicidad. No obstante, evidenció que el bloqueo funcional del factor IIa es muy efectivo y constituye otra forma de modular terapéuticamente la coagulación.
- *Dabigatrán etexilato*: un inhibidor vía oral directo de la trombina con inicio rápido de la acción antitrombótica y con una vida media de 12 a 14 horas. Al igual que sus similares, no requiere monitoreo y tiene pocas interacciones medicamentosas. Su biodisponibilidad es de 6.5 % y

Cuadro I | Propiedades de los nuevos antitrombóticos en cirugía

	Apixaban	Rivaroxabán	Dabigatrán
Blanco	Factor Xa	Factor Xa	Trombina
Biodisponibilidad (%)	34-88	80-100	6.5
Vida media en horas	8-11	7-11	12-14
Dosis para tromboprolifaxis en cirugía de cadera y rodilla	Dos veces al día	10 mg diarios vía oral. Iniciar seis a 10 horas después de la cirugía	Iniciar con 110 mg vía oral a las seis horas, y a partir del día siguiente continuar con 220 mg cada día
Eliminación	Fecal 56 % y renal 25 %	Una tercera parte se elimina en su forma activa, la mitad del resto por riñón y otra la mitad por vía biliar	Renal en 85 %
Manejo con anestesia	No disponible	Remover catéter después de 18 horas de la última dosis, y reiniciar después de seis horas.	No se recomienda con anestesia neuroaxial
Monitoreo	No	No	No
Antídoto	No	No	No
Interacciones	Mínimas	No utilizar con ketoconazol, itraconazol, pozaconazol ni con ritonavir	Con amiodarona ajustar dosis, no se recomienda con quinidina ni antiplaquetarios

El rivaroxabán actualmente se está probando mediante ensayos clínicos en el manejo agudo de la ETV y como profilaxis secundaria en los casos recidivantes. También se están realizando ensayos en síndromes coronarios y pacientes en estado crítico

su autorización en la mayoría de los países es para prevenir la trombosis posoperatoria en cirugía de cadera y rodilla. Y dado que su principal vía de excreción es por vía renal, se recomienda su uso con precaución en pacientes con insuficiencia renal.⁵⁰⁻⁵²

Conclusiones

De acuerdo con el marco teórico actual de la coagulación, y ante la necesidad de nuevas drogas antitrombóticas y anticoagulantes, se han diseñado nuevos medicamentos blanco con significativos atributos que los acercan a lo que podríamos considerar un anticoagulante ideal, es decir, eficaces, seguros, sin necesidad de monitoreo, con muy pocas interacciones medicamentosas y con alimentos, y la vía de administración es oral.

Referencias

1. Sere KM, Hackeng TM. Basic mechanisms of hemostasis. *Semin Vasc Med* 2003;3(1):3-12.
2. Laposata M, Green D, Van Cott EM, Barrowcliffe TW, Goodnight SH, Sosolik RC. College of American Pathologists Conference XXI on laboratory monitoring of anticoagulant therapy: the clinical use and laboratory monitoring of low-molecular-weight heparin, danaparoid, hirudin and related compounds, and argatroban. *Arch Pathol Lab Med* 1998;122(9):799-807.
3. Collins R, Scrimgeour A, Yusuf S, Peto R. Reduction in fatal pulmonary embolism and venous thrombosis by perioperative administration of subcutaneous heparin. Overview of results of randomized trials in general, orthopedic, and urologic surgery. *N Engl J Med* 1988;318 (18):1162-1173.
4. Kearon C. Natural history of venous thromboembolism. *Circulation* 2003;107(23 Suppl 1):122-130.
5. Ollendorf DA, Vera-Llonch M, Oster G. Cost of venous thromboembolism following major orthopedic surgery in hospitalized patients. *Am J Health Syst Pharm* 2002; 59(18):1750-1754.
6. Oster G, Ollendorf DA, Vera-Llonch M, Hagiwara M, Berger A, Edelsberg J. Economic consequences of venous thromboembolism following major orthopedic surgery. *Ann Pharmacother* 2004;38(3):377-382. Epub 2004 Jan 12.
7. Spyropoulos AC, Lin J. Direct medical costs of venous thromboembolism and subsequent hospital readmission rates: An administrative claims analysis from 30 managed care organizations. *J Manag Care Pharm* 2007; 13(6):475-486.
8. Cohen AT, Tapson VF, Bergmann JF, Goldhaber SZ, Kakkar AK, Deslandes B, et al. ENDORSE Investigators. Venous thromboembolism risk and prophylaxis in the

Además, la mayoría de las indicaciones actuales son para prevenir la trombosis en cirugía ortopédica, pero en breve estará lista la evidencia para otros pacientes donde la trombosis es causa central de la morbimortalidad como el paciente en estado crítico, el cardiópata, etcétera.

Por último, una percepción generalizada de los médicos sigue siendo que los medicamentos son buenos, eficaces y seguros pero muy caros. Esta percepción sin duda se podrá objetivar mediante estudios de costo-beneficio, costo-efectividad y costo-utilidad.

