



Recepción: 08 / 02 / 2018
Aceptación: 17 / 05 / 2018
Publicación: 01 / 08 / 2018



Ciencias de la salud
Artículo de investigación

Impacto de los nuevos anticoagulantes en el tratamiento de fibrilación atrial

Impact of the new anticoagulants in the treatment of atrial fibrillation

Impacto dos novos anticoagulantes no tratamento da fibrilação atrial

Noemi R. Andrade-Albán ^I
nr.andrade@uta.edu.ec

Michelle L. Zambrano-Zambrano ^{II}
milizz1548@hotmail.com

Joshua I. Culcay-Delgado ^{III}
jocayde@gmail.com

Correspondencia: nr.andrade@uta.edu.ec

^I Magister en Gerencia de Salud para el Desarrollo Local, Especializacáo en Cardiología, Médica, Universidad Técnica de Ambato, Ambato, Ecuador.

^{II} Médico, Universidad Técnica de Ambato, Ambato, Ecuador.

^{III} Médico, Universidad Técnica de Ambato, Ambato, Ecuador.

Resumen

La fibrilación auricular es una arritmia supraventricular caracterizada por una activación auricular, no coordinada que se asocia con la pérdida o el deterioro de la función mecánica auricular. Es la arritmia más frecuente y se relaciona con una alta tasa de accidente cerebrovascular y embolia sistémica. Varios son los estudios realizados en todo el mundo para medir la incidencia de esta arritmia sobre hombre y mujeres, lo que nos da una idea de la magnitud del problema, aumenta su prevalencia con la edad y cuando se ve asociada con cualquier otra patología especialmente cardiopatía isquémica y otras comorbilidades como la hipertensión, insuficiencia cardíaca y diabetes. Actualmente, la FA constituye una enfermedad frecuente y grave. Para reducir el impacto de esta arritmia sobre la población es recomendable, como mínimo, dirigir esfuerzos hacia dos objetivos muy claros: por una parte, controlar los factores de riesgo cardiovascular, y por otra, tomar medidas preventivas para evitar cardiopatías estructurales, aunque cuando ya se ha diagnosticado un paciente la terapia establecida tanto para prevención primaria como secundaria es la anticoagulación. El objetivo de este estudio es valorar los efectos de nuevos anticoagulantes versus los usados antiguamente sin ser menospreciados en su uso y beneficio. Casi todas las intervenciones con estos nuevos anticoagulantes consiguieron cambios positivos significativos. Sin embargo, son necesarias futuras investigaciones para precisar qué método de tratamiento es el más apropiado para cada aspecto.

Palabras clave: arritmia; fibrilación atrial; nuevos anticoagulantes.

Abstract

Atrial fibrillation is a supraventricular arrhythmia characterized by an uncoordinated atrial activation that is associated with the loss or deterioration of atrial mechanical function. It is the most frequent arrhythmia and is associated with a high rate of stroke and systemic embolism. Several studies have been conducted around the world to measure the incidence of this arrhythmia on men and women, which gives us an idea of the magnitude of the problem, increases its prevalence with age and when it is associated with any other pathology, especially heart disease. Ischemic and other comorbidities such as hypertension, heart failure and diabetes. Currently, AF is a frequent and serious disease. To reduce the impact of this arrhythmia on the population, it is advisable, at least, to direct efforts towards two very clear objectives: on the one

hand, to control the cardiovascular risk factors, and on the other, to take preventive measures to avoid structural heart disease, although when A patient has been diagnosed with established therapy for both primary and secondary prevention is anticoagulation. The objective of this study is to assess the effects of new anticoagulants versus those previously used without being underestimated in their use and benefit. Almost all the interventions with these new anticoagulants achieved significant positive changes. However, future research is needed to determine which treatment method is the most appropriate for each aspect.

Keywords: arrhythmia; atrial fibrillation; new anticoagulants.

Resumo

Fibrilação atrial é uma arritmia supraventricular caracterizado por, a activação do átrio descoordenada associada com a perda ou deterioração de função mecânica do átrio. Ele é a arritmia mais comum e está associado com uma alta taxa de acidente vascular cerebral e embolia sistémica. Há vários estudos em todo o mundo para medir a incidência dessa arritmia sobre homens e mulheres, o que nos dá uma idéia da magnitude do problema, aumenta em prevalência com a idade e quando ele é associado com qualquer outra doença, especialmente doenças cardíacas comorbidades isquêmicas e outras, como hipertensão, insuficiência cardíaca e diabetes. Atualmente, a FA é uma doença freqüente e grave. Para reduzir o impacto dessa arritmia sobre a população é recomendado esforços pelo menos diretos para dois objectivos claros: em primeiro lugar, para controlar fatores de risco cardiovascular, e em segundo lugar, tomar medidas preventivas para evitar a doença cardíaca estrutural, embora quando e Um paciente foi diagnosticado com terapia estabelecida para prevenção primária e secundária, sendo anticoagulação. O objetivo deste estudo é avaliar os efeitos de novos anticoagulantes contra usado anteriormente sem ser desprezado em seu uso e benefício. Quase todas as intervenções com esses novos anticoagulantes alcançaram mudanças positivas significativas. No entanto, pesquisas futuras são necessárias para determinar qual método de tratamento é o mais adequado para cada aspecto.

Palavras chave: arritmia; fibrilação atrial; novos anticoagulantes.

Introducción

La fibrilación auricular es una arritmia supraventricular que tiene una duración mayor de 30 segundos, con reemplazo de las ondas P por ondas fibrilatorias que pueden variar en amplitud, tiempo de duración y que se asocia en general con intervalos RR irregulares. La longitud del ciclo auricular es variable y muy rápida. La respuesta ventricular depende de las características electrofisiológicas del nodo AV, la presencia de vías accesorias, el tono simpático y vagal y la acción de diferentes drogas (Loo, Coulombe, Dell’Aniello, Brophy, Suissa & Renoux (2018)).

Según la Sociedad Argentina de Cardiología (xxx), la prevalencia de FA va desde < 0,5% en pacientes menores de 50 años al 5-15% en mayores de 80 años. Teniendo una mayor prevalencia en hombres que en mujeres. La incidencia de la FA no se explica solo por el aumento de la edad de la población, sino también la presencia de otros factores de riesgo.

La FA está asociada con un aumento del número de muertes, accidente cerebrovascular, eventos tromboembólicos, insuficiencia cardíaca y hospitalizaciones; esto empeora la calidad de vida, la disfunción ventricular izquierda y disminuye la capacidad del paciente de realizar ejercicio físico. De allí es que resulta de gran importancia entender que la FA es una enfermedad grave que afecta a pacientes de edad avanzada, con riesgo de tromboembolia, cardiopatía estructural y comorbilidad asociada y que acuden por síntomas agudos relacionados con la arritmia (Deitelzweig, Luo, Gupta, Trocio, Mardekian & Curtice (2018)).

La presentación aguda de la enfermedad es tratada en el servicio de emergencia de los hospitales, lo que explica la gran importancia de un manejo adecuado para incrementar las posibilidades de restauración del ritmo sinusal e instaurar una profilaxis precoz de la tromboembolia arterial. En esta revisión se analiza el impacto de los nuevos anticoagulantes en el tratamiento de la fibrilación atrial.

Metodología

El objetivo de este estudio es valorar los efectos de nuevos anticoagulantes versus los usados antiguamente, sin ser menospreciados en su uso y beneficio, para ello se llevó a cabo una búsqueda sistemática en diciembre de 2017 en las siguientes bases de datos: Science Direct, Revista Española de Cardiología, SIAC Sociedad Interamericana de Cardiología, Fistera, EHRA

European Heart Rhythm Association, e Intramed. Evaluando los efectos que producen estos nuevos fármacos y su impacto en el nuevo mundo farmacológico. Se llevó a cabo un análisis comparativo de las investigaciones.

Resultados

La fibrilación auricular (FA) es una taquiarritmia supraventricular caracterizada por una activación descoordinada de la aurícula. Cuando la aurícula fibrila se está contrayendo a un ritmo de 350-990 impulsos por minuto. El nodo AV filtra estos estímulos y mantiene una frecuencia ventricular entre 90-170 latidos por minuto. En el ECG se manifiesta por un ritmo irregular (intervalos R-R variables) y ausencia de ondas P. El QRS suele ser de duración normal (0,12 seg.); sin embargo, una taquicardia irregular de QRS ancho sugiere FA con bloqueo de rama (Deitelzweig et al., 2018).

Se han propuesto varias clasificaciones clínicas, de FA. Aunque esta puede cambiar con el transcurso del tiempo, es de gran importancia caracterizar el tipo de arritmia. Clínicamente se establecen 4 tipos de FA según la forma de presentación y duración de la arritmia:

1. Primer episodio: Es el primer episodio registrado de FA. Esta definición no depende de la duración, presencia y severidad de los síntomas. Los pacientes presentan un único episodio que nunca se repetirá.