Declaración de conflicto de interés

El autor completó y anexó al artículo el formulario de declaración de potencial conflicto de interés, sin que identificara alguno.

- acute hospital care setting (ENDORSE study): A multinational cross-sectional study. *Lancet* 2008;371(9610): 387-394. Erratum in *Lancet* 2008;371(9628): 1914.
9. Mammen EF. Pathogenesis of venous thrombosis. *Chest* 1992;102(Suppl):640S-644S.
10. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ 3rd. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: A population based case-control study. *Arch Intern Med* 2000;160(6):809-815.
11. Rahman M, Beattie J. Surgery and venous thromboembolism. *Pharm J* 2004;273:687-689.
12. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, Heit JA, Samama CM, Lassen MR, Colwell CW, American College of Chest Physicians. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008; 133(3 Suppl):381S-453S.
13. Cardiovascular Disease Educational and Research Trust, Cyprus Cardiovascular Disease Educational and Research Trust, European Venous Forum, International Surgical Thrombosis Forum, International Union of Angiology, Union Internationale de Phlebologie. Prevention and treatment of venous thromboembolism. International Consensus Statement (guidelines according to scientific evidence). *Int Angiol* 2006;25(2):101-161.
14. Guyatt GH, Cook DJ, Jaeschke R, Pauker SG, Schunemann HJ. Grades of recommendation for antithrombotic agents: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th edition). *Chest* 2008;133(6 Suppl):123S-131S.
15. White RH, Zhou H, Romano PS. Incidence of symptomatic venous thromboembolism after different elective or urgent surgical procedures. *Thromb Haemost* 2003;908(3):446-455.
16. Friedman RJ, Gallus AS, Cushner FD, Fitzgerald G, Anderson FA Jr, Global Orthopaedic Registry Investigators. Physician compliance

- with guidelines for deepvein thrombosis prevention in total hip and knee arthroplasty. *Curr Med Res Opin* 2008;24(1):87-97.
17. White RH, Romano PS, Zhou H, Rodrigo J, Bargar W. Incidence and time course of thromboembolic outcomes following total hip or knee arthroplasty. *Arch Intern Med* 1998;158(14):1525-1531.
 18. Ziomek S, Read RC, Tobler HG, Harrell JE Jr, Gocio JC, Fink LM, et al. Thromboembolism in patients undergoing thoracotomy. *Ann Thorac Surg* 1993;56(2):223-226. [Discussion 227].
 19. Kalweit G, Huwer H, Volkmer I, Petzold T, Gams E. Pulmonary embolism: a frequent cause of acute fatality after lung resection. *Eur J Cardiothorac Surg* 1996;10(4):242-246. [Discussion 246-247].
 20. Roselli EE, Murthy SC, Rice TW, Houghtaling PL, Pierce CD, Karchmer DP, et al. Atrial fibrillation complicating lung cancer resection. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005;130(2):438-444.
 21. Josa M, Siouffi SY, Silverman AB, Barsamian EM, Khuri SF, Sharma GV. Pulmonary embolism after cardiac surgery. *J Am Coll Cardiol* 1993;21(4):990-996.
 22. Maisel WH, Rawn JD, Stevenson WG. Atrial fibrillation after cardiac surgery. *Ann Intern Med* 2001;135(12):1061-1073.
 23. Warkentin TE, Greinacher A. Heparin-induced thrombocytopenia and cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2003;76(2):2121-2131.
 24. Smythe MA, Koerber JM, Mattson JC. The incidence of recognized heparin-induced thrombocytopenia in a large, tertiary care teaching hospital. *Chest* 2007;131(6):1644-1649.
 25. Singer DE, Albers GW, Dalen JE, Fang MC, Go AS, Halperin JL, et al. American College of Chest Physicians. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133(6 Suppl):546S-592S.
 26. Warkentin TE, Greinacher A, Koster A, Lincoff AM; American College of Chest Physicians. Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th edition). *Chest* 2008;133(6 Suppl):340S-380S.
 27. Hoffman M, Monroe DM 3rd. A cell-based model of hemostasis. *Thromb Haemost* 2001;85(6):958-965.
 28. Aird WC. Vascular bed-specific thrombosis. *J Thromb Haemost* 2007; 5(Suppl 1):283-291.
 29. Roberts HR, Monroe DM, Escobar MA. Current concepts of hemostasis: Implications for therapy. *Anesthesiology* 2004;100(3):722-730.
 30. Hirsh J, Bauer KA, Donati MB, Gould M, Samama MM, Weitz JI; American College of Chest Physicians. Parenteral anticoagulants: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133(6 Suppl):141S-159S.
 31. Ansell J, Hirsh J, Hylek E, Jacobson A, Crowther M, Palareti GM; American College of Chest Physicians. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians Evidence-Based. *Clinical Practice Guidelines (8th Edition)*. *Chest* 2008;133(6 Suppl):160S-198S.
 32. Levy JH, Tanaka KA, Dietrich W. Perioperative hemostatic management of patients treated with vitamin K antagonists. *Anesthesiology* 2008;109(5):918-926.
 33. Ansell J. Factor Xa or thrombin: Is factor Xa a better target? *J Thromb Haemost* 2007;5(Suppl 1):60-64.
 34. Weitz JI. Factor Xa or thrombin: Is thrombin a better target? *J Thromb Haemost* 2007;5(Suppl 1):65-67.
 35. Perzborn E, Strassburger J, Wilmen A, Pohlmann J, Roehrig S, Schlemmer KH, et al. In vitro and in vivo studies of the novel antithrombotic agent BAY59-7939—an oral, direct Factor Xa inhibitor. *J Thromb Haemost* 2005; 3(3):514-521.
 36. Kubitz D, Becka M, Voith B, Zuehlsdorf M, Wensing G. Safety, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of single doses of BAY 59-7939, an oral, direct factor Xa inhibitor. *Clin Pharmacol Ther* 2005;78(4):412-421.
 37. Eriksson BI, Quinlan DJ, Weitz JI. Comparative pharmacodynamics and pharmacokinetics of oral direct thrombin and factor Xa inhibitors in development. *Clin Pharmacokinet* 2009;48(1):1-22.
 38. Eriksson BI, Borris LC, Friedman RJ, Haas S, Huisman MV, Kakkar AK, et al. RECORD1 Study Group. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty. *N Engl J Med* 2008;358(26):2765-75.
 39. Kakkar AK, Brenner B, Dahl OE, Eriksson BI, Mouret P, Muntz J, et al. RECORD2 Investigators. Extended duration rivaroxaban versus short-term enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total hip arthroplasty: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2008;372(9632):31-39.
 40. Lassen MR, Ageno W, Borris LC, Lieberman JR, Rosenthal N, Bandel TJ, et al. RECORD3 Investigators. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty. *N Engl J Med* 2008;358(26):2776-2786.
 41. Turpie AGG, Lassen MR, Davidson BL, Bauer KA, Gent M, Kwong LM, et al. RECORD4 Investigators. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty (RECORD4): A randomised trial. *Lancet* 2009;373(9676):1673-1680.
 42. Turpie AG, Lassen MR, Kakkar A, Eriksson BI, Misselwitz F, Bandel TJ, et al. A pooled analysis of four pivotal studies of rivaroxaban for the prevention of venous thromboembolism after orthopaedic surgery: Effect on symptomatic venous thromboembolism death, and bleeding (abstract). *Blood* 2008;112:abstract 36.

43. Lassen MR, Raskob GE, Gallus A, Pineo G, Chen D, Portman RJ. Apixaban or enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement. *N Engl J Med* 2009;361(6):594-604.
44. Lassen MR, Raskob GE, Gallus A, Pineo G, Chen D, Hornick P, ADVANCE-2 investigators. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement (ADVANCE-2): A randomised double-blind trial. *Lancet* 2010;375(9717):807-815. Epub 2009 May 26.
45. APPRAISE Steering Committee and Investigators, Alexander JH, Becker RC, Bhatt DL, Cools F, Crea F, Dellborg M, et al. Apixaban, an oral, direct, selective factor Xa inhibitor, in combination with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome: Results of the Apixaban for Prevention of Acute Ischemic and Safety Events (APPRAISE) trial. *Circulation* 2009;119(22):2877-2885. Epub 2009 May 26.
46. Turpie AG, Bauer KA, Davidson BL, Fisher WD, Gent M, Huo MH, et al. EXPERT Study Group. A randomized evaluation of betrixaban, an oral factor Xa inhibitor, for prevention of thromboembolic events after total knee replacement (EXPERT). *Thromb Haemost* 2009;101(1): 68-76.
47. Cohen AT, Armstrong D, Gazdzik T, Ryge C, Pak R, Mandema J, et al. An adaptive design dose-ranging study of PD 0348292, a new oral Factor Xa inhibitor, for thromboprophylaxis after total knee replacement surgery. *Blood* 2008; 112:abstract 980.
48. Guertin KR, Choi YM. The discovery of the Factor Xa inhibitor otamixaban: from lead identification to clinical development. *Curr Med Chem* 2007;14(23):2471-2481.
49. Cohen M, Bhatt DL, Alexander JH, Montalescot G, Bode C, Henry T, et al. SEPIA-PCI Trial Investigators. Randomized, doubleblind, dose-ranging study of otamixaban, a novel, parenteral, short-acting direct factor Xa inhibitor, in percutaneous coronary intervention: The SEPIA-PCI trial. *Circulation* 2007;115(20):2642-2651.
50. RE-MOBILIZE Writing Committee, Ginsberg JS, Davidson BL, Comp PC, Francis CW, Friedman RJ, Huo MH, et al. Oral thrombin inhibitor dabigatran etexilate vs North American enoxaparin regimen for prevention of venous thrombo-embolism after knee arthroplasty surgery. *J Arthroplasty* 2009;24(1):1-9. Epub 2008 Apr 14.
51. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. RE-LY Steering Committee and Investigators: Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361(12):1139-1151. Epub 2009 Aug 30. Erratum in: *N Engl J Med* 2010; 363(19):1877.
52. 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(24):2342-2345. Epub 2009 Aug 30.