2. Paroxística: Es la FA (> 1 episodio) en los 7 primeros días de su inicio. Se incluye en esta categoría a la FA < 48 horas que se termina con cardioversión o el uso de fármacos.

3. Persistente: El episodio de FA es ≥ 7 días o requiere su terminación por cardioversión eléctrica o farmacológica, pasadas las 48 horas iniciales.

4. Permanente: Cuando la presencia de la arritmia es aceptada por el médico y el paciente o cuando la cardioversión no fue exitosa o no se ha intentado.

Fisiopatología

“Los mecanismos pueden clasificarse en factores disparadores y perpetuadores de la fibrilación atrial. En los pacientes que presentan episodios frecuentes, pero autolimitados, predominan los factores disparadores, mientras que los pacientes con fibrilación atrial persistente o permanente,

cursan en su mayoría con factores perpetuadores; no obstante, siempre hay algún grado de sobreexposición entre ambos grupos de factores” (Coleman, Vaitsiakhovich, Nguyen, Weeda, Sood & Bunz, 2018, p. XXX).

Según la revista Coleman et al., (2018), la fisiopatología de la fibrilación atrial están el envejecimiento y degeneración del tejido auricular y del sistema de conducción, la evolución de la enfermedad cardiaca estructural ya establecida (por ejemplo: enfermedad valvular, miocardiopatía, etc.), factores como isquemia miocárdica, desequilibrios hidroelectrolíticos y metabólicos; la inflamación asociada con la pericarditis o la miopericarditis, la predisposición genética, los medicamentos y el sistema nervioso autónomo.

En relación al tratamiento, los pacientes con fibrilación auricular presentan un riesgo mayor de tromboembolia sistémica y ataque cerebrovascular, lo cual ha hecho que la estrategia antitrombótica mediante el uso de anticoagulantes y antiplaquetarios, haya demostrado que puede disminuir dicho riesgo (Sommerauer, Schlender, Krause, Weißbach, Rieckert. & Martínez, 2018). Es preciso identificar los riesgos a los cuales nuestros pacientes están expuestos, para saber cuál sería el tratamiento idóneo para cada uno de ellos, sin embargo las guías estipuladas para el tratamiento de las enfermedades cardiovasculares a nivel mundial, son muy útiles, siempre y cuando tengamos en cuenta que varias de estas indicaciones, pueden traer consigo varios efectos secundarios, como es el caso del tratamiento para la Fibrilación Auricular, que tiende a aumentar el riesgo de sangrado en el paciente (Sommerauer et al., 2018).

Múltiples estudios estipulan que, el mayor riesgo al que se exponen los pacientes con tratamiento farmacológico anticoagulante, es el sangrado, siendo este considerado unos de los efectos no deseados más comunes por el cual, el paciente se ve obligado a reestructurar el tratamiento, o en el mejor de los casos, las dosis, hasta alcanzar la dosis terapéutica con el menor riesgo de sangrado posible (Sommerauer et al., 2018), (Weirthein, Scolnik, Milshtein, Capua & Glatstein, 2018), (Hsu y Freeman, 2018) y (Chao, Lip., Liu, Lin, Chang & Lo, 2018).

Los nuevos fármacos anticoagulantes, tienen diversas ventajas entre las que su encuentran los niveles plasmáticos estables, lo que elimina la antigua necesidad de monitorizar regularmente a los pacientes. De la misma manera que los antagonistas de la vitamina K actúan en la cascada de coagulación, la diferencia radica en que los anticoagulantes actúan inhibiendo un solo paso de la

cascada de coagulación mientras que los antagonistas de la vitamina K inhiben varios pasos, ya que actúan reduciendo la síntesis de esta vitamina. Su acción farmacológica rápida, así como su mínima interacción con los medicamentos, hacen a estos fármacos una opción muy atractiva para el tratamiento de la fibrilación auricular (Chao et al., 2018) y (Bahrmann & Christ, 2018, p. 3).

En la actualidad existen varios tipos de fármacos anticoagulantes, entre los cuales tenemos a los inhibidores directos de la trombina que se unen a ésta, impidiendo la transformación de fibrinógeno a fibrina, de la misma manera, inhiben la amplificación de la cascada de coagulación al frenar la activación de los factores X, VII y IX y la activación plaquetaria, además de actuar sobre la trombina libre, ejerce su efecto sobre la trombina unida a la fibrina. De estos medicamentos el único que ha completado los estudios hasta la fase III es el Dabigatrán Etxilato, para el uso en la profilaxis del ACV en Fibrilación Auricular (Chao et al., 2018) y (Plitt y Bansilal, 2017).

La familia más grande de fármacos anticoagulantes orales son los inhibidores directos del factor X activado (FXa): Rivaroxabán, apixabán y edoxabán, estos fármacos inhiben de forma selectiva y directa el FXa y por consiguiente la formación de trombina. El FXa libre y unido a la protombinasa es inhibido por el rivroxabán y apixabán, la inhibición del FXa tiene un rol sumamente importante en la anticoagulación ya que, reduce de manera significativa la activación de la cascada de coagulación, así como la activación plaquetaria mediada por la trombina (Chao et al., 2018).

Tabla 1

Clasificación de los Medicamentos Anticoagulantes.

Fase en la cascada de coagulación	Fármaco
Inhiben la fase de iniciación	
Inhibidores del complejo TF/FVIIa	Proteínas anticoagulantes de nemátodos
Inhibidores de la propagación	
Inhibidores indirectos del FXa	Fondaparinux Idraparinux
Inhibidores selectivos directos del FXa	Rivaroxabán Apixabán Edoxabán
Antagonistas de la vitamina K	Warfarina
Inhibidores de la actividad de la trombina	
Inhibidores indirectos de la trombina	Heparina no fraccionada Heparina de bajo peso molecular
Inhibidores directos de la trombina	Dabigatrán

FVIIa: factor VII activado, FXa: factor X activado, TF: factor tisular.

Fuente: Revista Argentina de Cardiología (2015).

El dabigatrán se ha convertido en el medicamento de primera elección entre los inhibidores directos de la trombina, en la profilaxis del ACV en pacientes con fibrilación auricular.

“Un ensayo aleatorizado prospectivo abierto etiquetado comparó dosis ajustadas de warfarina con 150 mg de Dabigatrán, 2 veces/día o 110 mg/día en 18.113 pacientes con FA no valvular. El punto final primario de ACV o embolismo sistémico fue similar entre la warfarina y 110 mg/día de Dabigatrán (riesgo relativo 0,91 para 110 mg de Dabigatrán) y más bajo en los pacientes que recibieron 150 mg de Dabigatrán (0,66)” (Henk, Cao, Tuell, Price, Singh & Mardekian, 2018, p. PAG).

“Las tasas de hemorragia mayor fueron más bajas en el grupo de 110 mg de Dabigatrán (2,71%) y equivalentes entre la warfarina (3,36%) y 150 mg de Dabigatrán (3,11 para la warfarina vs. 150 mg de Dabigatrán), mientras que la hemorragia intracraneal fue más elevada en el grupo warfarina (0,31 para 110 mg, de Dabigatrán; 0,4 para 150 mg de Dabigatrán)” (Henk et al., 2018, p. PAG).

El uso de un tratamiento con los nuevos anticoagulantes ha reducido el principal factor de riesgo de esta terapéutica que es el sangrado, varios estudios han demostrado que este medicamento tiene una elevada eficacia (150mg) y similar seguridad (110mg), por lo que se ha convertido en uno de los tratamientos de elección en cuanto a anticoagulación. A pesar de que en varios estudios se ha podido evidenciar la relación existente entre, el Dabigatrán y el riesgo de isquemia del miocardio, de la cual aún se desconoce el mecanismo por el cual se produce, la relación riesgo-beneficio sigue siendo favorable para el uso de este medicamento (Henk et al., 2018), (Mont, Pérez-Villacastín, 2007), (Sociedad Argentina de Cardiología, 2014) y (Martin, 2013).

El Rivaroxabán es un inhibidor directo, específico, competitivo del FXa, con una vida media de 5-13 horas, 1/3 se excreta por vía renal directa y 2/3 se metabolizan vía CYP 450. Se administra vía oral, dosis única diaria, sin necesidad de monitorización de la coagulación, sus características farmacocinéticas proporcionan al paciente facilidad en la adhesión al tratamiento.

“Las hemorragias mayores y las clínicamente relevantes no mayores fueron similares con Rivaroxabán y warfarina (14.9 vs. 14.5 eventos/100 pacientes-años), aunque las tasas de hemorragia intracerebral fueron significativamente menores con Rivaroxabán (razón de riesgo 0,7). Por el contrario, las hemorragias gastrointestinales fueron significativamente más frecuentes en el grupo Rivaroxabán (15,3% vs. 16,2%)” (Henk et al., 2018, p. PAG)

Por lo que, se demuestra nuevamente que la eficacia de los nuevos anticoagulantes orales es mayor en comparación a la warfarina, sin embargo, existen aún varios efectos indeseables que no se han logrado controlar, como lo es la alta tasa de sangrado gastrointestinal que producen este tipo de medicamentos (Bahrmann & Christ, 2018, p. 3), (Martin, 2013) y (Henk et al., 2018).

Apixabán “es otro anticoagulante inhibidor del factor Xa²³⁻²⁵. Se absorbe rápidamente vía oral, alcanzando concentraciones máximas 3 a 4 horas después. Se une a proteínas en un 87%, eliminación renal 27%, y la mayor parte digestiva, vida media de 12 horas” (Bahrmann & Christ, 2018, p. 3).

El estudio AVERROES26 comparó el uso de Apixabán versus Aspirina en pacientes con FA no valvular en 3 ramas: Apixabán 5 mg 2 veces al día, Apixabán 2,5 mg 2 veces al día y Aspirina 81-324 mg/día. Se siguieron por 1,1 años en promedio (Martin, 2013).

El objetivo primario de eficacia fue Stroke compuesto (isquémico o hemorrágico) o embolia sistémica. Entre los pacientes con FA, para los que el tratamiento con AVK era inadecuado, o no lo deseaban, apixabán redujo el riesgo de embolia sistémica frente a AAS (1,6% versus 3,7% $p = 0,01$). No aumentó el riesgo de hemorragia mayor (1,4% versus 1,2% ($p = 0,57$)) o hemorragia intracraneal (11 casos versus 13). El estudio fue terminado precozmente por la mayor eficacia de Apixabán (Martin, 2013, p. PAG).

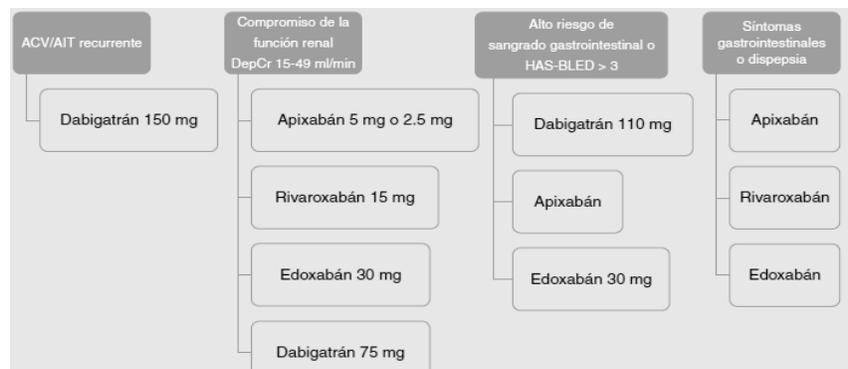
El estudio fue detenido en forma prematura y al año del seguimiento se observó un resultado primario de ACV o embolismo sistémico significativamente favorable para el apixabán (1,6% vs. 3,7%;). Las tasas de hemorragia fueron bajas, pero estadísticamente equivalentes entre ambos grupos (relación de riesgo de apixabán 1,13), incluyendo la hemorragia gastrointestinal (0,86) (Henk et al., 2018).

“El uso de los nuevos anticoagulantes proporciona una gran ventaja en cuanto a la prevención de eventos tromboembólicos con una menor tasa de eventos hemorrágicos. Aunque las diferencias estadísticas entre los anticoagulantes son estrechas y en algunos casos no significativas, se podría recomendar que la elección de uno u otro en determinados casos, se haga con base en la edad y la presencia o ausencia de ciertas comorbilidades” (Sommerauer et al., 2018, p. PAG).

Es totalmente indispensable tomar en cuenta todas y cada una de las necesidades del paciente en el momento de elegir un tratamiento que vaya acorde a sus afecciones.

Tabla 2

Resumen de uso de nuevos anticoagulantes en diferentes patologías



Fuente: (Bahrman & Christ, 2018, p. 3).

La Fibrilación Auricular (FA) es la alteración más frecuente del ritmo cardíaco, uno de cada cuatro personas mayores de 40 años desarrollará FA a lo largo de su vida. En el año 2007 se diagnosticó FA a 6,3 millones de personas en EE. UU, Japón, Alemania, Italia, España, Francia y el Reino Unido. Debido al envejecimiento progresivo de la población se espera que esta cifra se duplique en 30 años.

Los pacientes con FA tienen cinco veces más riesgo de presentar un ACV. Aproximadamente 3 millones de personas sufren un ACV asociado a fibrilación auricular (FA) cada año en todo el mundo. Un aspecto importante es que los pacientes con FA paroxística tienen el mismo riesgo de sufrir este evento que aquellos con FA permanente.

El ACV secundario a FA se asocia con una mortalidad de 25% a los 30 días y de un 50% al cabo de un año. Afortunadamente dos tercios de estos ACV se pueden evitar con tratamiento anticoagulante adecuado.

Conclusiones

Los nuevos anticoagulantes han mostrado mayor seguridad e igual eficacia en la prevención y disminución de riesgo de ataques cerebro-vasculares y embolias sistémicas, en pacientes con fibrilación auricular no valvular, ya que estos se benefician del uso de los nuevos anticoagulantes, debido a que los pacientes con fibrilación auricular no valvular son de baja prioridad en hacer cambios a nuevos anticoagulantes debido a que se mantiene estables con warfarina. El uso de los nuevos anticoagulantes proporciona una gran ventaja en cuanto a la prevención de eventos tromboembólicos con una menor tasa de eventos hemorrágicos. Aunque las diferencias estadísticas entre los anticoagulantes son estrechas y en algunos casos no significativas

Referencias Bibliográficas

Bahrman, P. & Christ, M. (2018). Antikoagulation bei Vorhofflimmern. *Revista Herz*. Volume 43 (3) – Dec 19.

Chao, T., Lip, G., Liu, C., Lin, Y., Chang, S., Lo, L. (2018). Relationship of Aging and Incident Comorbidities to Stroke Risk in Patients With Atrial Fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*. 71(2):122-132.

Coleman C, Vaitsiakhovich T, Nguyen E, Weeda E, Sood N, Bunz T (2018). Agreement between coding schemas used to identify bleeding-related hospitalizations in claims analyses of nonvalvular atrial fibrillation patients. *Clinical Cardiology*. 2018; 41(1):119-125.

Deitelzweig S, Luo X, Gupta K, Trocio J, Mardekian J, Curtice T et al. (2018). All-Cause, Stroke/Systemic Embolism–, and Major Bleeding-Related Health-Care Costs Among Elderly Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation Treated With Oral Anticoagulants. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*.

Henk, H., Cao, F., Tuell, K., Price, K., Singh, P & Mardekian, J. (2018). Treatment and discharge patterns among patients hospitalized with non-valvular atrial fibrillation transitioning from the inpatient to outpatient setting. *Current Medical Research and Opinion*. 1-8.

Loo S, Coulombe J, Dell’Aniello S, Brophy J, Suissa S, Renoux C. (2018) Comparative effectiveness of novel oral anticoagulants in UK patients with non-valvular atrial fibrillation and chronic kidney disease: a matched cohort study. *BMJ Open*. 2018; 8(1).

Martin, A. (2013). Tratamiento agudo de la fibrilación auricular en urgencias. *Revista Española de Cardiología*. 13.

Mont, L., Pérez-Villacastín, J. (2007). Fibrilación y Flutter Auricular Avances en Fisiopatología y Tratamiento. Barcelona: Marge Medica Books.

Plitt, A y Bansilal, S. (2017). The Nonvitamin K Antagonist Oral Anticoagulants and Atrial Fibrillation: Challenges and Considerations. *Journal of Atrial Fibrillation* 9(5).

Sociedad Argentina de Cardiología (2014). Consenso de Fibrilación Auricular. *Revista Argentina de Cardiología*. Vol. 82 Suplemento 2. Octubre 2014. <https://www.sac.org.ar/wp-content/uploads/2014/10/Consenso-de-Recuperacion-Cardiovascular-SAC-2012.pdf>

Sommerauer, C., Schlender, L., Krause, M., Weißbach, S., Rieckert, A & Martinez, Y. (2018). Correction to: Effectiveness and safety of vitamin K antagonists and new anticoagulants in the prevention of thromboembolism in atrial fibrillation in older adults – a systematic review of

reviews and the development of recommendations to reduce inappropriate prescribing. *BMC Geriatrics*. 18(1).

Weirthein J, Scolnik D, Milshtein N, Capua T, Glatstein M. (2018). Accidental Rivaroxaban Intoxication in a Boy. Some Lessons in Managing New Oral Anticoagulants in Children. *Review Pediatr Emerg Care*. Jan 15.